



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent AKYÜZ

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent AKYÜZ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tez aşamamın her anında desteklerini ve emeğini daima ve eksiksiz bir şekilde hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Nehir Samancı Karaman'a teşekkürlerimi sunarım.

Gerek hekimlik hayatımda gerekse sivil hayatımda adeta bir baba şefkati ile dolu bakışlarını bir saniye bile olsun bizden esirgemeyen gönlü güzel insana, ömrüm boyunca emeklerini unutmayacağım ruhu ince üstada, yeri geldiğinde dert ortağım olan sadece hocam değil aynı zamanda bir baba, ağabey olarak hissettiğim reisime, Prof. Dr. Cahit Kaçar'a teşekkürü borç bilirim.

Uzman hekim olma amacıyla girdiğim bu yolda bilgi ve deneyimlerinden anbean faydalandığım, meslek ve hayat tecrübeleriyle aydınlandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Tiraje Tuncer, Prof. Dr. Bülent Bütün, Prof. Dr. Nilüfer Balcı, Prof. Dr. Sibel Çubukçu Fırat, Prof. Dr. İlhan Sezer, Doç. Dr. Ahmet Hakan Nur'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu günlere gelmemin her noktasında, maddi ve manevi olarak her anımda yanımda olan anneme, babama ve ağabeylerime şükranlarımı sunarım.

Zaman akıp giderken karşıma çıkan en güzel roman gibi, dünya günbegün, bıkmadan usanmadan dönerken her güne mutlu uyanmama sebep olan şiir misali, her gözüne baktığımda adeta içinde kaybolduğum eşsiz eşim, her daim yanımda hissettiğim Merve Sarı Akyüz'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca en güzel ve en kötü anlarımda yanımda olan Ersel Turan'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, güzel dostluklarla geçen zamanı pekiştirdiğim hemşire, sekreter, fizyoterapist, personel arkadaşlarıma ve ev arkadaşım Ökkeş'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Ankilozan Spondilit	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etyopatogenez	3
2.1.4 Klinik Belirtiler	8
2.1.5 Fizik Muayene Bulguları.....	14
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	18
2.1.7 Tanı Kriterleri	18
2.1.8 Ankilozan Spondilitte Radyolojik Bulgular	21
2.1.9 Değerlendirme ve İzlem	24
2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı	25
2.1.11 Ankilozan Spondilitte Tedavi	25
2.2 Nöropatik Ağrı	30
2.2.1 Tanım	30
2.2.2 Nöropatik Ağrı Nedenleri	30
2.2.3 Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları	31
2.2.4 Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları	33
2.2.5 Nöropatik Ağrı Tedavisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKÇA	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1 : HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü.....	5
Tablo 2.2 : İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri.....	9
Tablo 2.3 : Çeşitli kriterlere göre tanımlanan inflamatuvar bel ağrısı.....	10
Tablo 2.4 : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).....	16
Tablo 2.5 : Modifiye New York Kriterleri 1984.....	19
Tablo 2.6 : Aksiyel SpA için ASAS Kriterleri.....	20
Tablo 2.7 : Sakroileitin New-York Ölçütlerine Göre Derecelendirilmesi.....	21
Tablo 2.8 : Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	31
Tablo 4.1 : Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Nöropatik Ağrı Varlığına Göre Dağılımı	40
Tablo 4.2 : Nöropatik Ağrı Varlığına Göre Grupların Hastalık Aktivitesi, Yaşam Kalitesi, Fonksiyonel Durum, Depresyon ve Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması	43
Tablo 4. 3 : Hastaların Radyolojik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması..	44
Tablo 4.4: Hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Hastaların painDETECT skoruna göre dağılımı.....	38
Şekil 2 : Nöropatik ağrı ile yaş arasındaki ilişki	41
Şekil 3 : Nöropatik ağrı ile hastaların almakta olduğu ilaç tedavisi arasındaki ilişki.	41
Şekil 4 : Nöropatik ağrı varlığı ile HLA-B27 arasındaki ilişki	42
Şekil 5 : Nöropatik ağrı varlığı ile periferik artrit arasındaki ilişki	45



KISALTMALAR DİZİNİ**AS** : Ankilozan Spondilit**SpA** : Spondiloartropati**NA** : Nöropatik ağrı**RA** : Romatoid Artrit**OA** : Osteoartrit**HLA** : Human Lökosit Antijeni**MHC** : Major Histocompatibility Kompleks**Ag**: Antijen**CTL**: Sitotoksik Lenfosit**IL** : İnterlökin**Anti-TNF** : Anti-tümör nekrozis faktör**ERAP 1** : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1**ASAS** : Assessment in Spondylo Arthritis International Society**İBA**: İnflamatuvar bel ağrısı**MNY** : Modifiye New York**BT**: Bilgisayarlı tomografi**MRG** : Magnetik Rezonans Görüntüleme**DXA** : Dual enerji X-ray Absorpsiyometri**USG** : Ultrasonografi**SİE** : Sakroiliak eklem**NSAİİ** : Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar**CRP** : C reaktif protein**HRCT** : Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi**IgA** : İmmun globülin-A**VAS** : Vizüel Analog Skala**mm** : Milimetre**ESH** : Eritrosit sedimantasyon Hızı**STIR** : Short TI inversion recovery**BASDAI** : Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi**BASMI** : Bath AS Metroloji İndeksi**BASRI** : Bath AS Radyoloji İndeksi**BASFI** : Bath AS Fonksiyonel İndeksi**DMARD**: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs

AxSpA : Aksiyal Spondiloartropati

Nr-axSpA: Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartropati

ASQoL : AS Yaşam Kalitesi Ölçeği

BDI : Beck Depresyon İndeksi

SSZ: Sülfasalazin

Cm : Santimetre

ASDAS : AS Hastalık Aktivite Skoru

STIR : Short Tau Inversion Recovery

DXA : Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri

EULAR : European League Against Rheumatism

SPARTAN : Spondyloarthritis Research and Treatment Network

IASP : Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği

DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions skalası,

VKI : Vücut Kitle İndeksi

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

1. GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS); aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların prototipidir. Yetişkin yaş grubu kronik bel ağrısının en önemli nedenlerinden biri olup, istirahat ile artan, hareketle azalan inflamatuvar nitelikte bel ağrısı ile karakterizedir [1]. Nöropatik ağrı (NA), nosiseptif ağrıdan farklı olarak ağrıyı ileten yollarda oluşan patolojik değişikliklere ve gelişen hassasiyete bağlı olarak oluşan yanıcı, batıcı, zonklayıcı, karıncalanma, uyuşma hissi şeklinde özellikleri olan ve klasik ağrı tedavi yöntemlerinden farklı yaklaşım gerektiren bir ağrıdır [2]. Literatürde Romatoid Artrit (RA), fibromiyalji, osteoartrit (OA) gibi romatizmal hastalıklarda NA'nın eşlik ettiği bildirilmekle birlikte AS ile NA birlikteliğini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır [3, 4]. NA tanısı için altın standart bir yöntem ne yazık ki mevcut değildir. Bu amaçla sıklıkla objektif olmayan NA skalaları kullanılmaktadır. Bu çalışma AS hastalarında NA komponentinin varlığını ve NA'nın hastalık aktivitesi, bazı klinik parametreler, ağrı şiddeti, depresyon ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ankilozan Spondilit

2.1.1 Tanım

“Ankylosing Spondylitis” terimi Yunanca “*ankylos*” (*eğilmiş*) ve “*spondylos*” (*omur*) sözcüklerinden türemiştir [5]. AS, temel olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize, periferik eklem tutulumu da gösterebilen kronik, progresif ve sistemik bir hastalıktır. SpA grubu hastalıkların prototipidir. Spondiloartritler içinde yer alan diğer hastalıklar ise; psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, reaktif artrit ve undiferansiye spondiloartrittir [5]. AS’de sakroileit en erken saptanan bulgu olmakla birlikte periferik eklem tutulumu ve ekstra-artiküler bulgular da gözlenebilmektedir [6].

2.1.2 Epidemiyoloji

Genç erişkin hastalığı olarak tanımlanan AS’nin sıklığı 40-45 yaşlarında pik yapmaktadır. Ancak klinik yakınımaların ortaya çıkışı sıklıkla 20-30 yaşlarındadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan iki kat daha fazladır [7]. Çalışmalar daha çok beyaz ırkta yapılmış olup, tahmin edilen AS prevalansı % 0,1-1,4 arasındadır. Prevalans ırklara ve coğrafik dağılıma göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık HLA(Human Lökosit Antijeni)B27 antijeninin toplumlarda farklı oranlarda bulunması ile ilişkili olabilir [8].

Amerika Birleşik Devletleri’nde 1935-1989 seneleri arasında bakılan hastane kayıtlarına göre hazırlanmış olan bir çalışmada AS yıllık insidansının erkeklerde 1/10.000, kadınlarda ise bu değer üçte biri kadar olduğu görülmüştür [9]. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise AS insidansı 1980-1990 yılları

arasında 7/100.000 olarak saptanmıştır [10, 11]. Yunanistan'daki yıllık AS insidansı 100.000'de 1,5 gibi düşük bir oranda görülmüştür [12].

Toplumdaki HLA-B27 görülme sıklığı özellikle AS olmak üzere tüm spondiloartritler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [13]. HLA-B27 sıklığı AS'li hastalarda % 90-95 iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı % 2-5'tir [7]. HLA-B27 pozitifliği bilinen AS hastalarının HLA-B27 pozitif olan birinci derece akrabalarında hastalık % 10-30 oranında görülmektedir [14].

2.1.3 Etyopatogenez

AS ve diğer spondiloartritlerin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezlerinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır [15]. AS, %90'dan fazla oranda genetik olarak belirlenen gelişim riskiyle büyük ölçüde kalıtsal olduğu bilinen bir spondiloartrit öncül tipidir [16, 17].

HLA-B27 ile alakalı güncel teoriler, yeni artritogenik peptitlerin sunumundan anormal otoimmün uyarı ya da bozulmuş mikrobiyal toleransa dek uzanan geniş bir yelpazeden oluşur [15, 18-21]. Etkilenen yapılardaki hasara yol açan immün efektörler CD4+, CD8+ ve doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücreler olabilir. Biyomekanik stresler de bakteriler için geçiş yolu sağlayarak ya da vücudun daha önceden immün baskılı olan otoantijenlerle karşılaşmasına yol açarak hastalığı tetikleyebilir. Enfeksiyon gibi çevresel tetikleyiciler ise moleküler benzerlik sürecini işleterek öncül bir patojenik basamak yaratabilirler [18].

Ankilozan Spondilitte Genetik Faktörler: Mono ve dizigotik ikiz çalışmalarından hastalığın gelişim riskinin yaklaşık %90 oranında genetik yapı ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır [22, 23]. AS ile HLA-B27 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Belki de AS, bir hastalık ile onun herediter belirleyicisi arasındaki ilişkinin en tutarlı örneğidir. AS gelişimine "majorhistocompatibility complex (MHC)" bölgesinin genetik katkısı %50'dir. AS'li olguların %90-95'inin HLA-B27 (+) olduğu bilinmekle birlikte, HLA-B27 AS gelişiminden sorumlu genetik risk faktörlerinin 1/3'ünden daha azını oluşturur. MHC bölgesine ait HLA-B27

dışında birçok genetik faktör AS gelişiminde rol oynadığı gibi, hastalıktan sorumlu MHC bölgesi dışı genetik belirteçler de bulunmaktadır [15, 17, 24, 25]. Hastalık konkordansı monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde ise %15 olarak bildirilmektedir. HLA-B27 (+) dizigotik ikizlerde konkordansın sadece %27 olması, HLA-B27 dışı ek genlerin de genetik duyarlılık yaratabileceğini düşündürmektedir [17]. AS'li olguların %90'ından fazlasında HLA-B27'nin bir alleli pozitifdir; oysa HLA-B27 (+) bireylerde hastalığın ortaya çıkma riski sadece yaklaşık %5 oranındadır [15].

1. HLA-B27'nin Yapısı ve İşlevi

HLA-B27, MHC sınıf I moleküllerinin bir HLA-B allelidir ve AS için genetik sorumluluk taşıyan belirteçlerin en iyi tanınanıdır. HLA lokusunun genleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Her hücrede bulunmasına karşın antijen (Ag) sunan hücrelerce daha fazla sunulur. HLA-B27'nin HLA B*27:01'den HLA B*27:106'ya dek 132 allel tarafından kodlanan bilinen 105 alt tipi vardır. Tüm alt tipler AS ile ilişkili değildir [15, 18, 19, 21].

2. B27 (+) Bireylerin Çok Az Bir Kısımında (<%5) Ankilozan Spondilit Gelişmesinin Olası Nedenleri

B27'nin farklı allellerinin varlığına bağlanmaktadır. T-hücre repertuarının şekillenmesinde HLA Ag anahtar rol oynadığı için, HLA-B27 (+) bireylerin hastalığa duyarlılıklarının farklılığını, belli HLA-B27 epitoplarına yanıt verme kapasitesi belirler. En sık rastlanan B*2705, AS gelişim riski ile en ilişkili olanıdır. Çünkü bağlanma kapasitesi gösteren daha geniş bir peptid repertuarına sahiptir [4,14,20]. AS ile ilişkisiz alt tiplerin farklı aminoasit içerikleri, sitotoksik T-lenfositlerine sunulan peptid bileşiminin de farklı oluşuna yol açar [18, 24, 26-28]. HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü, aşağıda anlatılan mekanizmalarla açıklanmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü

- Moleküler benzerlik [19, 26, 27]
- Artritojenik peptit sunumu [21, 26]
- Uygunsuz kıvrımlanma [18, 19, 21]
- HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması [26]
- HLA-B27'nin CD4+ T-hücrelerine Ag sunması [26, 29]
- Uzamış hücre içi bakteri yaşamı [18, 19]

Ag: Antijen.

a. Moleküler benzerlik teorisi: 1980 ve 1990'lı yıllarda oldukça benimsenmiş bu mekanizmaya göre, organizmaya ait ve yabancı peptit arasındaki moleküler benzerlik CTL(Sitotoksik Lenfosit) yanıtına ve sonuçta organizmaya ait dokularda otoimmün yıkıma yol açmaktadır [19, 26, 27].Bu çapraz reaksiyona kaynak oluşturabilecek birçok bakteri türü ortaya çıkmıştır ve hem AS'li hem de reaktif artritli hastalarda artritojenik peptitler ve bakteriye özgül olduğu kadar otoreaktif de olan HLA-B27 ile sınırlı CTL'ler saptanmıştır. Moleküler benzerlik teorisine göre, bakteriyel bir enfeksiyon sırasında yabancı Ag'lere karşı oluşan antikolar, HLA-B27 ile çapraz reaksiyon vermektedir. HLA-B27'nin peptit dizilimi enterobakteriler, Chlamidya ve sitokeratin ile benzerdir [26, 30]. Yani aslında organizmanın kendinden olan bir proteine karşı toleransı, bir enfeksiyonun immünolojik sekeli olarak otoimmüniteye dönüşmüştür [27].

b. Artritojenik peptit teorisi: Ana teori; artrit nedeni patojenlere ait ortak, immünolojik olarak baskın, artrite yol açan, HLA-B27-spesifik antijenik peptitlerin varlığı ve bu peptitlerinotoantijenlerle çapraz reaksiyon göstermesidir [21]. HLAB27'nin bakteriyel veya organizmaya ait bir peptiti sitotoksik T-lenfositlerine sunmasıyla başlayan HLA-B27 ile sınırlı bir sitotoksik T-hücresi yanıtının AS'ye yol açtığı düşünülmektedir [26]. Dolayısıyla HLA-B27 (+) bir birey artrit nedeni bir patojenle enfekte olduğunda, eklemlerde HLA-B27 spesifik, sitotoksik T-hücresi aracılı bir otoimmün yanıt başlatılır. HLA-B27 ağır zinciri/β2m kompleksinin ortaya koyduğu organizmaya ait peptitler bakteriyel peptitlere benzerlikleri nedeni ile otoreaktif CD8+ T-hücrelerinin hedefi hâline gelir. Bu durum diğer HLA-B27 allelleri ile oluşmaz. Böylece bu T-hücreleri

kronik inflamasyonla sonuçlanan sitotoksositeye yol açar [18, 21]. HLA-B27 özgülüğü gösteren vazoaktif intestinal peptit reseptör-1 ve Epstein-Barr virüs proteini bir oto- ve yabancı Ag ikilisi örneğidir [15].

c. HLA-B27'nin uygunsuz kıvrımlanması teorisi: HLA-B27'nin ağır zincirinin artriti başlatmasına ilişkin bir diğer olası açıklamadır. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP-1) hücre yüzeyine gönderilecek peptidlerin boyunun uzunluğunu belirleyen bir enzimdir. ERAP-1, IL-23 reseptörü ve IL-1 gen lokusundaki polimorfizmler, yanlış katlanmış HLA B27 molekülüyle beraber aşırı miktarda IL-23 yapımına bu da TH17 hücrelerinin aktivasyonuna ve sonuç olarak inflamasyona neden olacağı bildirilmektedir [31, 32]. HLA-B27'nin normal koşullarda β 2m ile nonkovalan bağlantı yapan, heterodimerik yapıda, alfa ağır zincirinden oluşması beklenir [19, 30]. Ancak, çeşitli çalışmalarla HLA-B27'nin hücre yüzeyinde aberan şekillerde ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. HLA-B27, β 2m yokluğunda disülfid bağlantılı dimerler ya da monomerler oluşturabilir [21]. Stabil bir HLA molekülünün (ağır zincir- β 2m-peptit kompleksi) hücre yüzeyine taşınmadan önce ER'de toplanması gereklidir. β 2m yokluğunda ağır zincirler sonuçta yanlış kıvrımlanır ve parçalanır. Uygun olmayan kıvrımlanma, ağır zincirin anormal şekillenmesi olarak tanımlanır; uygun kıvrımlanmayan proteinlerin ER'de birikimi de aynı adı alır. Çünkü anormal yüzey ağır zincirlerinin varlığında da olağan dışı moleküler şekillenme gelişir. Bu dimerize HLA-B27, destrüktif bir CTL otoreaktivitesine yol açarak hastalık sürecini tetikler [18, 26]. Viral enfeksiyonlar da yavaş kıvrımlanmaya yatkınlık yaratabilir [30].

d. HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması: HLA-B27, HLA sınıf II (DR, DQ ve DP) heterodimerleri tarafından CD4+ T-hücrelerine bir oto-Ag olarak sunulabilir. HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması, moleküler benzerlik teorisinin bir parçasını oluşturur. Bu, HLA-B27 molekülüne ait peptitler, bakteriyel kaynaklı olanlarla benzerlik taşıdığı zaman gözlenen bir durumdur. Ancak hastalık gelişiminde primer bir mekanizma olarak kabul edilmemiştir [26].

e. Dimerize HLA-B27'nin CD4+ T-hücrelerine Ag sunması: Kıvrımlanma hatası sonucunda dimerize yapı kazanmış HLA-B27'nin bir özelliği de CD4+ T-hücrelerini aktive edebilmesidir. CD4+ T-hücreleri aslında sınıf II MHC moleküllerini tanımasına rağmen, β 2m taşımayan homodimer yapısındaki B27'yi,

yani bir sınıf I MHC molekülünü tanıyabilmektedir [29]. Çünkü bu hâliyle B27, MHC sınıf II moleküllerine benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla B27 sadece CD8+ değil, CD4+ T-hücrelerince de tanınmaktadır. Hücre içi bakterilerle enfeksiyon da B27'nin yapısında bu tür bir değişikliğe yol açarak bir yandan da CD4+ T-lenfositlerince immün yanıtın başlamasına neden olur [19, 26, 29].

f. Uzamış hücre içi bakteri varlığı: Salmonella enteritidis'in, en azından HLA-B27 sunan belli hücrelerde, yaşam süresinin uzaması söz konusudur. HLA-B27 enfeksiyöz etkenlerin eliminasyonunu etkileyebilir ve defektli bir immün yanıtı neden olabilir [18, 19]. HLA-B27 (+) bireylerde bu bakterinin hücre içi lizisi azalmış, IL-10 ve bir dereceye kadar da TNF- α (Tümör nekrozis faktör) üretimi artmıştır [26]. Bu modülatör etkileri, HLA-B27'nin yetersiz kıvrımlanması ve ER'de aşırı yüklenmeye yol açmasıyla ilgilidir [33]. Sonuç olarak, örneğin; Salmonella gibi bir bakterinin hücre içi replikasyonuna karşı monositlerin direnme yeteneği bozular. HLA-B27'nin etkin olmayan bir şekilde peptitle yüklenmesi, AS'li hastalarda azalmış bir yardımcı T-hücresi (Th1) yanıtına yol açar. TNF- α ve IFN- γ üreten hücrelerin azalması, hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasını engeller [18, 19].

Ankilozan Spondilitte Çevresel Faktörler

Klebsiella pneumoniae'nin Rolü: Barsakta yerleşen ve gram-negatif bir bakteri olan K. pneumoniae, AS gelişiminden sorumlu tutulan olası bir çevresel etiyolojik ajandır [17]. AS'li hastalarda K. pneumoniae'ya karşı yüksek antikor titreri saptanmıştır. Oysa Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia enterocolitica gibi diğer gram-negatif bakterilere karşı antikor miktarında artış bulunmamıştır [20]. Bu enfeksiyöz ajan, moleküler benzerlik mekanizmasını çalıştırarak AS patogeneğinde yer alır [4]. HLA-B*2705 ile K. pneumoniae'nin nitrojenazı arasında aminoasit benzerliği olduğu gözlenmiştir. Bu benzerlik çapraz reaksiyona yol açmaktadır [18, 20, 34]. Yeterince anaerobik koşullarda, K. pneumoniae'da nitrojenaz üretimi artar ve barsak ortamı da bu koşulları sağlamaktadır. Ayrıca B*2705 ile K.

pneumoniae'nın bir başka komponenti olan, nişasta parçalayıcı pullulanaz sisteminin pulD sekresyon proteini arasında da aminoasit dizisi benzerliği saptanmıştır[20]. AS'nin genç erişkin erkeklerde artmış prevalansı, aşırı nişasta tüketimi ve sonuçta barsakta artmış Klebsiella yoğunluğundan kaynaklanır [18]. AS'li hastaların düşük nişastalı diyetle beslenmeleri substrat azalması sağlayarak barsak florasını etkiler ve pullulanaz sistemi gibi substrat bağımlı enzim ve proteinlerin indüksiyonunu önleyerek hastalığın seyrini değiştirebilir. Düşük nişastalı diyetle beslenen AS'li hastalarda akut faz yanıtlarında azalma olduğu açık bir çalışmada gösterilmiştir [20]. Klebsiella'nın pulA proteini ile Tip I, III ve IV kollajen arasında benzerlik vardır. Tip I kollajen öncelikle kemik ve tendonlarda bulunur. PulA proteinine karşı antikolların Tip I kollajen ile çapraz reaksiyon verme olasılığı, aksiyel iskelette fibröz doku birikmesi ve entezis yerlerindeki inflamasyondan sorumlu olabilir [17]. Kas dokusunda Tip III kollajen, bazal membran, bazal lamina, retina ve korneada Tip IV kollajen bulunur. AS'li olgularda akut anterior üveit gelişimini bu antikollajen antikollar tetikleyebilir. Bütün bu proteinlere karşı oluşan antikollar, HLA-B27 (+) bireylerin sinoviyal dokusu ile çapraz reaktiftir [18]. HLA-B27 ile benzer dizilime sahip enterik peptitlerle karşılaşıldığında immün yanıt uyarılır. Bu immün yanıt otoleransı bozar ve kronik inflamasyon başlar [20].

2.1.4 Klinik Belirtiler

a. İnflamatuvar bel ağrısı ve tutukluk: AS'de en tipik klinik bulgu, sıklıkla pelvis veya alt lomber bölgede lokalize olan, ancak omurganın tamamında da mevcut olan ağrı ve tutukluktur. Ağrı, klinik olarak tanımlanan inflamatuvar bel ağrısıdır. İnflamatuvar bel ağrısının, mekanik bel ağrılarından ayırt edilmesini sağlayan bazı özellikler taşıdığı bilinmektedir (Tablo 2.2). Akut başlayan ağrı, semptomların aktivite ile artması, radiküler ağrı mevcudiyeti mekanik veya dejeneratif nedeni düşündürür [5]. İnflamatuvar bel ağrısının klinik özelliklerinin ele alındığı kriterler oluşturulmuştur. Calin ve ark. ileri sürdüğü beş kriterden en az dördünün olması durumunda bel ağrısı inflamatuvar ağrıdır (Tablo 2.3). Ağrı

başlangıçta kısa süreli ve belirgin olmadığı için başlangıcı hastalar tarafından net söylenmez, bu şekilde ağrının sinsi başlangıçlı ağrı olduğu kabul edilir. Rudwaleit ve ark. ise bu kriterleri gözden geçirerek dört kritere indirmiş ve en az ikisinin mevcut olması durumunda ağrının inflamatuvar olduğundan bahsetmiştir (Tablo 2.3). En son Uluslararası Spondiloartrit Çalışma Grubu'nun [Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)] inflamatuvar bel ağrısı için düzenlediği kriterler (duyarlılık %77, özgünlük %91.7; ASAS erken AkSpA çalışmasındaki hastalar göz önüne alındığında duyarlılık %79.6, özgünlük %72.4) şu ana kadar ileri sürülen en tatmin edici kriterler özelliği ile ön plana çıkmaktadır. Bu kriterlerden en az dördünün bulunması bel ağrısının inflamatuvar olduğunu yüksek olasılıkla gösterir (Tablo 2.3) [35].

Tablo 2.2: İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri.

- Şikâyetlerin 45 yaşından önce başlaması
- Semptom süresinin üç aydan fazla olması (kronik ağrı)
- Belde lokalize olması
- Yer değiştiren kalça ağrısı
- Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran bel ağrısı
- En az 30 dakika süren sabah tutukluğu
- Şikâyetlerin sinsi başlaması
- Egzersizle düzelme
- İstirahat ile bel ağrısının geçmemesi

Tablo 2.3: Çeşitli kriterlere göre tanımlanan inflamatuvar bel ağrısının özellikleri [35].

Calin ve ark.	Rudwaleit ve ark.	İBA eksperleri (ASAS)
Başlama yaşı <40 yıl	Sabah tutukluğu >30 dk.	Başlama yaşı <40 yıl
Bel ağrısı süresi >3 ay	Egzersizle düzelme, istirahatle değil	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Ağrı nedeni ile gecenin ikinci yarısında uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah tutukluğu	Gezici kalça ağrısı	İstirahatle düzelmeme
Egzersizle düzelme		Gece ağrısı (yataktan kalkınca düzelme)
4/5 varsa İBA	2/4 varsa İBA	4/5 varsa İBA

ASAS: Assessment in SpondyloArthritis International Society,

İBA: İnflamatuvar bel ağrısı.

Ağrı iliak bölge, üst bacak yan ve arka yüzüne doğru yayılabilir, siyatik sinir basısı ile karışabilir. Başlangıçta genellikle tek taraflı veya aralıklı olmaya meyilli olan ağrı, aylar içerisinde bilateral ve kalıcı olur. Bel tutuk ve ağrılı hâle gelir. İnflamatuvar bel ağrısı AS'nin en diagnostik özelliğidir. Zamanla ankilozla doğru progresyon olursa inflamatuvar ağrı genellikle azalır, yerini fonksiyonel yetersizlik alır [35].

b. Göğüs ağrısı: Torakal omurganın tutulumu, kostasternal ve manibriosternal eklemlerde inflamasyon ve entezit hastalarda göğüs ağrısına neden olur, ağrı öksürmek ve hapşırma ile artar, plörezi ile karışır [5]. İnflamatuvar süreç öksürükle artan sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir. AS'nin erken dönemlerinde göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir.

c. Periferik eklemler: Hastaların yaklaşık üçte birinde periferik eklem tutulumu ile karşılaşılır. Kadınlarda, HLA-B27 pozitif olanlarda daha sıktır. Tipik olarak, alt ekstremitelerde ve sıklıkla büyük eklemlerin monoartrit veya asimetrik oligoartrit şeklinde tutulumu görülür. Dizler başta olmak üzere dirsek, el bileği ve ayak eklemlerinde etkilenme olur. Görülme sıklığı hastalık süresi ile birlikte artar. Periferik artrit olması hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür [5].

Temporomandibüler eklemler (%4-35) de etkilenebilir, ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir [36].

d. Aksiyel eklemler (kalça ve omuz eklemi): AS'de kalça ve omuz eklemlerinin tutulumu sıktır, periferik artrit olarak değil, aksiyel iskelet tutulumunun bir parçası gibi değerlendirilir. Kalça ve omuz eklemleri %35'e varan oranda tutulabilir. Hastalığı erken yaşta başlayanlarda, HLA-B27 pozitif olanlarda kalça tutulumu ile daha sık karşılaşılmaktadır. Juvenil başlangıçlı (≤ 16 yaş) hastalar en yüksek riske sahiptir. Aksiyel tutulumun ciddiyeti de kalça tutulum riskini artırmaktadır. Kalça tutulumu yaygın olarak bilateraldir ve radyolojik olarak inflamatuvar artritlerdeki gibi simetrik konsantrik daralma ile seyreder. Eklem hareketlerinde kısıtlılık ve fleksiyon deformitesi gelişir. Kalça tutulumu sıklıkla ciddi destrüksiyona ve özürüllüğe neden olur. Semptomları belirgin olan ve görüntülemeye destrüksiyon saptanan hastalarda yaşa bakılmaksızın total kalça artroplastisi düşünülmelidir [5, 37, 38]. Omuz tutulumu ile sık karşılaşılır, ancak kalça ve omurga tutulumu kadar özürüllük nedeni değildir. Klinik olarak rotator kaf tendiniti, akromiyoklaviküler eklem tutulumu ile karşımıza çıkar. Radyografik değerlendirmede omuzda iki tip tutulum tanımlanmıştır: Nondestrüktif form; humerus başının glenoide ankilozu ve korakoklaviküler ligament ossifikasyonu görülür. Daha az karşılaşılan diğer form; humerus başının erozyonudur ki "*hatchet sign*" olarak adlandırılır [39].

e. Entezit: Tendon, ligament, fasya ve eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki ağırlı inflamasyonudur. AS'ye spesifik bir özelliktir. AS'de omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler, kapsüller ve ligamentöz(interspinöz, paravertebral ligamentler) bağlantı yerleri tutulabilir. Görülme sıklığı ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon vardır. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerdeki kısıtlanmalardan yüksek oranda entezit sorumludur. Omurga dışı bölgelerde de entezit görülür. Genellikle alt ekstremitelerde yerleşim görülür. Alt ekstremitede en sık görülen bölge, aşil tendonu ve plantar fasya insersiyosudur. Omurga dışındaki diğer yerleşim yerleri; iliak krest, tibial tüberkül, büyük trokanter, iskiyal tuberosit ve ön göğüs duvarıdır [5].

f. Daktilit (sosis parmak): Daktilit spesifik olmamakla birlikte, spondiloartritlerin karakteristik bulgusudur. AS'de yaygın değildir, daha çok

reaktif artrit, psöriyatik artrit ve undiferansiye spondiloartrit için tipiktir. Şişlik sadece eklem lokalize değil, parmağın tümünü içerir. Sinovit, entezit, tenosinovit ve yumuşak doku şişliğinin beraber görüldüğü bir kombinasyondur [35].

g. Kırık: Spinal osteoporozun süreli AS'de yaygındır ve kırık riski artmıştır. Spinal osteoporozun nedeni proinflamatuvar sitokinler, azalmış mobilite olabilir. Osteoporoz rijit ankiloze omurganın minimal travma ile kırılmasına neden olabilir. Hastalığın seyrinde, ani değişiklik olan ve farmakolojik tedaviye rağmen devam eden bel ve sırt ağrısı varlığında kırık olasılığında akılda bulunmalıdır. Nörolojik semptomlar görülmeyebilir ve önceden travma öyküsü de olmayabilir. Kırık durumunda teşhis için radyolojik görüntülemenin sensitivitesi düşük olup, bilgisayarlı tomografi(BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme(MRG) yapılmalıdır. Sindesmofitler yüksek değerlere neden olabildiğinden kemik yoğunluğunun yanlış değerlendirilme ihtimali artar. Tanı ve takipte kalça dual enerji X-ray absorpsiyometri(DXA) ölçümlerinde kalça kemik mineral yoğunluğunun alınması, lateral DXA çekimleri veya semikantitatif BT'nin tercih edilmesi önerilir. Osteoporotik kırıklar torakal bölgede kifoz artışına, oksiput-duvar mesafesinin artmasına neden olur. Atlanto-aksiyel sublüksasyonu sonrası nörolojik bulgular gelişebilir [5].

Eklem Dışı Özellikler

Yorgunluk, kilo kaybı ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir. Ağrıdan dolayı uyku kalitesinde azalma ve dinlendirmeyen uyku sonucunda gün boyu devam eden uyku olabilir. Ayrıca yorgunluğun hastalık aktivitesi, mental durum, fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.

Göz tutulumu: En sık görülen göz tutulum tipi olan akut anterior üveit (irit veya iridosiklit), ayrıca AS'nin en sık görülen eklem dışı tutulumudur. Göz tutulumunun hastalık aktivitesi ile ilişkisi bildirilmemiştir. Hastaların yaklaşık%20-30'unda görülür ve bu hastaların %25-40'ında birden fazla atak olabilir. İnsidansı HLA-B27 pozitif hastalarda, periferik artritli olan hastalarda artmıştır. Akut anterior üveiti hızlı bir şekilde tanımak ve tedavi etmek, irreversible görme kaybı gelişmesini önlemek için önemlidir. Hastalarda ani başlayan tek

tarafli göz ağrısı, kızarıklık, lakrimasyon artışı, fotofobi ve görme bulanıklığı vardır. Ataklarda farklı göz etkilenebilir. Tedavi edilmeyen veya tedavide gecikilen olaylarda posterior sineşi, glokom, katarakt gelişebilir. Erken tedavide ile ataklar sekelsiz olarak geriler [5].

Kardiyovasküler tutulum: Bazı çalışmalarda, hastalarda kardiyovasküler riske bağlı mortalite oranının genel popülasyona göre arttığı bildirilmiştir. AS'de kardiyovasküler tutulum insidansı %10-30 olarak değişmektedir. Kardiyovasküler sistem tutulumu hastalık süresiyle, periferik eklem tutulumuyla ve HLA-B27 pozitifliğiyle yakından ilişkilidir. Kardiyak tutulum asendan aortitis, aort kapak yetmezliği, ileti bozuklukları, sol ventrikül disfonksiyonu, kardiyomegali, perikardit şeklinde görülebilir. En sık ileti bozuklukları ve aort yetmezliği ile karşılaşılır [40].

Pulmoner tutulum: Nadir olup genellikle asemptomatiktir. Respiratuar komplikasyonlar; göğüs duvarı hareketlerinde kısıtlanma, sekonder pulmoner enfeksiyonla birlikte karşılaşılabilecek apikal fibrobüllöz hastalık, spontan pnömotoraks ve obstrüktif uyku apnesidir. AS, pulmoner apikal fibrokistik hastalığın sık görülen sebeplerindendir. Akciğerin üst loblarının yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterizedir. AS başlangıcından ortalama olarak iki dekat sonra semptomatik hale gelir. Erken dönemde asimetrik veya unilateral olabilir. Süreç ilerledikçe bilateral apikal fibrobülloz lezyonlar, kistler, kaviteler, fibrozis oluşur. Erkeklerde daha sık görülür, erkek/kadın oranı50:1'dir. Apikal fibrokistik hastalık, kavitelerin bakteri veya funguslar ile süper enfeksiyonu sonrasında semptomatik duruma gelir. Aspergillus fumigatus en sık izole edilen patojendir. Torasik omurganın, kostovertebral ve göğüs ön duvarı eklemlerinin füzyonuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma, restriktif tipte akciğer hastalığı gelişebilir. Rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite genellikle artarken, vital kapasite ve total akciğer kapasitesi göğüs duvarı hareketlerinin azalması sonucunda azalmıştır. Tanıda akciğer grafisi faydalıdır. Bununla birlikte, yüksek rezolüsyonlu BT, göğüs radyografileri normal olan semptomatik kişilerde interstisyel akciğer hastalığını açısından önemli bir yardımcıdır. Pulmoner fonksiyonların yeterli devamlılığını sağlamak için AS'li hastaların solunum ve

aerobik egzersizlerini düzenli yapmaları ve sigara içmemeleri kesinlikle önerilmelidir [41].

Nörolojik tutulum: AS'de kırık, kompresyon, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk patolojileri ve spinal stenoz nörolojik komplikasyonların sebebi olabilir. Ankiloze olmuş vertebrada minimal travma ile spinal fraktür görülme oranı genel popülasyondan 4 kat, medulla spinalis yaralanma insidansı ise 11 kat daha fazladır [42]. RA'da daha sık karşılaşılan atlantoaksiyel subluksasyon, AS'li hastalarda %2 oranında görülmektedir. Minör travmalar, rijit, ankiloze omurgada kırıklara yol açabilir. En sık görülen kırık yerleri servikal 5-6, servikal 6-7 vertebra düzeyleridir. Uzun süreli AS'de kauda ekuina sendromu nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. Semptomlar araknoidite bağlı lumbosakral sinir kökü hasarı sonucu gelişir. Ağrı, duyu kaybı, motor güçsüzlük, üriner ve barsak semptomları görülür. Progresif başlangıçlı üriner ve fekal inkontinans, impotans, eyer tarzı anestezi, derin tendon reflekslerinde kayıp oluşur. BT ve MRG tanıda önemlidir. Görüntüleme bulgusu olarak kompresif lezyon yoktur. Araknoidit ve araknoid adezyonlar saptanabilir [5].

Renal tutulum: Uzun süreli olan hastalıkta Sekonder tip amiloidoz nadiren karşılaşılan bir komplikasyondur. Ancak AS'deki en yaygın (%62) renal tutulumdur. AS'li hastalarda immünglobulin A(IgA) nefropatisi%30 sıklıkta bildirilmiştir [5].

Gastrointestinal tutulum: Gastrointestinal açıdan asemptomatik veya intestinal barsak hastalığı tanısı almamış AS'li hastaların %20-70'inde kolonoskopik mukozal biyopsilerde sublinik inflamatuvar lezyonlar görülmüştür. Takiplerinde, bu hastaların %6'sında intestinal barsak hastalığı gelişmektedir [5].

2.1.5 Fizik Muayene Bulguları

AS'nin tanı ve takibinde ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılması gereklidir. Patognomonik fizik muayene bulgusu yoktur. Hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde önemlidir.

Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken noktalar:

- 1) Sakroiliak eklem muayenesi
- 2) Spinal mobilite ölçümleri
- 3) Entezis noktaları
- 4) Periferik eklem muayenesi
- 5) Postür

a. Spinal mobilite: Sindesmofitler, faset eklem ossifikasyonu spinal mobilitede azalma ile sonuçlanır. Omurga muayenesinde; lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyonunda azalma saptanabilir. Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması hata oranını azaltır. Lomber mobilite, Schober testi, modifiye Schober testi, el yer mesafesi ve lateral fleksiyon testleri ile ölçülür [43]. Schober testi ve modifikasyonları lomber omurganın öne fleksiyonunu değerlendirmede yararlı bir testtir. Hastalığın erken döneminde normal olabilir. Orijinal Schober testinde, hasta ayakta dik dururken lumbosakral bileşke işaretlenir, bu bileşkenin 10 cm üzerine ikinci bir işaret konularak hastanın yapabileceği kadar öne eğilmesi istenir. Bu iki nokta arasındaki mesafe ölçülür. İki nokta arasındaki uzaklık 15 cm'den az olursa lomber omurga mobilitesi azalmış anlamına gelir. Modifiye Schober testinde ise Venüs gamzeleri birleştirilerek, bu çizginin 10 cm üstüne ikinci bir işaret ve 5 cm altına üçüncü bir işaret konularak hastanın öne eğilmesi istenir. İkinci ve üçüncü noktalar arasındaki mesafeden az 20 cm olmalıdır. Dizler tam ekstansiyodayken hastanın, mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' ölçümü ile spinal mobilite değerlendirilebilir. Lomber lateral fleksiyon hareketleri de azalabilir. Lateral fleksiyonların ölçülmesi için hasta sırtını duvara dayar, kollar yana sarkıtılmış, üst ekstremitte ekstansiyonda, eller uyluğa yapışık vaziyette (hazır ol durumu). Bu dik pozisyonda elin orta parmağı ile yer arasındaki mesafe ölçülür, hasta gövdeyi öne eğmeden, dizleri ekstansiyonda ve karşı taraf topuğunu yerden kaldırmadan yana doğru eğilir. Orta parmak ve yer arasındaki mesafe tekrar ölçülür, her iki ölçüm arasındaki fark hesaplanır. Bu ölçümler sağ ve sol lateral fleksiyonlar için ayrı ayrı hesaplanır. Servikal tutulum genellikle geç dönemlerde belirginleşir özellikle

ekstansiyonu kısıtlar. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Lateral servikal fleksiyon tragus-akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için intermalleolar mesafe ölçülür [43].

Spinal mobilite ölçümleri için 1994 yılında yeni indeksler tanımlanmıştır. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) kullanılabilir [44].

➤ BASMI'de kullanılan ölçümler:

- 1) Servikal rotasyon
- 2) Tragus-duvar mesafesi
- 3) Lateral fleksiyon
- 4) Modifiye Schober
- 5) İntermalleolar mesafe

Tablo 2.4: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

	Hafif	Orta	Ağır
Lateral lomber fleksiyon	>10 cm	5-10cm	<5 cm
Tragus-duvar mesafesi	<15 cm	15-30cm	>30cm
Modifiye lomber schober	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Maksimal intermalleolar Mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Servikal rotasyon (derece)	>70°	20-70°	<20°

b. Göğüs ekspansiyonu: Kostosternal, kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumunu belirlemek amacıyla göğüs genişlemesi ölçülür. Normal

değerler yaş ve cinsiyet bağımlıdır. Erkeklerde dördüncü interkostal aralıktan (yaklaşık meme başı hizası), kadınlarda ise memenin tam altından ksifosternal düzeyden Göğüs ekspansiyonundaki azalmayı değerlendirmek için göğüs çevresi ölçülerek derin inspiriyum ve ekspiriyum arasındaki fark belirlenir. Bu farkın 5 cm altında olması anlamlıdır [45].

c. Entezit: İskial tuberositas, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manubriosternal bileşkeler, supraspinatus insersiosu, iliak krestler entezit için muayene edilmelidir. Özellikle yataktan kalktıktan sonra yere ilk basıldığında oluşan topuk ağrısı, Aşil ve plantar fasiya enteziti için spesifik bulgudur [46].

d. Sakroileit: Sakroiliak eklemleri değerlendirmek amacıyla sakroiliak ve pelvik kompresyon testlerinin yanı sıra Gaenslen ve Fabere testi de yapılabilir. Bu testler sakroiliak eklemdaki ağrıyı ortaya çıkarabilir; ancak bu testler, bölgedeki diğer anatomik yapılardan dolayı sensitif ve spesifik değildir. Hastalığın erken döneminde negatif olabildikleri gibi, fibrozis ve kemik ankilozun geliştiği ileri dönemlerde de negatif hâle gelebilirler. Sakroiliak eklem duyarlılığını saptamak için sakroiliak kompresyon testi hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine, aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır. Hasta yüzükoyun yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında ağrı duyabilir. Sırtüstü yatarken bir kalça sabitleştirilip karşı koksofemoral eklem fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyon yapmaya zorlanırken karşı sakroiliak eklem bölgesinde ağrı duyabilir (Fabere testi). Muayene masasının ayakucuna gluteal bölgeler gelecek şekilde sırtüstü yatan hastanın bir kalçası hiperfleksiyonda, diğeri ise hiperekstansiyonda olursa yine sakroiliak eklemda ağrı ortaya çıkabilir. Muayene masasının yan kenarına yakın yatan hastaya aynı taraf bacağı aşağı doğru uzatması söylenip bacak ekstansiyona zorlandığı zaman o taraf sakroiliak eklemda ağrı ortaya çıkabilir (Gaenslen testi) [47].

e. Postür: Hastalığın ilerlemesi ile karakteristik postür gelişir. Anormal postürün ilk bulgusu, lomber lordoz kaybıdır. Torasik kifoz artışı bunu izler, ciddi vakalarda boyun öne doğru eğilir. Dik durabilmek için dizler ve kalça hafif fleksiyonda durmaya başlar.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

AS tanısı için tanısal testi yoktur. Genel olarak rutin kan testleri yararlı değildir. Normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya normal C-reaktif protein(CRP) düzeyleri aktif hastalığı ekarte ettirmez. Yüksek ESH ve CRP düzeyleri, hastaların %75'ine ulaşan oranlarda bildirilmiştir, fakat hastalık aktivitesi ile korelasyonu yoktur. Periferik eklem tutulumu olan hastalarda sadece spinal tutulum ile seyreden hastalara göre daha yüksek oranda ESH ve CRP yüksekliği mevcuttur. Diğer taraftan, artmış CRP düzeyleri tümör nekrozis faktör blokerlerine iyi tedavi yanıtı için prediktördür [5]. CRP dışında matriks metalloproteinaz-3, vasküler endotelyal büyüme faktörü, kalprotektin, visfatin gibi biyobelirteçler radyolojik spinal progresyon açısından riskli kişileri tanımlamak için kullanılabilir, ancak günümüzde klinik pratikte önerilen sadece CRP'dir [48]. Sitokinlerle ilgili SpA'lı hastalarda yapılan bir araştırmada, IL-6 seviyeleri ESH ile paralel bulunmuştur. IL-6 seviyesi periferik artriti olanlarda olmayanlara göre 5 kat yüksek olarak görülmüştür [49].

AS'li hastaların %15'inde kronik hastalığa bağlı hafif normokrom normositer anemi olabilir. Serum IgA yüksekliği AkSpA'da siktir. Aktif hastalıkta aterojenik lipit profili görülür. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi azalmıştır. HLA-B27, AkSpA'lı hastaların \geq %90'ında pozitifdir. Sağlıklı insanların %8'inde de HLA-B27 pozitif olabileceğinden diagnostik değildir. HLA-B27'nin araştırılması klinik değerlendirmede zorunlu değildir, ancak özellikle negatif görüntüleme bulguları olan kişileri klasifikasyonunda faydalıdır [50].

2.1.7 Tanı Kriterleri

Günümüzde AS tanısı koyabilmek için 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri (Tablo 2.1) ile 2009' da aksiyel spondiloartropati (SpA) için *Assessment in Spondylo Arthritis International Society* (ASAS) (Tablo 2.2) tarafından belirlenen sınıflama kriterleri kullanılmaktadır [7].

Tablo 2.5: Modifiye New York Kriterleri 1984

1. En az 3 aydır var olan, egzersiz ile düzeliyor istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsine göre normal değerlerin altında olması
4. Evre 2-4 bilateral sakroileit
5. Evre 3-4 unilateral sakroileit

Kesin AS: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroileit

Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Modifiye New York kriterlerinin duyarlılığı hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterir. Hastalık süresi 2 yıl ve daha az ise duyarlılığı düşüktür. Hastalık süresi 10 yılı aşan hastalarda duyarlılığı %60.2'dir. Modifiye New York (MNY) kriterleri hafif, undiferansiyel veya erken hastalığı belirlemek için yeterli değildir. MRI kullanımı sayesinde direkt grafide görülemeyen inflamasyon bulgularının görülmesiyle, aksiyal SpA hastalarının tanılarında yaşanan gecikmeyi önlemek ve tedavi başarısını artırmak amacıyla 2009 yılında ASAS kriterleri geliştirilmiştir. Erken hastalıkta bel hareketlerinde kısıtlılık, göğüs ekspansiyonun azalması gözlenmez, konvensiyonel direk grafi de normal saptanır. Bu yüzden ASAS yeni tanı kriterlerinde aksial spondiloartropatileri; 45 yaşın altında 3 aydan uzun süren bel ağrısının olması temeline dayandırmıştır [51].

Tablo 2.6: Aksiyel SpA için ASAS Kriterleri

Bel ağrı süresi >3 ay olan ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda
HLA B27 + ≥ 2 SpA bulgusu veya Görüntülemelerde sakroileit + ≥ 1 SpA bulgusu

Görüntülemelerde Sakroileit	SpA Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• Magnetik Rezonans Görüntülemelerde (MRG) aktif inflamasyon• Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuar bel ağrısı• Artrit• Entezit• Üveit• Daktilit• Psöriazis• Crohn/Kolit• Non-Steroid Antiinflamatuar İlaçlara (NSAİİ) iyi yanıt• Aile öyküsü• HLA B27 (+)• Artmış C reaktif Protein (CRP)

2009 ASAS kriterleri, tüm aksiyel SpA'ların değerlendirilmesinde; özellikle erken evre hastalarda tanı ve tedavi planlanması açısından önemlidir. Radyografinin anlamlı olmadığı bu evredeki hastalara non-radyografik aksiyel SpA tanısı konulmuş ve %12' sinin ilk 2 yıl içinde AS tanısı aldığı belirtilmiştir [44]. ASAS kriterlerinin aksial SpA saptamadaki duyarlılığı %83, özgüllüğü %84' tür [44]. Geç dönemde karşılaşılan ankiloz kelimesini içeren AS yerine aksiyel SpA ifadesinin kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmüştür. Aksiyel SpA'nın da 'non-radyografik SpA' ve 'radyografik SpA' alt gruplarına ayrılması gerektiği yapılan değerlendirmeler sonucunda kararlaştırılmıştır [52].

2.1.8 Ankilozan Spondilitte Radyolojik Bulgular

Görüntüleme yöntemlerinin, AS'nin tanısında çok önemli bir yeri vardır. Direk konvansiyonel grafiler, ultrasonografi (USG), BT, MRG ve sintigrafi kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

1. Konvansiyonel Radyografi

a. Sakroiliak eklem: AS şüphesi olan hastalarda sakroiliak eklem (SİE) görüntülemesinde ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi direkt pelvis grafisidir. AS tanısında SİE'lerdeki yapısal hasar bulguları New York kriterlerine göre dört evrede sınıflandırılmaktadır(Tablo2-7).

Evre 0	Normal, sakroiliak eklem normal görünümde
Evre 1	Kuşkulu, özgül olmayan değişimler var
Evre 2	Minimal sakroileit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme
Evre 3	Orta derecede sakroileit, eklem her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
Evre 4	Ankiloz, eklemde tam füzyon

Radyografide sakroiliit evrelemesinin hekimler arası uyum değerlendirildiğinde, bilateral ileri evre sakroiliitte yüksek iken unilateral veya erken evre sakroiliitte düşük olarak tespit edilmiştir [4]. Bununla beraber özellikle yaşlı popülasyonda osteoartrite sekonder SİE'deki yapısal değişiklikler dikkate alınmalıdır. Ayrıca radyografide, erken dönem SİE'nin inflamatuvar bulgularını görebilmek mümkün değildir. Bu nedenle pelvis radyografisi normal olan, ancak aksSpA klinik şüphesi yüksek olan hastalarda aksSpA tanısı SİE MRG ile desteklenebilir [53].

b. Omurga: AS'li hastalarda omurgada vertebra korpusu, diskovertebral kısım, vertebral kolonun sinoviyal eklemleri (faset eklemler, kostovertebral eklemler ve kostotransvers eklemler) ve beraberinde vertebral kolonun ligamanlarında tutulum gözlenebilir. Radyografik bulgular; osteodestruktif (erozyon), osteoproliferatif (skleroz, kare vertebra sindesmofit, entezopati, disk kalsifikasyonu, kemik köprüleşme, vertebral ankiloz/bambu omurga) ve osteoporoz (osteopeni, spinal kırık) olarak görülebilir. Erozyon sıklıkla vertebra köşelerinde ve son plaklarda (end-plate) lokalizedir. Vertebra korpusunun konkav üst ve alt yüzeylerinin anteriorunda oluşan erozyona ve sonrasında gelişen periost reaksiyonu ve yeni kemik oluşumuna sekonder kare vertebra, vertebra korpusunun üst ve alt son plaklarında skleroz oluşması sonucunda parlayan köşeler (*shiny corner*, *Romanus lezyonu*), anulus fibrozisin dış yüzünün ve spinal ligamanların ossifikasyonu sonucu sindesmofit ve simetrik olarak sindesmofitlerin köprüleşmesi ile bambu kamışı görünümü oluşur [54, 55].

Konvansiyonel radyografi, sindesmofiti göstermede MRG'ye göre daha avantajlıdır. SpA'lı hastalarda diskovertebral üniteadaki değişiklikler Cawley ve ark. tarafından üç sınıfta incelenmiştir [56].

- **Tip 1 lezyon (Anderson Tip A):** Hastalığın genellikle ilk dekadında gözlenen vertebra (sıklıkla torakolomber) son plakta lokalize santral yerleşimli kendini sınırlayan lezyonlardır. Radyografide son plakta erozyon olarak gözlenebilen Tip 1 lezyonlar MRG ile daha sensitif olarak değerlendirilebilir.

- **Tip 2 lezyon:** Lokalize periferik eroziv lezyonlar (*Romanus lezyonu*) ile birlikte reaktif skleroz (*shiny corner*) olarak tanımlanan bu lezyonlar sıklıkla lomber vertebra anterior son plakta gözlenmektedir.

- **Tip 3 lezyon (Anderson Tip B):** Diskovertebral bileşkedeki hem santral hem de periferik lezyonları içerir.

2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi yapısal hasarın değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografiye göre üstündür. 2017 yılında Koning ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, AS hastalarında düşük doz BT'nin, özellikle torakal vertebrada yapısal hasarın progresyonunu belirlemede radyografiye göre daha

duyarlı olduğu belirtilmiştir [57]. Ancak BT, aksSpA tanısında, yüksek radyasyon dozundan dolayı günlük pratikte tercih edilmemektedir [58].

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

a. Sakroiliak ekleme akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar: SpA hastalarında; kompleks anatomik yapısı olan SİE ve periartiküler bölgedeki (entezit, kapsülit, ligamanlar gibi) inflamatuvar lezyonların tespitinde, MRG (sensivite %73-90; spesifisite %90-97) diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlıdır. SİE'deki akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar görülebilir. Akut inflamatuvar lezyonlarının en önemlisi T1'de hipointens, STIR ve/veya kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde hiperintens görülen periartiküler ve subkondral kemik iliği ödemi (osteit) aktif sakroiliit için çok önemli bir bulgudur. Tipik olarak SİE'lerin alt ve posterior 1/3'ünde görülür. Bunun dışında Kontrastlı T1A yağ baskılı görüntüde hiperintens olarak görülebilen sinovit ve kapsülit görülebilir. Sinovit STIR sekansta eklem sıvısından ayırt edilemez ancak kapsülit STIR sekansta hiperintens olarak görülür. Kapsülit sıklıkla ön ve arka kapsülü tutar. Önde eklem kapsülü dereceli olarak ileum ve sakral kemik periostuna uzanarak entezis oluşturabilir. Entezit retroartiküler bölgedeki interosseöz ligaman ve tendonların kemiğe yapıştığı yerde STIR veya kontrastlı T1A yağ baskılı görüntülerde hiperintens olarak izlenir [44]. SİE: Sakroiliak eklem, STIR: "Short TI inversion recovery". Sakroiliak ekleme kronik inflamatuvar lezyonlar ise subkondral skleroz, erozyon, yağ depolanması, kemik köprüler/ankiloz olarak gözlenebilir [44].

b. Omurgada akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar: AS'de MRG ile vertebra köşeleri, vertebra son plaklar, faset eklem, kostakondral ve kostasternal eklemlerde tespit edilen yağlı dejenerasyon bulguları; hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek olan yapısal hasar bulgularının (ankiloz, sindesmotif) belirleyicisi olabilir [59]. Omurga MRG, akut ve kronik inflamatuvar lezyonların yanı sıra spinal kırıklar, araknoid divertikül ve kauda ekuina gibi komplikasyonların tanısında da yardımcıdır [44]. Omurgada akut inflamatuvar lezyonlar içerisinde en sık anterior/posterior spondilit görülür. Vertebra korpusunun üst ya da alt son plağının anterior ya da posteriora köşesi etkilenir. Anterior spondilite ise Romanus lezyonu olarak adlandırılır. T1'de hipointens,

STIR ve/veya kontrastlı T1A yağ baskılı görüntülerde hiperintens olan spondilodiskit(*Anderson lezyonu*) görülebilir. Diskovertebral ünite tutulur. Ayırıcı tanıda septik diskit ya da Modic Tip 1 dejenerasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Faset eklem artritii kostovertebral vekostosternal artrit görülebilir. Spinal ligaman enteziti sıklıkla interspinöz, supraspinöz ligaman ve ligamantum flavum etkilenimi şeklinde olur [44]. Omurgadaki kronik inflamatuvar lezyonlar; erozyon, yağ depolanması, skleroz, ankiloz ve annulus fibrozisin dış yüzünün ossifikasyonu sonucu gelişen sindesmofitlerdir [44].

ASAS önerilerine göre SİE inflamatuvar lezyonları ve normal anatomik yapıyı iyi görüntülemek için MRG protokolü; T1ağırlıklı “turbo spin-echo (TSE)”, T2 ağırlıklı “gradient echo” ve STIR sekanslarını (3-4 mm kalınlıkta en az 10-12 kesit) içermelidir. Yapısal hasarı değerlendirmede T1A sekansı, sinovit dışında akut inflamatuvar lezyonları değerlendirmede ise STIR sekansı yeterlidir. Ancak STIR sekansı ile sinovit ve eklem sıvısı ayırt edilemez, sinoviti saptamak için kontrast verilmesi gerekebilir [44].

Pozitif sakroiliak eklem MRG ASAS/OMERACT tanımlaması: Tek bir kesitte sadece bir sinyal, yani kemik iliği ödemi varsa bunun iki ardışık kesitte olması ve/veya tek bir kesitte birden fazla kemik iliği ödemi mevcut ise birkesit de yeterli olabilir. Ancak kemik iliği ödemi olmadan tek başına sinovit, entezit ya da kapsülit bulguları sakroiliit tanısı için yeterli değildir [44].

b. Pozitif omurga MRG ASAS/OMERACT tanımlaması: İnflamasyon tanımı için omurgada üç veya daha fazla yerde spondilit varlığının olması gereklidir [44].

2.1.9 Değerlendirme ve İzlem

AS'de hastalığın takibi ve tedaviye yanıtı belirlemek için 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir [60, 61].

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri): Bu amaçla Aktivite değerlendirilmede yaygın olarak kullanılan indeks Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index: BASDAI) ve AS Hastalık Aktivite Skoru(ASDAS) ölçekleri kullanılabilir [62, 63].

2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri): Omurganın, SİE eklem ve kalça eklemine radyografisi veya Bath AS Radyoloji İndeksi(BASRI) [60].

3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi): Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan indeksler Bath AS Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI) ve BathAS Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index: BASMI) olarak sayılabilir. Yaşam kalitesi indeksi olarak ise AS Yaşam Kalitesi Ölçeği(ASQoL) kullanılır [64].

15 çalışmanın incelendiği derlemede BASDAI, BASFI, ve ASQoL'nin hastalık aktivitesi, fonksiyonel aktivite ve yaşam kalitesi değerlendirme en güçlü yöntemler olduğunu belirtilmiştir [65].

2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı 4 ana başlık altında toplanabilir. Romatolojik ayırıcı tanıda seronegatif Spondiloartritler(Reiter Sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artrit) gut, ailevi akdeniz ateşi, romatoid artrit, behçet hastalığı, sarkoidoz akılda bulundurulmalıdır. Dejeneratif sebepler arasında osteitis kondensans ilii, diffüz idiyopatik skeletal hiperosteozis, modic tip değişiklikler ve scheuermann hastalığı mevcuttur. Metabolik hastalıklar içerisinde hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, hipofosfatemik osteomalazi ve okronozis bulunur. Enfeksiyöz sebeplerden piyojenik spondilodiskit, tüberküloz spondilodiskit(Pott hastalığı) brusella spondilodiskit tanılarının her zaman akılda tutulması gerekir. Bunlara ek olarak ilaç ilişkili sakroiliit(izotretinoin) ve malignensi ilişkili sakroiliit tanılarında ayırıcı tanıda yer almaktadır [66, 67].

2.1.11 Ankilozan Spondilitte Tedavi

Kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS'nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedavilerin amacı eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesinden ibarettir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

Tedavideki başlıca hedefler:

1. Ağrı, tutukluk ve hâlsizlik gibi semptomların giderilmesi veya en alt düzeye indirilmesi,
2. En iyi fonksiyonel kapasitenin sürdürülmesi,
3. Spinal hastalığın komplikasyonlarının (fleksiyon kontraktürleri ve dorsal kifoz artışı) azaltılması,
4. Omurga dışı ve eklem dışı komorbiditelerin (üveit, aort kapağı yetmezliği gibi) en aza indirgenmesi. Bu hedefleri gerçekleştirerek, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini maksimum düzeyde tutmak amaçlanır [68].

Tedavide nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler birlikte kullanılmalıdır [69]. Tedavi hedefi inflamasyonun baskılanması ve en yüksek fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini sağlamak ve bunu devam ettirmektir. Bu da ancak farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerin (eğitim, egzersiz, fiziksel tıp ve rehabilitasyon) birlikte uygulanması ile mümkündür [70].

Nonfarmakolojik Tedavi

Temel yaklaşım, yaşam boyu düzenli egzersizdir [70]. Egzersizin her hasta için bireyselleştirilmesi gerektiği önerilmiştir. Bireyselleştirme, hastanın muskuloskeletal ve psikososyal faktörleri, aksiyel mobilite ve göğüs ekspansiyonu gibi objektif değerlendirmelere göre yapılır [71]. Yer ve su içi egzersizlerine ek olarak balneoterapi, SPA terapisi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraşı tedavisi de nonfarmakolojik yöntemler arasında yer alır [69]. 11 çalışmanın bulunduğu bir Cochrane analizinde; ağrı, sertlik, omurga hareketliliği, fiziksel fonksiyon ve hastanın global değerlendirmesi incelenmiştir. Dört çalışmada, evde ya da gözetim altında yapılan egzersizlerin omurga hareketliliği ve fiziksel fonksiyon

açısından egzersiz yapılmamasına göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Üç çalışmada ise grup fizyoterapisinin kişisel ev egzersizinden üstün olduğu bulunmuştur [72].

Farmakolojik Tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): NSAİİ'ler, tüm semptomatik AS hastalarında kontrendikasyon yoksa ilk basamakta yer alır ve tedavinin temel taşı olarak düşünülebilir. Hastanın ağrısını ve tutukluğunu 48-72 saat gibi kısa bir sürede azaltır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak belirlenmiştir. Hastalık semptomlarını iyileştirirler. Bu ilaçlara cevapsızlık kötü prognoz ile ilişkilidir. NSAİİ tam antiinflamatuvar dozda verilmelidir. Uzun süreli tedavi sonucunda AS'de radyolojik progresyonda azalma saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir [73]. NSAİİ kullanımı ağrı ve semptomları giderdiği için egzersize uyumu da artırır [74].

NSAİİ tedavisi sürecinde komorbid hastalıklar ve yan etki daima dikkate alınmalı, gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, hepatik ve alerjik reaksiyon riskleri değerlendirilmelidir [75]. Gastrointestinal yan etkilerin önüne geçmek için proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ve NSAİİ'lerin yemek öğünleri ile birlikte alınması önerilir. Selektif COX-2'lerin gastrointestinal yan etkileri daha azdır. Kardiyovasküler yan etkiler özellikle yaşlı hastalar için önemlidir [74]. NSAİİ tedaviye rağmen aktif olan hastalar diğer tedavilere adaydır. En az iki farklı NSAİİ; her biri en az iki hafta süreyle ve kontrendikasyon olmadıkça önerilen maksimum antiinflamatuvar dozda kullanmasına rağmen hastalığın aktif olması, intolerans veya yan etki gelişimi bu kapsamdadır.

Kortikosteroidler (KS): Klinik deneyimlere göre periferik artriti olan hastalar orta doz prednizolona (20-30 mg/gün) sıklıkla iyi yanıt verir. Bununla birlikte uzun dönem kullanımda etkisine dair kanıt yoktur ve aksiyel tutulumu olan hastalarda uzun dönem sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmez [74]. Periferik artrit ve entezitler yönelik lokal glukokortikoid enjeksiyonlarının faydalı olduğu görülmüştür. Sakroiliak ekleme intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu sonrası altı aya kadar semptomlarda azalma ve MRG'de inflamasyonda azalma saptanır [74]. Hastalık sürecini etkilememekle birlikte sistemik kortikosteroidler kısa süreli

semptom kontrolünde kullanılabilirler. Lokal steroid enjeksiyonu sakroiliit, periferik entezit ve artritte kullanılabilir [76].

Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD):

Sülfasalazin (SSZ): AS'nin tedavisinde kullanılan DMARD'lara yönelik üç derleme, bir uzlaşma raporu ve iki sistematik derleme yayınlanmış ve bunların tedavi etkinlikleri değerlendirilmiştir. AS üzerinde yayınlarda en çok çalışılan DMARD olan SSZ'in sınırlı bir tedavi etkinliği olduğu saptanmıştır. 2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artritli hastalarda kullanılabileceği önerilmektedir [76]. Sülfasalazin ile uygun tedavi dozu 2x1.000 mg/gün olmakla birlikte, 3x1.000 mg/gün'e kadar çıkılabilir ve hastanın fayda görmediğine karar vermek için dört-altı haftalık tedavi süresi gereklidir [74]. Sülfasalazin ile tedavide en sık karşılaşılan yan etkiler mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı ve döküntüdür. Ani ortaya çıkan lökopeni ve nötropeni görülebilmektedir. Hastaların başlangıçta daha sık olmakla birlikte en az üç ayda bir tam kan sayımı ile izlenmesi önerilir.

Mesalazin: 1.5g/gün uygulamasını takiben klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde özellikle inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği AS'de faydalı olduğu saptanmıştır [77].

Metotreksat (MTX): AS tedavisinde metotreksatın etkinliğini araştıran 116 hastalık derlemede, metotreksatın etkin olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir [78]. AS'li hastalarda 16 haftalık 20 mg subkutan metotreksat ile yapılan bir çalışmada ise metotreksat yalnızca periferik semptomlarda iyileşme sağlamıştır, aksiyel semptomlar üzerine etkisi gözlenmemiştir [79].

Leflunomid (LFN): AS'de LFN aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalarda tercih edilebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmamıştır [80].

TNF-alfa blokerleri: Günümüzde AS tedavisinde biyolojik ajanlar yeni bir çığır açmış ve önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu ilaçlar hastaların önemli bir bölümünde semptom ve bulgularda belirgin ve hızlı düzelme ve akut inflamasyonda azalma sağlarlar [81]. TNF-alfa bloker tedavisinin; klinik semptomlarda, CRP düzeylerinde ve sakroiliak eklemler veya omurganın MRG ile saptanan inflamasyonunda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Sistematik

derlemelerde ve randomize kontrollü çalışma meta-analizlerinde, TNF antagonistlerinin hastalık aktivitesi ve fonksiyona olumlu etkisi bildirilmiştir [81]. AS tedavisinde kullanılan TNF-alfa blokerleri infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldür. 2016 yılında tedavi şemasına farklı bir etki yolağı olan, interlökin -17 inhibisyonu yapan bDMARD olarak sekukinumab dahil olmuştur [82].



2.2 Nöropatik Ağrı

2.2.1 Tanım

Ağrı tanımı; Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği tarafından, gerçek veya potansiyel bir doku hasarından kaynaklanan, hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel bir his şeklinde yapılmıştır [83].

NA ise Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda ortaya çıkan, hastalar tarafından tam olarak yeri ve niteliği tarif edilemeyen hoş olmayan duyuş şeklinde tanımlanmıştır. NA, doku hasarından veya potansiyel olarak doku hasarına neden olan uyarılardan kaynaklanan nosiseptif ağrıların aksine, somatosensöryel sistemin disfonksiyonuna veya anormal çalışmasına neden olan bir lezyon veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar. Buna göre, anatomik olarak merkezi NA veya periferik NA olarak sınıflandırılabilir [84].

2.2.2 Nöropatik Ağrı Nedenleri

Klinik sınıflandırma yaparken hasarlanma bölgesine göre, “santral nöropatik” ve “periferik nöropatik” olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.8)

Tablo 3.1 : Nöropatik Ağrı Nedenleri [85]

Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri
<ul style="list-style-type: none">▪ Alkolizme bağlı polinöropati▪ Radikülopati▪ Ağrılı diyabetik nöropati▪ Kemoterapiye bağlı polinöropati▪ Demyelinizasyona bağlı poliradikülonöropati▪ Kompleks bölgesel ağrı sendromu▪ Posttravmatik nöralji▪ HIV enfeksiyonuna bağlı nöropati▪ Tuzak nöropati▪ Postherpetik nöralji▪ Trigeminal nöralji▪ Sinir basısı veya tümör infiltrasyonu▪ Toksik maruziyete bağlı nöropati▪ Nutrisyonel yetmezliğe bağlı nöropati▪ Postradyasyon pleksopatisi▪ Ekstremitenin fantom ağrısı▪ İyatrojenik nöralji▪ Sebebi bilinmeyen duyuşsal nöropati
Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
<ul style="list-style-type: none">▪ İskemi sonrası miyelopati▪ Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati▪ Multiple Skleroza bağlı ağrı▪ İnme sonrası ağrı▪ HIV miyelopatisi▪ Radyasyon sonrası miyelopati▪ Parkinson hastalığına bağlı ağrı▪ Travmatik medulla spinalis hasarı ağrısı

2.2.3. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları

NA oluşumunda ektopik aktivite, santral sensitizasyon, periferik sensitizasyon, inhibitör modülasyonda bozulma ve mikroglia aktivasyonu gibi önemli olduğu belirtilen farklı mekanizmalar bulunmaktadır [86, 87].

Ektopik aktivite: Sinir yaralanması sonrasında, primer affarent nöronlarda ektopik aksiyon potansiyellerine yol açan hipereksitabilite ve bunun merkezi projeksiyonları farklı temporal paternler gösterebilen spontan parestezi, dizestezi

ve ağrıların önemli bir mekanizmasıdır [88]. Yapılan çalışmalar voltaj kapılı potasyum kanalları, voltaj kapılı sodyum kanalları ve hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı kanallarda yaralanmadan sonra meydana gelen değişiklikler de dahil olmak üzere, ektopik aktiviteye katkıda bulunan çeşitli moleküler değişikliklere işaret etmektedir [89].

Periferik sensitizasyon: İnflamatuvar ağrıda görülen en önemli mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Primer afferent nöronlarda hipereksitabilite ve aktivasyon eşliğinin düşmesi olarak tanımlanan periferik sensitizasyon, sinir yaralanmasından sonra gelişen periferik kaynaklı hiperaljezi ve allodininin önemli bir mekanizmasıdır [87]. Transient receptor potential iyon kanalı (TRPV) ve bu iyon kanalı ailesinin diğer üyelerindeki hasar sonrası meydana gelen değişikliklerin, periferik sensitizasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve bu nedenle TRPV agonisti kapsaisin klinikte kullanımı araştırılmaktadır [90].

Santral sensitizasyon: Hayvanlar ile yapılan çalışmada, sinir tutulumu olan hastalıkların veya yaralanmaların, periferik nosiseptif stimulusa benzer şekilde, santral sensitizasyon olarak adlandırılan merkezi (yani, spinal ve supraspinal) ve nöroplastik değişiklikleri tetikleyebildiğini göstermiştir. Santral sensitizasyon, "merkezi nosiseptif yollardaki nöronların eksitabilite ve sinaptik etkinliğinde uzamış ancak reversibl bir artış" olarak tanımlanmıştır [91]. Sinir etkileniminin santral sensitizasyona sebep olduğu ileri sürülen mekanizmalar α -beta liflerdeki fenotipik değişiklikleri kapsar. Bu duruma örnek olarak, substans p23, kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi artmış nöropeptid düzeylerini ve eksitator aminoasit (N-metil-D-aspartat) iletiminin artmış aktivitesi gösterilebilir [92]. Periferik sinir yaralanması sonucu, spinal kord arka boynuz Lamina II de C lifleri terminallerinde dejenerasyon meydana gelebilir. Lamina III ve IV'deki çapı geniş olan sağlam miyelinli lifler Lamina II'ye tomurcuklanır. Böylece ağrısız uyaranlar spinal kord yolu ile beyin ağrı merkezine iletilir. Spinal kord seviyesindeki bu reorganizasyondan C liflerinden salınan nöropeptidler önemli ölçüde sorumlu tutulmaktadır [93, 94].

İnhibitör modülasyonda bozulma: Sinir hasarının, çeşitli durumlarda nosisepsiyonun endojen inhibe edici mekanizmalarının bozulmasına sebep olabileceğini gösteren deliller belirtilmiştir. Örnek olarak sinir hasarından

sonra ortaya çıkan eksitator iletimin, ağrı duyarlılığına katkıda bulunan gabaerjik spinal inhibitör internöronların apoptozuna sebep olduğu belirtilmiştir [86, 95].

Mikroglia aktivasyonu: Son dönemlerde yapılan çalışmalarda NA'nın, merkezi sinir sistemindeki nöron dışı hücre ve glial aktivasyona bağlı olarak meydana geldiğini ve bu glial aktivasyonun santral duyarlılaşmada önemli bir etken olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt tespit edilmiştir [96]. Hasar sonrası glial aktivasyonla ilişkili olarak meydana gelen mitojenle aktive protein kinazın fosforilasyonu, kemokin reseptörlerinin upregülasyonu, glial sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını içeren çeşitli moleküler değişikliklerin, ağrının aşırı duyarlılığına katkıda bulunduğu belirlenmiştir [97]. NA olan hastalarda, birden fazla mekanizma ya da ağrı fenotipi görülebileceği unutulmamalıdır.

2.2.4 Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları

Hastanın ağrısının süresi, tipi, yeri, lokalizasyonu, yayılımı, arttıran ve azaltan etkenler, kullandığı ilaçlar, ek hastalığı varsa onunla ilişkisi, travma, enfeksiyon öyküsü sorgulanır. Beraberinde destekleyici muayene ve tanısal testlerin yapılması da önemlidir. NA ile beraber olan çeşitli semptom tanımlamaları şunlardır;

- **Parestezi:** İğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk gibi subjektif yakınmaların olduğu kendiliğinden veya bir uyararla meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duyulardır.
- **Allodini:** Normalde ağrı uyandırmayan dokunma, fırçalama, soğuk gibi uyarılar hastada ağrıya sebep oluyorsa buna "allodini" denir.
- **Hiperalezi:** Normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevaptır. Sebebi periferik reseptörlerin sensitizasyonudur. Genellikle lezyon bölgesine lokalizedir.
- **Dizestezi:** Sinir trasesinde yanma hissi, daha önce ağrı oluşturmayan dokunma ve sıkmalarda ile oluşan ağrı, karıncalanma ve algılamada farklılık olmasıdır.

Sinir sistemi hasarına bağlı olarak ortaya çıkan bu belirtiler negatif ve pozitif semptomlar olmak üzere iki sınıfta incelenebilir. Negatif semptomlar NA kavramı içinde değerlendirilmeler de NA'sı olan hastalarda sık olarak gözlenirler ve altta yatan nöropatinin klinik olarak değerlendirilmesi için önemlidirler. Pozitif semptomlar ise normalde ortaya çıkmayan, uyarıcı bir belirti olarak veya hastalık, hasar durumlarında ortaya çıkan duyuları içerir. NA'da pozitif duysal semptomlar arasında parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hiperestezi ve allodini sayılabilir. Negatif duysal semptomlar arasında ise hipoaljezi, analjezi, anestezi, hipoestezi sayılabilir [98, 99]. NA'lı hastalar yakınmalarını %54 oranında yanma, %53 elektrik çarpması, %48 karıncalanma, %37 iğnelenme, %33 kaşınma, %22 üşüme olarak belirtirler [100]. NA, uyku ve duygudurum bozukluklarına yol açabilir. Hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak düşürebilir. Hasta dikkatli dinlenmeli, ayrıntılı sorgulanmalı, detaylı muayene yapılmalıdır. NA'nın tanımlanmasında ve izleminde kullanılan tarama testleri mevcuttur. Bunlar; LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) skalası, PainDETECT skalası, DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*) skalası, McGill Ağrı Anketi (*McGill Pain Questionnaire-MPQ*) ve kısa formu (*SF-MPQ*), Nöropatik Ağrı Skalası (NPS), Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri (*NPSI*), McGill anketi kısa form-2 (*SF-MCGİLL-2*)'dir [99].

2.2.5 Nöropatik Ağrı Tedavisi

NA'nın tedavisinde başvurulacak yöntemin seçimi, ağrı sendromunun patofizyolojisi, diğer semptomlar ve komorbiditeler, alınmakta olan diğer ilaçlar, organ rezervleri gibi hastaya ait bireysel faktörleri de göz önüne alarak değerlendirilmelidir. Birçok hastada, NA'nın tedavisinde, antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar veya serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri) veya kalsiyum kanalı alfa 2-delta ligandları (gabapentin ve pregabalin) ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılır. Opioidler daha sonraki basamakta tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir. Bunun dışında hastanın yaşam kalitesini ve aktivitesini arttırmak, ağrıyı ve ilaç kullanımını azaltmak için tedavide fizik tedavi ve rehabilitasyon süreci

de önemli yer tutabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu, akupunktur, vibrasyon, elektrik stimölasyonu, masaj, kontrast banyo, yüzeyel ve derin ısıtıcılar ağrının azaltılması için kullanılabilir modalitelerdendir [99].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde ASAS kriterlerine göre AS tanısı almış, 19-71 yaş arası hastalar dahil edildi. Tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. AS dışında diğer inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, servikal ve lomber radikulopati, periferik ve santral sinir sistemi hastalığı olanlar, daha önceden tanısı konmuş periferik nöropatisi olanlar (diyabetik nöropati, kanserle ilişkili nöropati, karpal tünel sendromu, postherpetik nevralji vb.) ve bilişsel bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma protokolü yerel etik kurulu tarafından onaylandı. Ayrıca tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalarda NA varlığının değerlendirilmesi amacı ile painDETECT NA anketi kullanıldı. Toplam anket skoru 12 ve altında olan hastalar *NA bileşeni yok* olarak değerlendirildi(88). Toplam skor 13-18 aralığında olanlar *muhtemel*, 19 ve üzerindeki skorlar ise *NA bileşeni pozitif* olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri, yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, sigara kullanımı, ek hastalık durumu, ilaç kullanımı, AS hastalık süresi, AS tedavisinde önceden kullandığı ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar, AS tutulum paterni kaydedildi. Hastanın rutin poliklinik kontrollerinde bakılmış olan HLA-B27, CRP(gr/dl), serum D3 ve B 12 vitamin düzeyleri gibi laboratuvar parametreleri de kaydedildi. VKİ değerleri kg/ m² olarak hesaplandı. AS hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde BASDAI anketi kullanıldı. BASDAI anketinde AS'nin 5 temel semptomunu (yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişlik, lokalize hassasiyet-entezit, sabah tutukluğu süresi, sabah tutukluğu şiddeti) sorgulayan 6 adet soru mevcuttu ve hastalar bu sorulara 1-10 arası puan verdi. İlk 4 sorunun toplamı, son iki sorunun ortalaması ile toplandı ve toplam sonuç beşe bölünerek skor elde edildi. Buna göre elde ettiğimiz sonuç BASDAI skoru (0-10) olarak kaydedildi. BASDAI değeri 4'ün altında olan hastalar *inaktif*, ≥4olan hastalar *aktif* hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların fonksiyonel

kapasite değerlendirilmeleri BASFI ölçütü kullanılarak yapıldı. Bu skorlamada, hastalara 10 adet günlük yaşam aktivitelerinden soru soruldu ve VAS üzerinde bu aktiviteyi gerçekleştirirken ne kadar zorlandıkları sorgulandı. Elde edilen skorlar toplanıp, ortalaması alındı ve bu skor BASFI skoru olarak kaydedildi.

Hastaların yaşam kaliteleri ASQoL ile değerlendirildi. ASQoL, AS'ye özgü yaşam kalitesi ölçęęi olup iki şıklı (evet-hayır) yanıtlar içeren, 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Maksimal skor 18 olup, artmış skor olumsuz yanıt olarak değerlendirilir.Çalışmaya katılan hastalarda depresyon açısından yapılan değerlendirme için 21 sorudan oluşan Beck Depresyon Envanteri(BDI) kullanıldı. Her bir seansı 30 dakikadan fazla olacak şekilde haftada 3'ten fazla egzersiz yapan kişiler *egzersiz yapan hasta* olarak değerlendirildi.

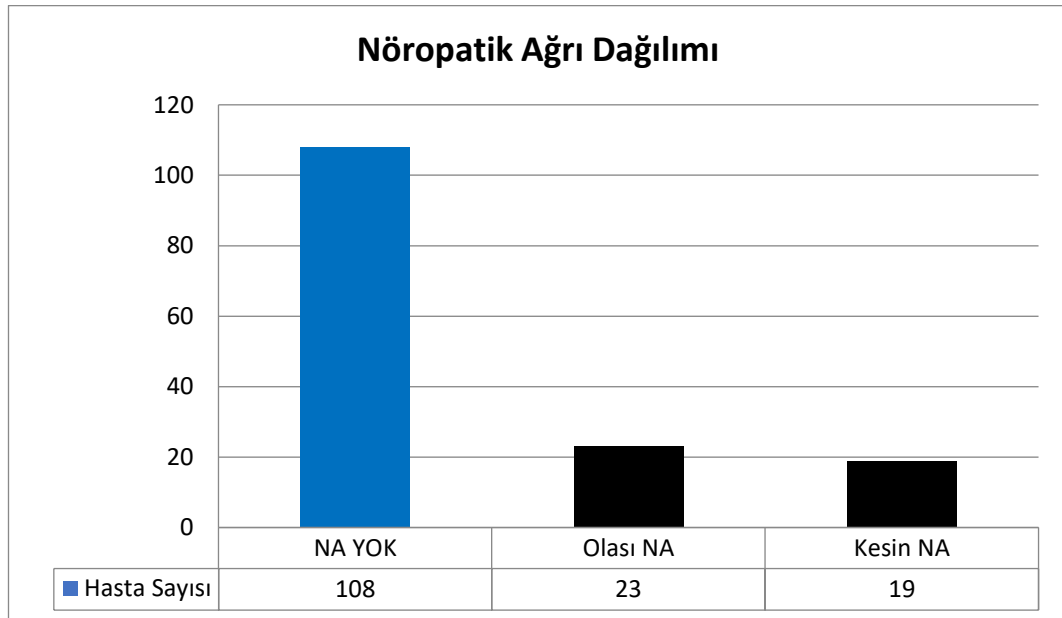
Tüm hastalar painDETECT ile saptanan NA skoruna göre 2 gruba ayrıldı. Buna göre Grup 1 (n=108) *NA olmayanlar* ve Grup 2 (n=42) *NA olan ile muhtemel olanlar* (PAINDETECT skoru ≥ 13) olarak sınıflandırıldı. Gruplar hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için; ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük-en büyük değer, kategorik değişkenler için; sayı, oran, yüzde kullanılarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan üç ve daha fazla gruplu bağımsız değişkenlerle NA arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde takip edilen ve ASAS kriterlerine göre AS tanısı almış 150 hasta dahil edildi. 31'i (% 20.7) kadın, 119'u (% 79.3) erkek olan hastaların yaş ortalaması 39.3 ± 10.2 yıl (19-71) idi. BASDAI skorlarına göre 119 (% 79.3) hasta inaktif, 41 hasta (20.7) ise aktif hastalığa sahipti. 32 hasta NSAİİ ve DMARD, 118 hasta ise anti-TNF ilaç tedavisi almaktaydı. Anti-TNF kullanmakta olan hastaların 42'sinin birden fazla anti-TNF ilaç kullandığı görüldü. Birden fazla anti-TNF ilaç kullanan hasta grubu Switch yapılan hasta grubu olarak değerlendirildi

AS'li hastalarda NA varlığı ve NA'nın hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durumla ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada, painDETECT skoru 13-19 olan 23 hasta *olası NA* (% 15.3), painDETECT skoru 19 üzeri olan 19 hasta *kesin NA* (% 12.7) olarak değerlendirilmiş olup, toplam 42 hastada (%28) NA tespit edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Hastaların painDETECT skoruna göre dağılımı

Hastalar NA varlığına göre NA olmayanlar (Grup 1, n=108) ve NA olanlar (Grup 2, n=42) olarak gruplandırılarak sosyo-demografik özellikler açısından karşılaştırıldı. NA'lı hasta grubundaki kadın hasta sıklığının, NA olmayan gruptan anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.017$). Hastaların eğitim durumlarına göre yapılan değerlendirmelerde ise, eğitim seviyesi düştükçe NA görülme sıklığının arttığı tespit edildi ($p=0.003$). Ayrıca hastalar egzersiz yapma durumuna göre karşılaştırıldığında, egzersiz yapmayan hastalarda NA görülme sıklığının egzersiz yapmayanlardan anlamlı derecede daha düşük olduğu da bulundu ($p<0.001$). Bununla birlikte NA varlığı ile AS hastalık süresi, sigara öyküsü ve VKİ arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.1).

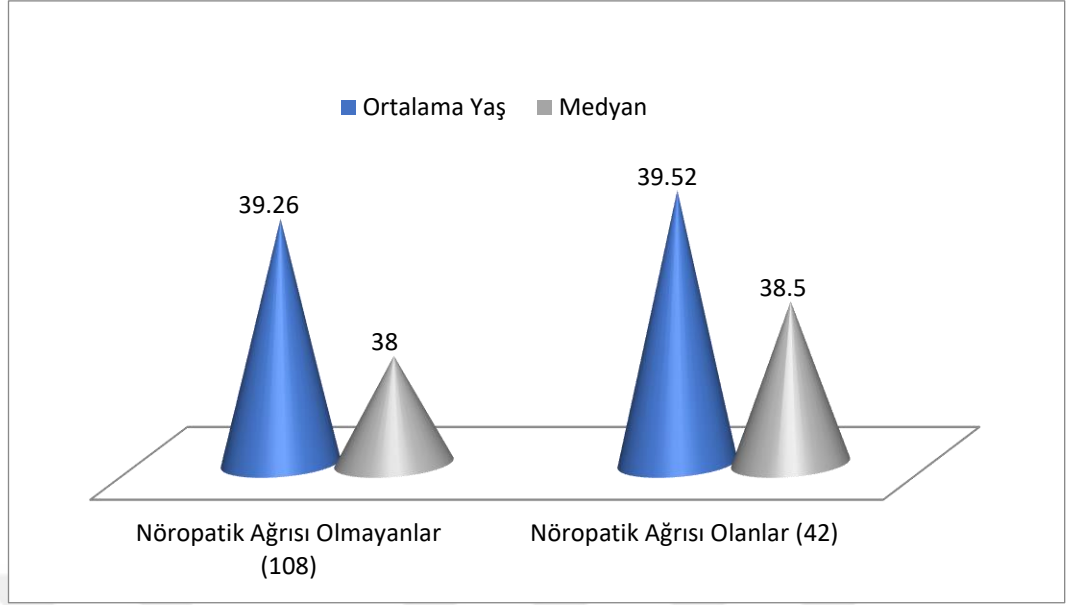
Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 39.3 ± 10.2 yıl olup NA olmayan grubun yaş ortalaması 39.26 ± 9.84 yıl, NA'lı grubun ise 39.52 ± 11.2 yıl idi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.894$) (Şekil 2).

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Nöropatik Ağrı Varlığına Göre Dağılımı

	Nöropatik Ağrısı Olmayanlar (n=108)		Nöropatik Ağrısı Olanlar (n=42)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					0.017
Kadın	17	15.7	14	33.3	
Erkek	91	84.3	28	66.7	
Hastalık süresi (yıl)					0.363
0-1	9	8.3	7	16.7	
1-5	26	24.1	9	21.4	
5-10	34	31.5	10	23.8	
10-15	22	20.4	6	14.3	
>15	17	15.7	10	23.8	
Eğitim durumu					0.003
İlköğretim	16	14.8	15	35.7	
Lise	37	34.3	17	40.5	
Üniversite	55	50.9	10	23.8	
Egzersiz					<0.001
Evet	58	53.7	9	21.4	
Hayır	50	46.3	33	78.6	
Sigara içme durumu					0.511
Evet	29	26.9	11	26.2	
Bırakmış	14	12.9	3	7.1	
Hayır	65	60.2	28	66.7	
VKİ(kg/m ²)					0.947
<25	47	43.5	19	45.2	
25-29.9	46	42.6	18	42.9	
>30	15	13.9	5	11.9	

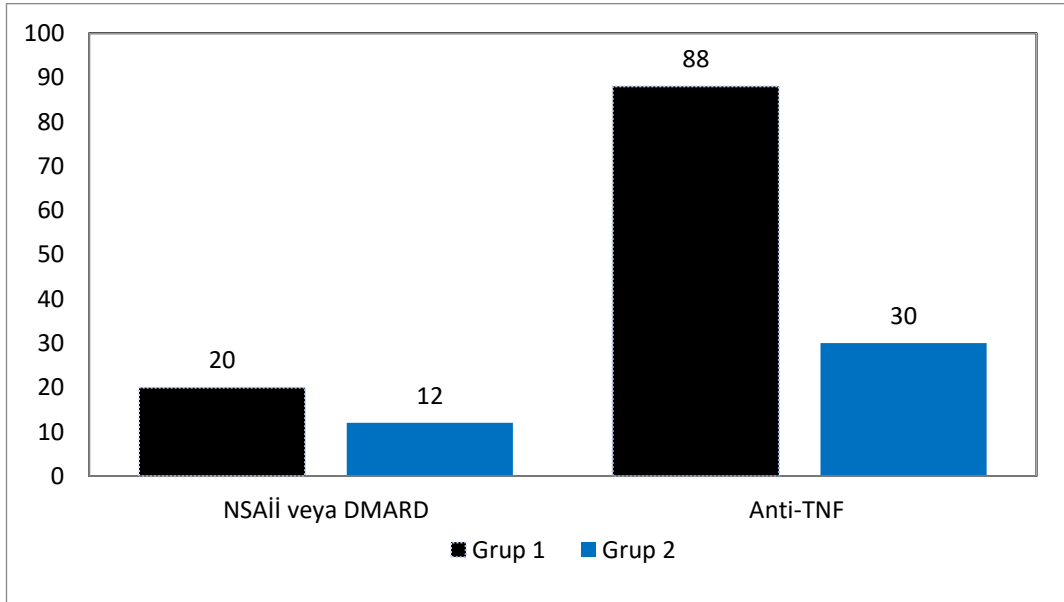
Mann Whitney U Testi, Kruskal-Wallis Testi

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi)



Şekil 2: Nöropatik ağrı ile yaş arasındaki ilişki ($p= 0.894$).

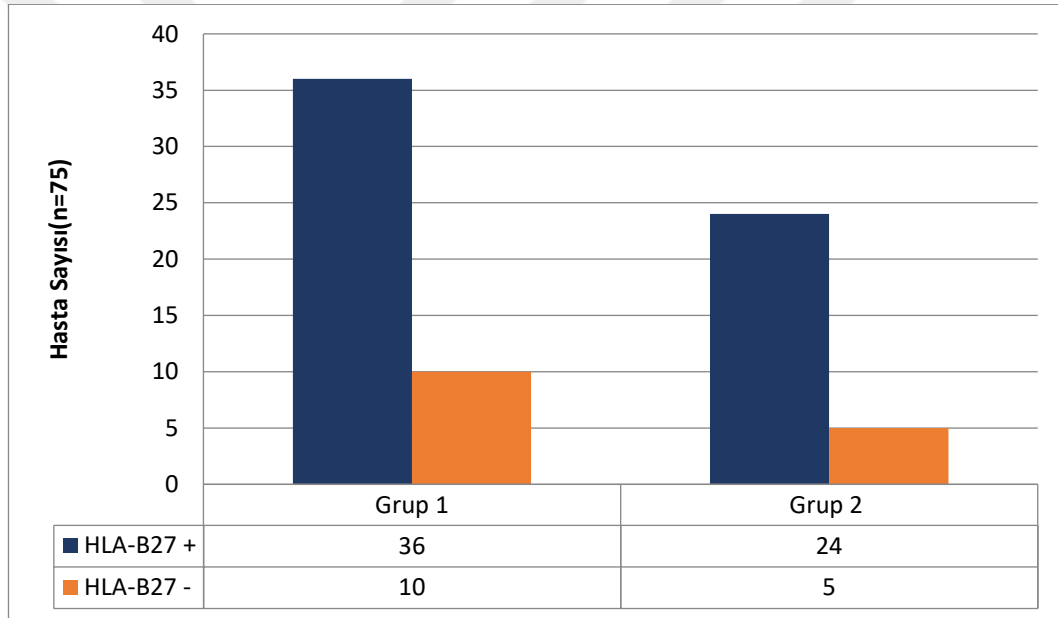
Çalışmaya kapsamındaki hastaların 32'si NSAİİ ve/veya DMARD, 118'i ise anti-TNF ilaç tedavisi almaktaydı. NA olan ve NA olmayan hastalar anti-TNF ilaç tedavisi alma durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistikî açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.179$) (Şekil 3).



Şekil 3: Nöropatik ağrı ile hastaların almakta olduğu ilaç tedavisi arasındaki ilişki ($p= 0.179$).

Ayrıca PainDETECT skoru ile yapılan grupta Grup 1 ve Grup 2 ile yapılan istatistiksel analizde anti-TNF kullanmakta olan hastalarda tedavide switch olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.617$).

Çalışmaya alınan hastaların hastanemiz laboratuvar kayıt sistemindeki HLA-B27 tetkikleri değerlendirildiğinde 75 hastanın HLA-B27 sonuçlarına ulaşıldı. Grup 1’de bulunan hastaların 36’sında HLA-B27 pozitif, 10’unda negatif, 62 hastanın ise sonuçları sistemde mevcut değildi. Grup 2’deki 24 hastanın sonucu pozitif, 5 hastanın sonucu negatif, 13 hastanın sonucu ise sistemde kayıtlı değildi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında HLA-B27 varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.463$) (Şekil 4).



Şekil 4: Nöropatik ağrı varlığı ile HLA-B27 arasındaki ilişki ($p= 0.463$).

Tablo 4.2: Nöropatik Ağrı Varlığına Göre Grupların Hastalık Aktivitesi, Yaşam Kalitesi, Fonksiyonel Durum, Depresyon ve Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması

	Nöropatik Ağrısı Olmayanlar n= 108		Nöropatik Ağrısı Olanlar n= 42		p
	Ortalama ± SS	Medyan	Ortalama ± SS	Medyan	
BASDAI	1.89±1.43	1.60	4.84 ±2.01	5.15	<0.001
BASFI	1.71±1.77	1.20	4.37±2.26	4.95	<0.001
ASQOL	3.67±3.29	3.00	9.17±3.93	9.50	<0.001
BDI	5.52±7.02	3.00	16.79±11.27	15.00	<0.001
CRP	0.62±1.10	0.30	0.76±0.91	0.53	0.062
B12	355.77±181.89	301.00	349.44±184.18	268.00	0.621
VİT D3	21.15±7.32	20.20	21.00±8.61	18.45	0.621

Mann Whitney U Testi, Bağımsız Değişkenlerde T Testi

(SS: Standart Sapma, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, BDI: Beck Depression Inventory, CRP: C Reaktif Protein)

NA olan ve olmayan hastalar, ağrı, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı. NA olan hastalarda BASDAI, BASFI, ASQoL ve BDI skorlarının NA olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.001$). CRP, vitamin B12 ve vitamin D3 açısından yapılan değerlendirmelerde ise NA olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

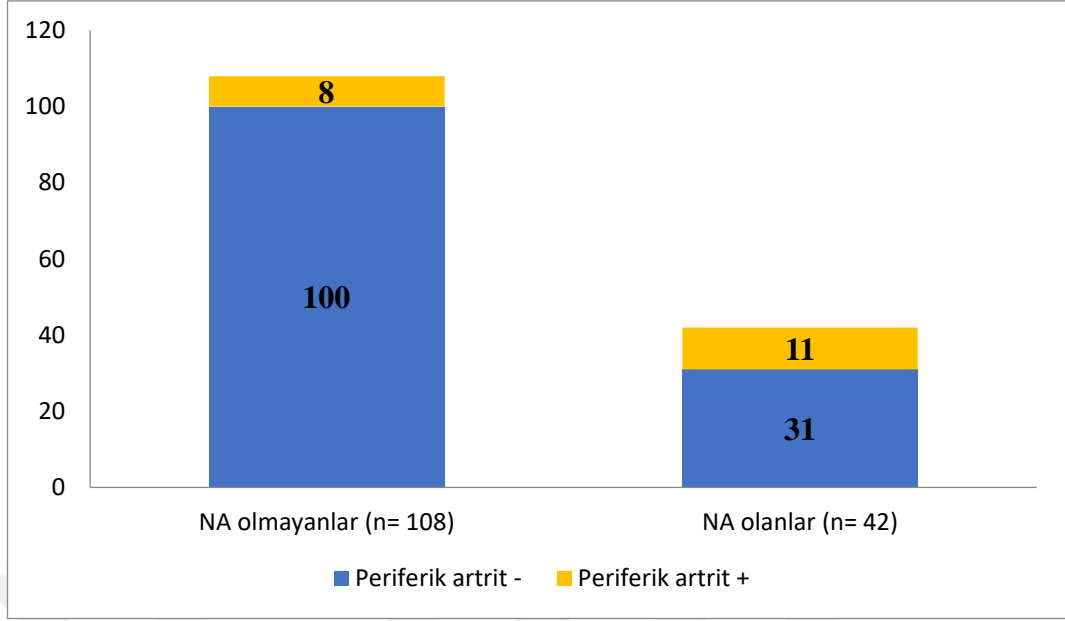
Çalışmaya katılan hastaların daha önce yapılmış sakroiliak eklem başta olmak üzere eklemlerin direkt grafileri, MRG vb tetkikleri hastane radyoloji arşivi aracılığı ile değerlendirildi. Yapılan bu incelemeler sonucunda 117 hastada radyografik aksiyel SpA, 33 hastada non-radyografik aksiyel SpA, 19 hastada ise

periferik eklem tutulumu olduğu tespit edildi. Ayrıca yine hastane kayıtlarından çalışma kapsamındaki tüm hastaların 18'inin üveit, 5'inin ise inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle takip edildiği belirlendi (Tablo 4.3). AS klinik özellikleri açısından NA olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda NA olan grupta periferik artrit sıklığının NA olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0.002$) (Şekil 5). Diğer klinik değişkenler açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.3 : Hastaların Radyolojik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

	Nöropatik Ağrısı Olmayanlar n= 108		Nöropatik Ağrısı Olanlar n= 42		p
	n	%	n	%	
Radyografik Aksiyel SpA	82	75.9	35	83.3	0.327
Non-radyografik Aksiyel SpA	26	24.1	7	16.7	0.318
Üveit	10	9.2	8	19.1	0.201
Periferik Artrit	8	7.4	11	26.2	0.002
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	4	3.7	1	2.4	0.686

Mann Whitney U Testi



Şekil 5: Nöropatik ağrı varlığı ile periferik artrit arasındaki ilişki ($p=0.002$).

Ayrıca tüm hastalar eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde hastaların %1.3'ünde koroner arter hastalığı (KAH), %0.7'sinde osteoporoz, %3.3'ünde tiroid hastalığı, %10.7'sinde hipertansiyon, %4'ünde astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve %5.3'ünde diyabetes mellitus (DM) olduğu da görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar

	n	%
Koroner Arter Hastalığı	2	1.3
Osteoporoz	1	0.7
Tiroid Hastalığı	5	3.3
Astım/KOAH	6	4
Hipertansiyon	16	10.7
Diabetes Mellitus	8	5.3

5.TARTIŞMA

NA Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda ortaya çıkan, hastalar tarafından tam olarak yeri ve niteliği tarif edilemeyen hoş olmayan duyu şeklinde tanımlanmıştır. NA, doku hasarından veya potansiyel olarak doku hasarına neden olan uyaranlardan kaynaklanan nosiseptif ağrıların aksine, somatosensöriyel sistemin disfonksiyonuna veya anormal çalışmasına neden olan bir lezyon veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar [84].

RA, fibromiyalji, osteoartrit gibi bir çok romatizmal hastalıklarda ağrının nöropatik alt yapısı olduğu bildirilmiştir [3, 4]. NA tanısı için altın standart bir yöntem ne yazık ki mevcut değildir. Bu amaçla sıklıkla objektif olmayan NA skalaları kullanılmaktadır. Literatürde AS ile NA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı oldukça azdır [4]. Dolayısıyla bu çalışma AS hastalarında NA komponentinin varlığını ve bunun hastalık aktivitesi, klinik parametreler, ağrı şiddeti, depresyon ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

AS'li hastalarda NA varlığı ve NA'nın klinik ve laboratuvar parametreler ile ilişkisini incelediğimiz bu araştırmada, painDETECT skoru 13-19 olan 23 hastada olası NA (% 21.3), painDETECT skoru 19 üzeri olan 19 hastada kesin NA (% 17.6) saptanmış olup, toplam 42 (%38.9) hastada NA olduğu belirlenmiştir. Geler-Külcü ve ark tarafından yapılan, 100 AS'li hastanın ele alındığı çalışmada NA sıklığı % 22 olarak tespit edilmiş [101]. Gök ve ark'nın yaptığı, toplam 185 AS'li hastada NA sıklığını araştırdıkları çalışmada ise aksiyel spondilartropatisi olan grupta NA sıklığı %33.5 olarak saptanmıştır [102]. Choi ve ark tarafından 2018 yılında yapılmış olan, 105 AS'li hastanın katılımının sağlandığı çalışmada, %35.2'inde painDETECT anketine göre muhtemel ve kesin NA tespit edilmiştir [103]. Rifbjerg-Madsen ve ark tarafından Danimarka'da, veri tarama yöntemi ile yapılan kesitsel çalışmada ise 1093 AS'li hastanın 495'inde (%45.39) painDETECT anketine göre muhtemel ve kesin NA olduğu saptanmıştır [104]. 2019 yılında Kim ve ark tarafından yapılan 4 çalışmanın değerlendirildiği

bir metaanalizde (Geler-Külcü ve ark , Gök ve ark , Choi ve ark, Rifbjerg-Madsen ve ark) AS hastalarının %41.5'inde muhtemel ve kesin NA olduğu belirtilmiştir [105]. Sonuç olarak AS hastalarında NA sıklığını araştırdığımız çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Choi ve ark yapmış oldukları çalışmada NA'sı olan AS hastalarının daha yüksek yaş ve daha uzun hastalık süresine sahip olduğunu bildirmişler. Bu durumun inflamatuvar yük nedeniyle ortaya çıkan ağrı hipersensitivitesi ve ağrı eşiğinde düşme nedeniyle oluştuğunu öne sürmüşlerdir [103]. Ancak Choi ve ark'nın yaptığı çalışmanın da dahil edildiği, 4 çalışmanın ele alındığı meta analizde hastalık süresi ve yaş ile NA arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [105]. Bizim çalışmamızda da NA varlığı ile yaş ve hastalık süresi arasında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Geler-Külcü ve ark tarafından yapılan çalışmada NA sıklığı açısından kadın ve erkek AS hastaları arasında anlamlı farklılık bulunmamışken, bizim çalışmamızda NA'sı olan hasta grubunda, NA'sı olmayan gruba göre kadın hasta sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Aynı şekilde Kim ve ark tarafından yapılan meta analizde de NA'sı olan hasta grubunda kadın/erkek oranı 1/1 olarak belirlenirken NA'sı olmayan grupta kadın/erkek oranı 1/2 olarak saptanmış olup, gruplar arasındaki cinsiyet açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Geler-Külcü ve ark tarafından yapılan çalışmada NA'sı olan ve olmayan hastalar arasında sigara kullanımı açısından farklılık saptanmamış [101]. Biz de çalışmamızda benzer şekilde gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık tespit etmedik.

Kim ve ark tarafından yapılan metaanalizde NA'sı olan ve olmayan gruplar arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır [105]. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada VKİ açısından NA olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptamadık.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada hastaların eğitim seviyesi azaldıkça NA görülme sıklığının arttığını tespit ettik. Ancak literatürde bu konu ile ilgili AS hastalarında yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bununla birlikte Fas'ta nöropatik karakterde kronik ağrı prevalansını belirlemek için yapılan toplum

tabanlı bir çalışmada kişilerin eğitim seviyesi azaldıkça NA görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir [106].

Literatür incelemelerimiz esnasında AS hastalarında egzersiz ile NA ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte bir sistematik metaanalizde, çeşitli nedenlerle periferik nöropatisi olan hastalarda dayanıklılık egzersizlerinin polinöropatinin ilerlemesini önleme potansiyeline sahip olduğu öne sürülmektedir. Denge egzersizlerinin ise her türlü nöropatideki duyuşal semptomlar üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir [107]. Başka bir çalışmada ise egzersiz eğitiminin yararları arasında sinir fonksiyonundaki iyileşmeler, NA'da azalma ve periferik nöropatili olanlarda hem statik hem de dinamik fonksiyonel mobilitede iyileşmeler olduğundan bahsedilmiştir. Bu veriler ve bulgularımız ışığında egzersizin ve aktif yaşamın periferik nöropati ile ilişkili semptomlar açısından olumlu etkilere neden olabileceği öne sürülebilir [108].

Çalışmaya alınan hastaların hastane sistemimizde kayıtlı olan HLA-B27 tetkikleri değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde NA olan ve olmayan AS hastaları arasında HLA-B27 varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kim ve ark tarafından yapılan meta analizde NA'sı olan ve olmayan hasta grubunda HLA-B27 pozitiflik oranları sırasıyla %65.7 ve %83 olarak bulunmuş olup NA'sı olan grupta daha düşük HLA-B27 pozitifliğinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. AS'nin kompleks ağrı mekanizmasında, genetik, immün ve nörolojik sistem arasındaki ilişkinin aydınlatılması için çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda AS hastalık aktivitesi ve hastaların fonksiyonel durumu BASDAI ve BASFI ile değerlendirilmiş olup NA'sı olan hasta grubunda hastalık aktivitesi NA'sı olmayan hasta grubundan anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunurken, NA'sı olan AS hastalarının fonksiyonel durumu NA'sı olmayan gruptan anlamlı derecede daha kötü olarak tespit edildi. Bizim bulgularımızla benzer olarak, Choi ve ark, Geler-Külcü ve ark, Gök ve ark, Rifbjerg-Madsen ve ark tarafından yapılan çalışmalarda ve ayrıca Kim ve ark'nın yaptığı meta analizde NA'sı olan hastaların daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha kötü fonksiyonel duruma sahip olduğu bildirilmiştir..

Choi ve ark tarafından yapılan çalışmada AS hastalarında NA ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için EQ-5D indeksi kullanılmış olup, NA'sı olan hasta grubunda, NA'sı olmayan hasta grubuna göre yaşam kalitesinin anlamlı derecede daha kötü olduğu bulunmuştur [103]. Öte yandan Gök ve ark yaptığı çalışmada yaşam kalitesi indeksi olarak ASQoL kullanılmış olup benzer şekilde NA'sı olan hasta grubunda yaşam kalitesinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur [102]. Bizim çalışmamızda da yaşam kalitesi anketi olarak ASQoL kullanıldı. Yapılan istatistiksel analize göre NA'sı olan hasta grubunda, NA'sı olmayan hasta grubuna göre yaşam kalitesinin anlamlı derecede daha kötü olduğu tespit edildi.

Çalışma kapsamındaki hastaların hastane kayıt sistemindeki laboratuvar tetkik sonuçları değerlendirildiğinde, tüm hastaların CRP düzeyleri, 145 hastanın serum vitamin D3 düzeyleri ve 74 hastanın vitamin B12 düzeylerine ulaşılabildi. Yapılan istatistiksel analizlerde NA'sı olan ve olmayan hasta grupları arasında bahsi geçen laboratuvar verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Choi ve ark, Geler-Külcü ve ark, Gök ve ark, Rifbjerg-Madsen ve ark tarafından yapılan çalışmalarda da NA'sı olan ve olmayan hasta grupları arasında CRP düzeyleri açısından bizim çalışmamızla benzer olarak farklılık saptanmamıştır [101-105]. Ancak AS hastalarında NA ile ilgili yapılan çalışmalarda serum vitamin D3 ve vitamin B-12 düzeyleri ile ilgili değerlendirmeye rastlanmamıştır. Bununla birlikte Yeşil ve ark RA'lı hastalarda NA ve serum vitamin D3 düzeylerinin ilişkisini incelediği çalışmalarında, serum vitamin D3 düzeyi ile NA skorları arasında negatif korelasyon bulunduğunu, vitamin D3 düzeylerinin NA'sı olan hastalarda, NA'sı olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir [109]. AS'de NA ile serum vitamin D3 ve vitamin B-12 düzeylerinin incelendiği yeterli sayıda çalışma olmaması nedeniyle bu konunun aydınlatılması için daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gök ve ark tarafından yapılan, 185 hastanın dahil edildiği çalışmada radyografik aksiyel SpA ve non-radyografik aksiyel SpA hasta grupları arasında NA açısından anlamlı fark saptanmamıştır [102]. Bizim çalışmamızda da radyografik aksiyel SpA ve non-radyografik aksiyel SpA hasta grupları arasında

NA açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi. Diğer taraftan Choi ve ark NA'sı olan ve olmayan AS hastaları arasında üveit mevcudiyeti açısından anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmişler [103]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NA'sı olan ve olmayan hastalar arasında üveit varlığı açısından herhangi bir farklılık saptanmadı.

Choi ve ark yaptığı çalışmada NA'sı olan hasta grubunda NA'sı olmayan hasta grubuna göre periferik artrit görülme sıklığının anlamlı derecede daha fazla olduğunu bildirmişler. Bizim araştırmamızda da NA'sı olan hasta grubunda, NA'sı olmayan hasta grubuna göre periferik artrit mevcudiyeti anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyon sonucu açığa çıkan immün mediatörlerin NA'ya yol alabileceği gösterilmiştir. Çeşitli immün mediatörlerin periferik sinir sistemine zarar vererek, membran uyarılabilirliğini arttırarak ve periferik sensitizasyonu arttırarak NA'ya sebep olabileceği belirtilmektedir [110-112]. Literatür sonuçları ile birlikte bulgularımız sinoviyumdaki inflamasyonun periferik sinir sistemini etkileyerek NA'ya yol açabileceği yönündeki hipotezleri desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada hastalar medikal tedavi alma durumlarına göre değerlendirildiğinde 32 hasta NSAİİ ve/veya SSZ, 118 hasta da anti-TNF tedavisi almaktaydı. Anti-TNF tedavi alanlar ve almayan hastalar arasında yapılan analizlerde, NA sıklığı açısından hasta grupları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Geler-Külcü ve ark yaptığı çalışmada da benzer şekilde, mevcut tedavi ile NA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir [101]. Çalışmamızda birden fazla anti-TNF ilaç kullanan 42 hasta biyolojik ilaç tedavisinde Switch yapılan hasta grubu olarak değerlendirildi. PainDETECT skoru aracılığı ile yapılan değerlendirmede tek anti TNF ilaç kullanan hastalar ile switch yapılan hasta grubu arasında NA varlığı açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Artmış inflamatuvar yük ile NA arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastaların ele alındığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Choi ve ark yaptığı çalışmada NA'sı olan ve olmayan hasta gruplarını BDI ile depresyon mevcudiyeti açısından değerlendirmişler. Sonuç olarak depresyona eğilimin NA'sı olan hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu

bildirmişler [103]. Biz de BDI kullanılarak depresyon varlığını araştırdığımız bu çalışmada, NA'sı olan hasta grubunda depresyona eğilimin NA'sı olmayan gruptan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit ettik.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AS'li hastalarda NA varlığı ve NA'nın hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla planladığımız bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniklerinde ASAS kriterlerine göre AS tanısı almış 150 hasta dahil edildi. PainDETECT skoru 13-19 olan 23 hastada olası NA (% 21.3), painDETECT skoru 19 üzeri olan 19 hastada kesin NA (% 17.6) olmak üzere, toplam 42 hastada NA tespit edildi.

Hastalar NA varlığına göre Grup 1 (n=108) NA'sı olmayanlar ve Grup 2 (n=42) NA'sı olanlar olmak üzere gruplandırıldı. NA varlığına göre gruplar demografik veriler, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, depresyon, AS klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Sosyodemografik veriler ile ilgili yapılan analizlerde NA'sı olan grupta, NA'sı olmayan gruba göre, kadın hasta sıklığı anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Hastalık süresi, sigara içme durumu, yaş ve VKİ açısından yapılan analizlerde ise gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hastaların eğitim durumlarına göre yapılan değerlendirmelerde ise, eğitim seviyesi düştükçe NA görülme sıklığının arttığı tespit edildi. Ayrıca hastalar egzersiz yapma durumuna göre karşılaştırıldığında, egzersiz yapan hastalarda NA görülme sıklığının egzersiz yapmayanlardan anlamlı derecede daha düşük olduğu da bulundu.

NA'sı olan hasta grubunda hastalık aktivitesi NA'sı olmayan hasta grubundan anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunurken, NA'sı olan AS hastalarının fonksiyonel durumu NA'sı olmayan gruptan anlamlı derecede daha kötü olarak tespit edildi. Ayrıca depresyon durumu ile ilgili yapılan değerlendirmelerde BDI skorlarının NA'sı olan grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğunu da tespit ettik. CRP, serum vitamin D3 ve vitamin B12 düzeyleri açısından ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

AS hasta grupları, radyografik aksiyel SpA ve non-radyografik aksiyel SpA şeklinde sınıflandırıldığında NA varlığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte AS klinik özelliklerinden sadece periferik artrit sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu. Mevcut tedavi durumu ve anti-TNF switch öyküsü açısından da gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda NA varlığının yüksek hastalık aktivitesi, kötü yaşam kalitesi, depresyon, kötü fonksiyonel durum ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda düzenli yapılan egzersizin NA'yı olumlu bir şekilde etkilediği saptanmıştır. Dolayısıyla AS hastalarının tedavi sürecinde NA'nın da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca AS hastalarına düzenli egzersiz programları önerilmelidir.

7. ÖZET

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

Giriş ve amaç: AS, esas olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize olan ancak periferik eklem tutulumu da gösterebilen SpA grubu hastalıkların prototipidir. AS’de ağrı nosiseptif karakterde olup eşlik eden sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik ile birlikte en önemli yakınmalarıdır. Nöropatik Ağrı (NA) nosiseptif ağrıdan farklı olarak ağrıyı ileten yollarda oluşan patolojik değişikliklere ve gelişen hassasiyete bağlı olarak oluşan yanıcı, batıcı, zonklayıcı, karıncalanma, uyuşma hissi şeklinde özellikleri olan ve klasik ağrı tedavi yöntemlerinden farklı yaklaşım gerektiren bir ağrıdır. Son zamanlarda romatolojik hastalıklarda görülen ağrıda, nöropatik bir bileşenin de eşlik ettiği ortaya konmuştur. Dolayısıyla bu çalışma AS hastalarında NA sıklığını, ayrıca NA varlığı ile hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvurarak ASAS kriterlerine göre değerlendirilip AS tanısı almış, 19-71 yaş arası kadın ve erkek hastalar (150 hasta) çalışmaya dahil edildi. Hastalar NA açısından painDETECT anketi ile değerlendirildi. PainDETECT skoruna göre hastalar NA’sı olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrıldı. Sonrasında gruplar sosyo-demografik özellikler, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, depresyon açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 42’sinin painDETECT skoruna göre NA olarak değerlendirildi. NA’sı olan grupta BASDAİ, BASFİ, ASQoL, BDI skorlarının NA’sı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte NA’sı olan grupta, NA’sı olmayan

gruba göre, kadın hasta oranının anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Hastalık süresi, sigara içme durumu, yaş ve VKİ açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, egzersiz yapan hastalarda, egzersiz yapmayan hastalara göre NA görülme oranı daha düşüktü. Eğitim seviyesi azaldıkça NA görülme oranı daha yüksek bulundu. Buna ek olarak NA'sı olan grupta, NA'sı olmayan gruba göre periferik artrit görülme oranını istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksekti.

Sonuç: Yapmış olduğumuz bu çalışmada AS hastalarında nosiseptif ağrıya NA'nın da eşlik edebileceği belirlendi. AS'ye eşlik eden NA'nın yüksek hastalık aktivitesi, kötü yaşam kalitesi, depresyon, kötü fonksiyonel durum ile ilişkili olabileceği saptandı. Bu nedenle AS hastalarının tedavi sürecinde yapılan ağrı yönetiminde NA da akılda tutulmalıdır.

8. ABSTRACT

The Frequency of Neuropathic Pain in Patients with Ankylosing Spondylitis and Its Relationship with Clinical Parameters

Introduction and purpose: AS is a prototype of SpA group diseases characterized by involvement of the axial skeleton which may also show peripheral joint involvement. Pain in AS has a nociceptive character and is the most important complaint with concomitant morning stiffness and functional impairment. Neuropathic Pain (NP) is a pain which differs from nociceptive pain in that it has the characteristics of flammable, stinging, throbbing, tingling, numbness, and sensitization due to pathological changes and sensitivity that develops in the pathways that transmit pain. Recently, it has been demonstrated that pain associated with rheumatologic diseases is accompanied by a neuropathic component. Therefore, this study was planned to investigate the frequency of NP in AS patients and also the relationship between the presence of NP and disease activity, functional capacity, depression and quality of life.

Materials and Methods: Female and male patients aged between 19-71 years (150 patients) who were evaluated according to ASAS criteria and admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Policlinic of our hospital were included in the study. Patients were evaluated for pain with the painDETECT questionnaire. According to the calculated score, the patients were divided into two groups. Then, socio-demographic characteristics, disease activity, functional status, quality of life and depression were analyzed between the two groups.

Results: 42 of the 150 patients included in the study were evaluated as NP according to the painDETECT score. BASDAI, BASFI, ASQoL, and BDI scores were found to be statistically significantly higher in the group with NP than in the group without NP. However, the rate of female patients was found to be significantly higher in the group with NP compared to the group without NP. Disease duration, smoking status, age and BMI were not significantly different between the groups. In addition, the frequency of NP was lower in the group of patients who did regular exercise compared to the group of patients who did not

exercise regularly. NP was found to be higher in patients with low educational level. Peripheral arthritis was found to be significantly higher in patients with NP than in patients without NP.

Conclusion: In this study, it was determined that nociceptive pain may be associated with NA in AS patients. It was found that NA associated with AS may be associated with high disease activity, poor quality of life, depression, and poor functional status. Therefore, NP should be kept in mind in pain management during the treatment process of AS patients.



9. KAYNAKLAR

1. Feldtkeller, E., et al., Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. 2003. **23**(2): p. 61-66.
2. Hochman, J., et al., Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. 2011. **19**(6): p. 647-654.
3. Koop, S.M., et al., Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. 2015. **17**(1): p. 237.
4. Garip, Y., et al., Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: association with disease activity, functional status and quality of life. 2015. **30**: p. 231-237.
5. Firestein, G.S., et al., *Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
6. Sieper, J., et al., *Ankylosing spondylitis: an overview*. 2002. **61**(suppl 3): p. iii8-iii18.
7. Valkenburg, H., A.J.A. Cats, and rheumatism, The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. 1984. **27**(3): p. 241-249.
8. Yenil, O., et al., Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. 1977. **36**(9-10): p. 294-298.
9. Carbone, L.D., et al., Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? 1992. **35**(12): p. 1476-1482.
10. Kaipainen-Seppanen, O., K. Aho, and M.J.T.J.o.r. Heliövaara, *Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland*. 1997. **24**(3): p. 496-499.
11. Kaipainen-Seppänen, O., A.J.C. Savolainen, and e. rheumatology, *Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990*. 1996. **14**(4): p. 441-444.
12. Alamanos, Y., et al., Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983–2002. 2004. **43**(5): p. 615-618.
13. Gofton, J., et al., *HL-A 27 and ankylosing spondylitis in BC Indians*. 1984. **11**(5): p. 572-573.
14. Calin, A., et al., Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. 1983. **26**(12): p. 1460-1464.
15. Dakwar, E., et al., A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. 2008. **24**(1): p. E2.
16. Brown, M.J.R., Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. 2007. **47**(2): p. 132-137.
17. Rahman, P.J.C.r.r., *Genetics of ankylosing spondylitis: an update*. 2007. **9**(5): p. 383-389.
18. Shamji, M.F., M. Bafaquh, and E.J.N.f. Tsai, *The pathogenesis of ankylosing spondylitis*. 2008. **24**(1): p. E3.

19. Khan, M.A., et al., The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. 2007. **6**(3): p. 183-189.
20. Fielder, M., et al., Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae*. 1995. **369**(2-3): p. 243-248.
21. Smith, J.A., E. Marker-Hermann, and R.A. Colbert, *Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 571-91.
22. Brown, M.A., et al., Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. 1997. **40**(10): p. 1823-1828.
23. Höhler, T., et al., Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. 1999. **58**(7): p. 435-440.
24. Taurog, J.D.J.A. and Rheumatism, *The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another*. 2007. **56**(8): p. 2478-2481.
25. Sims, A., et al., Non-B27 MHC associations of ankylosing spondylitis. 2007. **8**(2): p. 115.
26. Reveille, J.D.J.B.P. and R.C. Rheumatology, *Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis*. 2006. **20**(3): p. 601-609.
27. Careless, D.J. and R.D.J.C.o.i.r. Inman, *Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis*. 1995. **7**(4): p. 290-298.
28. Inman, R.D.J.N.R.R., Mechanisms of disease: infection and spondyloarthritis. 2006. **2**(3): p. 163.
29. Boyle, L.H., et al., *The recognition of HLA-B27 by human CD4(+) T lymphocytes*. J Immunol, 2001. **167**(5): p. 2619-24.
30. Kim, T.-H., W.-S. Uhm, and R.D.J.C.o.i.r. Inman, *Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis*. 2005. **17**(4): p. 400-405.
31. Chapman, D.C. and D.B. Williams. ER quality control in the biogenesis of MHC class I molecules. in *Seminars in cell & developmental biology*. 2010. Elsevier.
32. Colbert, R.A., et al., *HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies*. 2009. **3**(1): p. 15-26.
33. Lopez de Castro, J.A., *HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies*. Immunol Lett, 2007. **108**(1): p. 27-33.
34. Ebringer, A. and M.J.A.o.t.r.d. Ghuloom, Ankylosing spondylitis, HLA-B27, and klebsiella: cross reactivity and antibody studies. 1986. **45**(8): p. 703.
35. Sieper, J. and J. Braun, *Clinician's Manual on Ankylosing Spondylitis*. 2011: Springer Science & Business Media.
36. Gupta, N., et al., Temporomandibular joint ankylosis in ankylosing spondylitis: A case report and review of literature. 2016. **5**(3): p. 716.
37. Xu, J., et al., Cementless total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective observational study. 2017. **96**(4).
38. Vander Cruyssen, B., et al., Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. 2009. **49**(1): p. 73-81.

39. Horta-Baas, G. and F.J.J.R.c. Jiménez-Balderas, *Radiographic findings of shoulder involvement in ankylosing spondylitis*. 2016. **12**(5): p. 296.
40. Ozkan, Y., *Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis*. J Clin Med Res, 2016. **8**(6): p. 427-30.
41. Kanathur, N. and T. Lee-Chiong, *Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis*. Clin Chest Med, 2010. **31**(3): p. 547-54.
42. Vosse, D., et al., Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. 2004. **31**(10): p. 1981-1985.
43. Davis, J.C., Jr. and D.D. Gladman, Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT filter. J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 666-70.
44. Sieper, J., et al., The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. 2009. **68**(Suppl 2): p. ii1-ii44.
45. Moll, J.M. and V. Wright, *An objective clinical study of chest expansion*. Ann Rheum Dis, 1972. **31**(1): p. 1-8.
46. Brophy, S. and A.J.T.J.o.R. Calin, Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. 2001. **28**(10): p. 2283-2288.
47. Elyan, M. and M.A. Khan, *Diagnosing ankylosing spondylitis*. J Rheumatol Suppl, 2006. **78**: p. 12-23.
48. Sieper, J. and D. Poddubnyy, *Axial spondyloarthritis*. Lancet, 2017. **390**(10089): p. 73-84.
49. Weisman, M.H.E.G.A.S.J.S.M.W.M., *Hochberg Rheumatology 6th edition*. Elsevier.
50. Kiltz U, B.X., Borg A. , *A. Spondylartropathies: Pathogenesis and Clinical Features - EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* ed. J.W. Bijlsma and E. Hachulla. 2015: London: BMJ Publishing Group Ltd.
51. Rudwaleit, M., et al., The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. 2009. **60**(3): p. 717-727.
52. Rudwaleit, M., et al., The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? 2005. **52**(4): p. 1000-1008.
53. Van Der Linden, S., et al., Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. 1984. **27**(4): p. 361-368.
54. Baraliakos, X., W.P.J.B.P. Maksymowych, and R.C. Rheumatology, *Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis*. 2016. **30**(4): p. 608-623.
55. Bazzocchi, A., M.P. Aparisi Gomez, and G. Guglielmi, *Conventional Radiology in Spondyloarthritis*. Radiol Clin North Am, 2017. **55**(5): p. 943-966.
56. Cawley, M., et al., Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. 1972. **31**(5): p. 345.
57. de Koning, A., et al., Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. 2018. **77**(2): p. 293-299.

58. Baraliakos, X. and W.P. Maksymowych, *Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(4): p. 608-623.
59. Maksymowych, W.P., et al., Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. 2014. **66**(11): p. 2958-2967.
60. MacKay, K., et al., The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. 1998. **41**(12): p. 2263-2270.
61. Zochling, J., J.J.B.P. Braun, and R.C. Rheumatology, *Assessments in ankylosing spondylitis*. 2007. **21**(4): p. 699-712.
62. Garrett, S., et al., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. 1994. **21**(12): p. 2286-2291.
63. van der Heijde, D., et al., ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. 2009. **68**(12): p. 1811-1818.
64. van der Linden, S., et al., The ASAS criteria for axial spondyloarthritis: strengths, weaknesses, and proposals for a way forward. 2015. **17**(9): p. 62.
65. Haywood, K., A. Garratt, and P.J.R. Dawes, *Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review*. 2005. **44**(5): p. 577-586.
66. Slobodin, G., et al., *Acute sacroiliitis*. Clin Rheumatol, 2016. **35**(4): p. 851-6.
67. Slobodin, G., M. Lidar, and I. Eshed. Clinical and imaging mimickers of axial spondyloarthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017. Elsevier.
68. Moon, K.H. and Y.T. Kim, *Medical Treatment of Ankylosing Spondylitis*. Hip Pelvis, 2014. **26**(3): p. 129-35.
69. Bodur, H., et al., Turkish league against rheumatism national recommendations for the management of ankylosing spondylitis. 2011. **26**(3): p. 173-186.
70. Ozgocmen, S., et al., Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. 2012. **15**(3): p. 229-238.
71. Millner, J.R., et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Elsevier.
72. Dagfinrud, H., K.B. Hagen, and T.K.J.C.D.o.S.R. Kvien, *Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis*. 2008(1).
73. Wanders, A., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. 2005. **52**(6): p. 1756-1765.
74. van der Horst-Bruinsma I, d.V.M., Van den Bosch *Spondyloarthritis: treatment*. EULAR Textbook on Rheumatic Disease. 2nd ed. London: BMJ; 2015., ed. H. Bijlsma J.W.J. 2015.
75. Poddubnyy, D. and D.J.R.D.C. van der Heijde, Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2012. **38**(3): p. 601-611.

76. Zochling, J., et al., ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. 2006. **65**(4): p. 442-452.
77. Thomson, G., et al., Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies. 2000. **27**(3): p. 714-718.
78. Chen, J., et al., Methotrexate for ankylosing spondylitis. 2013(2).
79. Haibel, H., et al., No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. 2007. **66**(3): p. 419-421.
80. Van Denderen, J.C., et al., Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. 2005. **64**(12): p. 1761-1764.
81. Yu DT (author), s.e., Romain PL (deputy and editor). *Assessment and Treatment for Ankylosing Spondylitis in Adults-Goals of Treatment* 2018.
82. Chen, C., et al., Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. 2016. **95**(11).
83. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl, 1986. **3**: p. S1-226.
84. Treede, R.D., et al., Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology, 2008. **70**(18): p. 1630-5.
85. Gilron, I., et al., Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. 2006. **175**(3): p. 265-275.
86. Campbell, J.N. and R.A. Meyer, *Mechanisms of neuropathic pain*. Neuron, 2006. **52**(1): p. 77-92.
87. von Hehn, C.A., R. Baron, and C.J.J.N. Woolf, *Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms*. 2012. **73**(4): p. 638-652.
88. Amir, R., J.D. Kocsis, and M.J.J.o.N. Devor, Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. 2005. **25**(10): p. 2576-2585.
89. Chaplan, S.R., et al., Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. 2003. **23**(4): p. 1169-1178.
90. Simpson, D.M., S. Brown, and J.J.N. Tobias, Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. 2008. **70**(24): p. 2305-2313.
91. Woolf, C.J.J.P., Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 2011. **152**(3): p. S2-S15.
92. Kohno, T., et al., Peripheral nerve injury alters excitatory synaptic transmission in lamina II of the rat dorsal horn. 2003. **548**(1): p. 131-138.
93. Baron, R.J.T.C.j.o.p., *Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms*. 2000. **16**(2 Suppl): p. S12-20.
94. Bridges, D., S. Thompson, and A.J.B.j.o.a. Rice, *Mechanisms of neuropathic pain*. 2001. **87**(1): p. 12-26.

95. Scholz, J., et al., Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. 2005. **25**(32): p. 7317-7323.
96. Tsuda, M., K. Inoue, and M.W.J.T.i.n. Salter, Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small'glia. 2005. **28**(2): p. 101-107.
97. Ji, R.-R., T. Berta, and M.J.P. Nedergaard, *Glia and pain: is chronic pain a gliopathy?* 2013. **154**: p. S10-S28.
98. Turk, D.C. and R. Melzack, *Handbook of pain assessment*. 2011: Guilford Press.
99. Gilron, I., R. Baron, and T. Jensen. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. in Mayo Clinic Proceedings. 2015. Elsevier.
100. Marcus, D.A.J.A.P.C.G.t.P.M.H.P., Totowa, New Jersey, *Chronic pain*. 2005.
101. KÜLCÜ, D.G., et al., The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. 2018. **48**(2): p. 257-265.
102. Gok, K., et al., Neuropathic pain component in axial spondyloarthritis and the influence on disease burden. 2018. **24**(6): p. 324-327.
103. Choi, J.-H., et al., Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. 2018. **37**(11): p. 3077-3086.
104. Rifbjerg-Madsen, S., et al., Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. 2017. **12**(7): p. e0180014.
105. Kim, T., S. Son, and J.J.Z.f.R. Lee, Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. 2019: p. 1-7.
106. Harifi, G., et al., Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the Moroccan general population: a national survey. 2013. **14**(2): p. 287-292.
107. Streckmann, F., et al., Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. 2014. **44**(9): p. 1289-1304.
108. Dobson, J.L., J. McMillan, and L.J.F.i.c.n. Li, *Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain*. 2014. **8**: p. 102.
109. Yesil, H., et al., Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. Int J Rheum Dis, 2018. **21**(2): p. 431-439.
110. Costigan, M., J. Scholz, and C.J.J.A.r.o.n. Woolf, *Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage*. 2009. **32**: p. 1-32.
111. Chiu, I.M., C.A. Von Hehn, and C.J.J.N.n. Woolf, Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. 2012. **15**(8): p. 1063.
112. Bidad, K., et al., Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. 2017. **13**(7): p. 410.