

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA NÖROPATİK
AĞRI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif ÇAKIR

TRABZON – 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA NÖROPATİK
AĞRI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif ÇAKIR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erhan ÇAPKIN

TRABZON – 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her daim desteklerini hissettiren başta tez danışmanım Prof. Dr. Erhan ÇAPKIN olmak üzere, Prof. Dr. Murat Karkucak, Doç. Dr. Gamze KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Hanife BAYKAL ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Gonca SAĞLAM AKKAYA'ya;

Birlikte çalışmaktan ve öğrenmekten keyif aldığım hekim arkadaşlarıma,

Değerli fizyoterapist hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Beni olduğum hale getiren başta annem ve dayım olmak üzere tüm aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Elif ÇAKIR
Trabzon, 2023

ÖZET

Ankilozan Spondilit Hastalarında Nöropatik Ağrı Sıklığının Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada kliniğimize başvuran Ankilozan Spondilit hastalarındaki nöropatik ağrı prevalansının belirlenmesi, nöropatik ağrı sıklığının hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik, demografik, laboratuvar verileri ve kullanılan medikal tedavi ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ASAS kriterlerine göre radyografik aksiyel SpA (Ankilozan Spondilit) tanısı olan, en az 3 aydır aynı tedaviyi almakta olan, 18-73 yaş arası kadın ve erkek toplam 136 hasta alındı. LANSS ve DN4 skalalarına göre nöropatik ağrı varlığı değerlendirildi. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan grup arasında sosyodemografik özellikler, hastalık süresi ve aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik ve laboratuvar verileri ve kullanılan medikal tedavi açısından kıyaslama yapıldı.

Bulgular: Hastaların LANNS'a göre 33 (%24,3), DN4'e göre 36 (%26,5)'sında nöropatik ağrı tespit edildi. Nöropatik ağrısı olan hastalarda kadın hasta, ilköğretim ve altı eğitim düzeyi, herhangi bir iş kolunda çalışmayan hasta oranı daha yüksek idi. Nöropatik ağrısı olan hastaların hastalık aktivite düzeyleri daha yüksek, fonksiyonel durum ve hayat kaliteleri ise daha kötüydü. LANSS'a göre nöropatik ağrısı olan hastalarda anti TNF ajan kullanım oranının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR ve ASAS HI değerlerinin ortalamalarının erkek hastalarda, kadın hastalara göre daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak AS hastalarında ağrının nöropatik bileşeni olduğu göz önüne alınmalıdır. Yüksek hastalık aktivitesi ve kötü fonksiyonel durumla nöropatik ağrı komponentinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitelerinde azalma gözlenmektedir. Tedavide inflamatuvar ağrı ile birlikte nöropatik ağrının da göz önüne alınması gerekmektedir. Hasta değerlendirme

ölçeklerinde nöropatik ağrı değerlendirmesi de yer tutmalı ve gereksiz ilaç değişikliklerinin önüne geçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, nöropatik ağrı



SUMMARY

Evaluation of Neuropathic Pain Frequency in Patients with Ankylosing Spondylitis

Objectives: In this study, it is aimed to determine the prevalence of neuropathic pain in patients with ankylosing spondylitis who applied to our clinic, and to retrospectively examine the relationship of neuropathic pain frequency with disease activity, quality of life, clinical, demographic, laboratory data and current medical treatment.

Material and Method: A total of 136 patients, male and female, aged 18-73, who applied to the outpatient clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, fulfilling ASAS classification criteria for radiographic axial SpA (Ankylosing Spondylitis), and had been receiving the same treatment for at least 3 months, were included. The presence of neuropathic pain was evaluated according to the LANSS and DN4 scales. A comparison was made between the group with and without neuropathic pain in terms of sociodemographic characteristics, disease duration and activity, quality of life, clinical and laboratory data, and current medical treatment.

Results: Neuropathic pain was detected in 33 (24.3%) patients according to LANNS and 36 (26.5%) according to DN4. In patients with neuropathic pain, the rate of female patients, low education level, and unemployed patients was higher. Patients with neuropathic pain had higher disease activity levels, and poor functional status and quality of life. According to LANSS, it was observed that the rate of use of anti-TNF agents in patients with neuropathic pain was significantly lower. It was determined that the mean values of BASDAI, BASFI, Patient global-VAS, Doctor global-VAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR and ASAS HI were lower in male patients than in female patients.

Conclusion: In conclusion, it should be considered that pain has a neuropathic component in AS patients. Neuropathic pain component has been shown to be associated with high disease activity and poor functional status. As a result, a decrease in the quality of life of the patients is observed. In the treatment,

neuropathic pain should be considered along with inflammatory pain. Neuropathic pain assessment should also be included in patient assessment scales and unnecessary drug switches should be avoided.

Key Words: Ankylosing spondylitis, neuropathic pain





İçindekiler

ÖNSÖZ.....	İ
ÖZET.....	İİ
SUMMARY	İV
TABLolar DİZİNİ.....	Xİİİ
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Tarihçe.....	3
2.1.3.Sınıflama	3
2.1.4.Epidemiyoloji	7
2.1.5.Etyopatogenez	7
2.1.6. Klinik Belirtiler	11
2.1.7. Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.1.8.Laboratuvar Testleri	15
2.1.9.Görüntüleme.....	16
2.1.10. Değerlendirme ve İzlem	19
2.1.11. Ayırıcı Tanı	20
2.1.12. Tedavi.....	21
2.2.NÖROPATİK AĞRI.....	25
2.2.1.Tanım	25
2.2.2.Epidemiyoloji	25
2.2.3. Mekanizmalar ve Patofizyoloji	26
2.2.4. Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	27
2.2.5. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri.....	29
2.2.6. Nöropatik Ağrı Tedavisi	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	35
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63

7.KAYNAKLAR	66
8.EKLER.....	74
EK 1: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONELLİK İNDEKSİ (BASFI)..	74
EK-2: ASAS SAĞLIK İNDEKSİ (ASAS HI).....	75
EK-3: LEEDS ASSESSMENT OF NEUROPATHİC SYMPTOMS AND SIGNS(LANSS).....	77
EK-4: DOULEUR NEUROPATHIQUE EN 4 QUESTIONS (DN4).....	78



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACR:	American College of Rheumatology
Anti-TNF:	Anti tümör nekrozis faktör
AS:	Ankilozan spondilit
ASAS:	The Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASAS HI:	ASAS Sağlık İndeksi
ASDAS:	Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru
ASQOL:	Ankilozan spondilit yaşam kalitesi ölçeği
AxSpA:	Aksiyel spondiloartrit
BASDAI:	Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFI:	Bath ankilozan spondilit fonksiyonellik indeksi
BASMI:	Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi
BDMARD:	Biyolojik hastalık modifiye edici ilaç
CGRP:	Kalsitonin gen ilişkili peptid
VKİ:	Vücut kitle indeksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
csDMARD:	Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç
CRP:	C-reaktif protein
DFI:	Dougados Fonksiyonel İndeksi
DN4:	Douleur Neuropathique en 4 questions
DKG:	Dorsal kök ganglionu
ER:	Endoplasmik Retikulum
ERAP-1:	Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG:	The European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR:	European Alliance of Associations for Rheumatology
GDNF :	Glial bağımlı sinir faktörü
HLA-B27:	İnsan lökosit antijeni-B27
IL-17i:	IL-17 inhibitörleri
IL-23R:	İnterlökin 23 reseptör geni
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Jaki:	Janus kinaz inhibitörü
KIR :	Spesifik öldürücü immünoglobulin reseptörleri

LANSS :	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
mNY:	Modifiye New York
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NGF :	Sinir büyüme faktörü
NK:	Doğal öldürücü hücre
Nr-axSpA:	Non-radyografik aksiyel spondiloartrit
NPEPPS :	Puromisin-duyarlı aminopeptidaz
NPQ:	Neuropathic pain questionnaire
NSAİD:	Non-steroid anti inflamatuvar ilaç
PD-Q:	PainDETECT skalası
PsA:	Psöriatik artrit
SASSS:	Stoke ankilozan spondilit spinal skoru
SIE:	Sakroiliak eklem
SNP:	tek nükleotid polimorfizmleri
SpA:	Spondiloartrit
STIR:	Short tau inversiyon recovery
SP:	Substans-P
TNF α :	Tümör nekrosis faktör inhibitörleri
UPR:	Katlanmamış protein yanıtı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Aksiyel spondiloartrit tedavisi için ASAS-EULAR tavsiyelerine dayanan algoritma	24
Şekil 2: Hastaların nöropatik ağrı sıklığının incelenmesi.....	36
Şekil 3: Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik tedavilerin incelenmesi	39
Şekil 4: Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS değerlerinin LANSS'a göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	43
Şekil 5: ASDAS-ESR skorları ile LANSS'a göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi	43
Şekil 6: ASDAS-CRP skorları ile NA arasındaki ilişkinin incelenmesi ..	44
Şekil 7: Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS değerlerinin DN4'e göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	48
Şekil 8: ASDAS-ESR skorları ile DN4'e göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi	48
Şekil 9: ASDAS-CRP skorları ile DN4'e göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi	49
Şekil 10: Hastaların DN4 skoru ile LANSS skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Modifiye New York Kriterleri 1984	4
Tablo 2: Amor Kriterleri.....	5
Tablo 3: ESSG Kriterleri.....	5
Tablo 4: ASAS 2009 aksiyel SpA sınıflama kriterleri.....	6
Tablo 5: Modifiye New York kriterlerinde tanımlanmış sakroiliak eklem değişikliklerinin evrenlenmesi.....	17
Tablo 6: Klinik kayıt için ASAS çekirdek tanım seti (core set)	19
Tablo 7: Nöropatik ağrı nedenleri	28
Tablo 8: Nöropatik Ağrıda Farmakoterapi	32
Tablo 9: Hastaların demografik bulgularının incelenmesi	37
Tablo 10: Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları	38
Tablo 11: Kullanılan medikal tedavilerin incelenmesi	39
Tablo 12: Hastaların demografik bulguları ile LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	40
Tablo 13: Klinik ve laboratuvar bulguları ile LANSS'a göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	42
Tablo 14: Tedavi grupları ile LANSS'a göre NA grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	44
Tablo 15: Hastaların demografik bulguları ile DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	45
Tablo 16: Klinik ve laboratuvar bulguları ile DN4'e göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	47
Tablo 17: İlgili parametreler ile DN4 grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	49
Tablo 18: Hastaların demografik bulguları ile cinsiyet değişkenleri arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	50
Tablo 19: Klinik ve laboratuvar bulguları ile cinsiyet değişkenleri arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	50





1.GİRİŞ

Ankilozan spondilit, aksiyel iskeleti etkileyen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına neden olan, yapısal ve fonksiyonel bozulmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilen yaygın bir inflamatuvar romatizmal hastalıktır(1).

Temel olarak aksiyel iskelette inflamasyonla karakterize olup alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, entezit; cilt, göz, bağırsak ve kalp gibi organlarda eklem dışı tutulum bulguları da gözlenebilir(2). Etiyolojide genetik yatkınlık, mekanik stres ve enfeksiyon gibi çevresel etmenlerin yeri olduğu düşünülse de etiyoloji henüz net olarak ortaya konamamıştır. Ankilozan spondilit ile HLA-B27 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir(3).

Nöropatik ağrı toplumun %7-10' unu etkilemektedir(4). Ankilozan spondilit hastalarında yapılan çalışmalarda nöropatik ağrı prevalansı %14.2 ila %64 arasında değişkenlik göstermektedir (5-9). Ankilozan spondilit hastalarında bu prevalansın normal popülasyondan yüksek olması dikkat çekicidir.

Yıllar boyunca nöropatik ağrının farklı tanımları kullanılmış olsa da, en yaygın olarak kabul edilen tanımı, somatosensoriyel sistemdeki bir lezyon veya hastalığın neden olduğu ağrıdır(4).

Nöropatik ağrı bulguları; negatif semptomlar (hipoestezi, palhipoestezi, hipoaljezi, termohipoestezi), spontan duyular (parestezi, elektrik çarpar tarzda ağrı, dizestezi, yanma) ve uyarılmış ağrı (hiperaljezi, allodini, temporal sumasyon) olmak üzere üç gruba ayrılır (10).

Nöropatik ağrı tanısını koymak için kesin bir yöntem yoktur. Tanı; anamnez, fizik muayene bulguları ve tarama testlerine dayanılarak klinisyenin kararı ile konulur. Nöropatik ağrı taramasında kullanılan çeşitli testler vardır(11): LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) skalası(12), PainDETECT skalası(13), DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*) skalası(14), Neuropathic pain questionnaire (NPQ)(15), ve ID Pain(16). Fakat yalnızca LANSS, DN4 ve painDETECT skalaları yaygın olarak kullanılmaktadır(11).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran ankilozan spondilit hastalarındaki nöropatik ağrı prevalansının belirlenmesi, nöropatik ağrı sıklığının hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik, demografik, laboratuvar verileri, kullanılan medikal tedavi ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ankilozan Spondilit

2.1.1.Tanım

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliit, entezit, spinal ve sakroiliak eklem (SİE) füzyonu için belirgin bir eğilim ile karakterize kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Benzer klinik, genetik ve immünolojik özelliklere sahip spondiloartrit (SpA) hastalık ailesinin bir parçasıdır fakat AS’de aksiyel manifestasyonlar daha sık gözlenir(17). Hastalığın ismi Yunanca eğilme anlamına gelen ‘ankylos’ ve omurga anlamındaki ‘spondylos’ sözcüklerinden türetilmiştir.

2.1.2.Tarihçe

Mısır’da bulunan milattan önce 1500’lü yıllara ait mumyalarda AS olduğunu gösteren bulgulara rastlanmıştır. AS’nin kabul edilen ilk klinik tanımı 1691’de Connor tarafından yapılmıştır. 1841’de Brodie ankiloze omurgası ve ara sıra göz inflamasyonu yakınmaları olan 31 yaşında bir hasta tanımlamıştır. 1893’te Von Bechterev AS’yi ayrı bir klinik antite olarak tanımlamıştır. 1897’de Strümpell, 1898 yılında Marie AS’li olgular sunmuştur. Radyografi tekniklerinin gelişmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier sakroiliiti, Robert ve Forestier ise tipik sindesmofitleri tanımlamıştır. 1980’li yıllarda bilgisayarlı tomografi (CT), 1990’lı yıllarda ise manyetik rezonans görüntüleme(MRG)’nin kullanılmaya başlanmasıyla AS hastalarında tanı sıklığı artmıştır. 1973’de ise Brewerton ve Schlostein HLA-B27 ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir(18).

2.1.3.Sınıflama

SpA ailesi; prototipi AS olmak üzere, andiferansiye SpA, reaktif artrit, psoriatik artrit (PsA), juvenil SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili artrit ve spondiliti içeren bir artrit ailesi olarak kabul edilmiştir.

Epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere SpA için çeşitli sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Daha önce 1961 Roma ve 1966 New York kriterleri tanı için kullanılmışken, ilerleyen yıllarda AS için Modifiye New York(mNY) Kriterleri(Tablo 1)(19), SpA için Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu(ESSG) kriterleri ve Amor kriterleri dahil olmak üzere AS için çeşitli sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. mNY Kriterleri’nde radyografik sakroiliit

önemli yer tutmaktadır. Fakat erken dönem hastalar preradyografik evrede olduklarından sınıflandırma dışında kalabilmektedir.

Tablo 1: Modifiye New York Kriterleri 1984

Klinik Kriterler
1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile düzelip istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluk
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
Radyolojik Kriterler
1. Evre ≥ 2 bilateral sakroiliit
2. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
Kesin AS: 1 radyolojik+1 klinik kriter
Olası AS: 3 klinik kriter veya klinik kriter olmadan 1 radyolojik kriter (sakroiliitin diğer nedenleri araştırılmalı)

Klinik uygulamada mNY kriterlerinin kullanımının önemli bir kısıtlaması, aksiyal özelliklere odaklanılması ve hastalığın diğer özelliklerinin göz ardı edilmesidir. Ayrıca, omurganın hareketliliğinde ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık genellikle hastalık seyrinin sonlarında ortaya çıkar ve aktif enflamasyonu temsil etmez, bu semptomlar enflamasyonun sonuçlarıdır. Radyografik hasarın yavaş ilerlemesi nedeniyle, ilk semptomların başlaması ile AS tanısı arasında 10 yıla kadar bir gecikme yaygındır(20). Bu nedenlerle mNY Kriterleri'nin erken AS hastalarında ve yapısal hasar gelişmemiş hastalarda kullanımı uygun olmadığından 1990'lı yıllarda SpA sınıflaması için Amor(Tablo 2) ve ESSG Kriterleri(Tablo 3) geliştirilmiştir(21, 2).

Bu kriterlerin kısıtlılıkları arasında MRG'nin kullanılmaması, aksiyel ve periferik SpA'nın ayrı sınıflandırılmaması, radyografik değişiklik olmayan erken dönem hastaların sınıflandırılmaması; ESSG Kriterleri'ndeki giriş kriteri nedeni ile daktilit veya entezit ile başvuran hastanın sınıflamaya alınamaması ve HLA-B27'nin kullanılmaması sayılabilir(21).

Tablo 2: Amor Kriterleri

SpA Amor Kriterleri	Puan
Gece omurgada ağrı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Eğer yer değiştiriyorsa	2
Sosis parmak	2
Topuk ağrısı veya entezit	2
İritis	2
Artritten önceki 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit	1
Artritten önceki 1 ay içinde akut diare	1
Psöriazis, balanit veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları	2
Sakroiliit (Bilateral Grade 2 veya unilateral Grade 3)	3
HLA-B27+ veya pozitif SpA aile hikayesi	3
Non steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİD) hızlı cevap (<48 saat)	2
Tanı: skor ≥6	

Tablo 3: ESSG Kriterleri

SpA ESSG kriterleri
İnflamatuvar bel ağrısı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitelerde baskın) + (aşağıdakilerden bir tanesi)
Yer değiştiren kalça ağrısı
Radyografik sakroiliit
Entezopati
Pozitif aile hikayesi
Psöriazis
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Artritten önceki 1 ay içinde üretrit, servisit veya akut diare

AS'nin erken evresindeki birçok hastada tipik olarak AS'nin karakteristik klinik semptomları vardır, ancak kesin sakroiliit radyografilerde görünmeyebilir. Bu nedenle modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılmayabilirler. Erken evre AS şüphesi olan bu hastalarda sakroiliit MRG'de saptanabilir. Bu hastaların %20 ila %25'inde 15 yıllık bir süre içinde radyografik sakroiliit (SI eklemlerinin yapısal hasarı) geliştiği, modifiye New York kriterlerini karşılayarak AS'ye ilerlediği gösterilmiştir. Bu bulgu; aynı zamanda hastaların önemli bir bölümünün SİE'de inflamasyonun olduğu fakat ilerleyen yıllarda radyografik olarak tespit edilebilir bir hasarın olmadığı, nonradyografik safhada kaldığını da göstermektedir. Bu nedenle, bu hastaları doğru bir şekilde tanımlamak için, erken AS terimi yerine daha uygun olan nonradyografik aksiyal spondiloartrit (nr-aksiyal SpA)

terimi kullanılmaya başlanmıştır. Aksiyel spondiloartrit (aksiyel SpA) terimi, hem radyografik olmayan AS'yi hem de klasik radyografik AS'yi (modifiye New York kriterlerine göre) kapsar(22). Bu nedenlerle Assessment in SpondyloArthritis International Society (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) (ASAS) sınıflama kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 4)(23). Bu kriterlerin aksiyel SpA için duyarlılığı %83, özgüllüğü %84'tür. ASAS kriterlerinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, bu sınıflandırma kriterlerini bir teşhis aracı olarak uygulamak, fazla tanı ve uygunsuz tedavi riski yaratacaktır.

Tablo 4: ASAS 2009 aksiyel SpA sınıflama kriterleri

≥3 ay bel ağrısı olan ve semptom başlangıç yaşı <45 yaş olan hastalarda		
Görüntülemelerde sakroiliit artı	veya	HLA-B27 + artı
≥1 SpA bulgusu		≥2 SpA bulgusu
Görüntülemelerde sakroiliit	SpA bulgusu	
-MRG'de aktif (akut) inflamasyon	-İnflamatuar bel ağrısı	
SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı	-Artrit	
-Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	-Entezit (topuk)	
	-Üveit	
	-Daktilit	
	-Psöriazis	
	-Crohn/Ülseratif kolit	
	-NSAİD iyi yanıt	
	-Ailede SpA öyküsü	
	- HLA-B27 +	
	-Artmış C Reaktif Protein (CRP)	

2.1.4.Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit, genellikle 26 yaş civarında ortaya çıkan gençleri etkileyen bir hastalıktır. Hastaların semptomları genel olarak 45 yaşından önce başlar, yaklaşık %80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce başlarken, %5'inden azında 45 yaşından sonra gelişir(1).

Farklı popülasyonlarda AS prevalansı, bazı Afrika ve Eskimo popülasyonlarında %0,1'den, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz popülasyonlarda %0,5 ila %1'e ve Kuzey Kanada'daki Haida Yerli Amerikalılarında yaklaşık %6'ya kadar değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genel popülasyonun 2009 ila 2010 Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırmasında (NHANES), axSpA prevalansı %1,4 ve AS prevalansı %0,55 idi.(24) Prevalans genel olarak, farklı popülasyonlardaki insan lökosit antijeni (HLA)-B27'nin prevalansını yansıtır. Ankilozan spondilit erkeklerde daha yaygındır ve erkek : kadın oranı yaklaşık 2 : 1'dir. Bazı araştırmacılar, cinsiyet oranının bire yakın olduğunu öne sürmüşlerdir(25).

Türkiye' de yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0,25 bulunurken, başka bir çalışmada %0,49 olarak bulunmuştur(26, 27).

2.1.5.Etyopatogenezi

AS'nin etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynar. AS ve genetik arasındaki korelasyon, ilk kez 1961'de doğrulanmıştır(28). İkiz çalışmaları, monozigotik ikizler arasında dizigotik ikizlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek konkordans olduğunu ortaya koymuştur(29). Gram negatif bakteriler gibi çevresel tetikleyicilerin de hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Genetik etkinin yaklaşık üçte birinden 6. kromozomun kısa koluna yerleşen major histocompatibility complex (MHC) class I allel HLA-B27 sorumlu olsa da, geri kalanı, B-27 olmayan veya MHC dışındaki genlerle ilişkilidir. Ankilozan spondilitli hastaların %90-95'i HLA-B27 pozitifken, HLA-B27 pozitif hastaların yalnızca %5'inde hastalık gelişmektedir. Psoriasis veya İBH ile ilişkili AS'de daha

düşük HLA-B27 prevalansı (~%60) görülür. Genetik faktörlerin hastalık aktivitesi ve ciddiyeti üzerinde önemli rolü vardır.

En sık görülen HLAB-27 alt tipi, HLA-B*2705'tir. AS, aşağıdaki HLA-B27 alt tipleri ile oluşur: B*2702, B*2703, B*2704, B*2705, B*2706, B*2707, B*2708, B*2710, B*2714, B*2715, ve B*2719 B*2724. İki alt tipin, AS ile azalmış ilişki gösterdiği düşünülmektedir: HLA-B*2706 ve HLA-B*2709. Alt tip varyasyonunun AS riski üzerindeki etkisi, HLA-B27'nin AS'yi tetikleme mekanizmasına yönelik araştırmaların temel taşı olmuştur.

HLA-B27 homozigotluğu, HLA-B27 heterozigotluğuna kıyasla kabaca AS riskini iki katına çıkarır. HLA-B27 tiplendirmesi, ailelerde AS'nin tekrarlama riskini belirlemede de kullanılır; HLA-B27'nin yokluğunda tekrarlama riski son derece düşüktür (<%1 ihtimal). Toplumda AS prevalansı oldukça düşük olduğundan ve HLA-B27 vakalarının sadece yaklaşık %5'inde AS geliştiğinden, HLA-B27'nin toplum taraması olarak kullanılması önerilmemektedir. Hastalık, HLA-B27- bireylerde, HLA-B27+ bireylerden ortalama on yıl sonra gelişir, ancak bunların hastalık aktivitesi ve ankiloz şiddeti farklı değildir.

Araştırmalara rağmen, HLA-B27'nin AS'de oynadığı rol belirsizliğini korumaktadır. HLA-B27'nin AS'de nasıl çalıştığına ilişkin mevcut modeller, antijen sunumunda sınıf I alellerin nasıl çalıştığına ilişkin klasik modeller ve yavaş katlanma hızı ve hücre yüzeyi homodimer oluşumu dahil olmak üzere HLA-B27'nin düzensiz özellikleriyle ilişkili klasik olmayan modellere ayrılabilir.

HLA-B27 gibi sınıf I HLA molekülleri, CD8+ T lenfositlere antijen sunar. AS patogenezinin "artritogenik peptit" modeli, genetik olarak yatkın bireylerde, peptitlerin HLA molekülleri tarafından anormal sunumunun, CD8+ T hücre yanıtlarından otoreaktiviteyi indükleyerek, kendi antijenlerinin zararlı olarak tanınmasına yol açtığını ileri sürer.

Antijen işleme ve sunumu sırasında, HLA-B27'nin polimorfik ağır zinciri, β 2-mikroglobulin ile nonkovalent bağlanır ve bu kompleks, hücre yüzeyine taşınmadan önce bir peptit ile yüklenir. Endoplazmik retikulumda (ER) meydana gelen HLA:peptit montajı süreci, HLA-B27 için diğer tüm HLA moleküllerinden daha yavaş gerçekleşir. Katlanmamış protein yanıtı (UPR) teorisine göre, HLA-B27

kompleksinin yavaş montajı, ER stres yollarını başlatarak makrofajlardan IL-23 salınımına yol açar

Hücre yüzeyine taşınmasının ardından, ağır zincir β 2-mikroglobulinden ayrılarak serbestleşir. Serbest ağır zincirler dimerize olarak hücre yüzeyi ağır zincir homodimerlerini oluşturabilir. T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin alt kümelerinin, spesifik öldürücü immünoglobulin reseptörleri (KIR'ler) aracılığıyla B27 homodimerlerini tanıyabildiği gösterilmiştir. Hücre yüzeyi B27 ağır zincir homodimerlerinin KIR3DL2+ CD4+ T hücreleri tarafından tanınması, bu T hücreleri tarafından IL-17 salgılanmasına yol açar.

HLA-B27, AS ile ilişkili tek HLA-B aleli değildir. Birden fazla çalışma, AS riskini yaklaşık 1,5 kat artıran HLA-B60'ın (HLA-B40 olarak da bilinir) rolünü ve diğer birçok HLA-B, HLA-A ve HLA Sınıf II alelinin, AS riskini orta düzeyde artırdığını doğrulamaktadır.

AS için genetik riskin çoğunluğunun MHC dışındaki lokuslar tarafından belirlendiği düşünülmektedir. Bugüne kadar 110'dan fazla MHC olmayan lokusun hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır ve bunlar hastalık patogenezinin yeni bir ışık tutmuştur(22).

Aminopeptidaz Genleri

Aminopeptidaz yolundaki üç gen, AS ile güçlü bir şekilde ilişkilidir: kromozom 5q15'te kodlanan ERAP1(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) ve ERAP2 ve kromozom 17q21'de NPEPPS (puromisin-duyarlı aminopeptidaz). ERAP1 ve HLA-B27 arasındaki gen-gen etkileşimi, herhangi bir insan hastalığında tekrarlanan, istatistiksel olarak anlamlı etkileşimin ilk örneğidir ve bunu takip eden anormal peptit sunumunun AS'ye neden olduğu düşünülmektedir. ERAP1' in AS ile bağlantısı sadece HLA-B27 pozitif veya HLA-B27 negatif HLA-B40 pozitif bireylerde görülürken; ERAP2 bağlantısı HLA-B27 pozitif ve negatif bireylerde görülebilir(30). ERAP inhibisyonunun AS tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir(22).

Interleukin-23 Yolak Genleri

IL-23 reseptör geni (IL-23R) kromozom 1p31'de lokalizedir kodladığı protein IL12RB1 subuniti ile IL-23 için tamamlanmış bir reseptör oluşturur. IL-23 aktive antijen bağlayan hücreler tarafından üretilir ve CD4+T hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanıp Th17 hücrelerinin oluşumu ve stabilizasyonuna yol açar(31).

Th17 hücreleri IL-17 sitokini üretir ve IL-23 reseptörü eksprese eder. Birçok çalışma AS hastalarında kanda ve etkilenen dokularda IL23/IL17 immun aksındaki bozulma olduğunu göstermiştir. IL-17; makrofajları, osteoklastları aktive eden RANKL upregulasyonu ve sinoviyal fibroblastlarda IL-6 ve IL-8 salınımını artıran IL-1 ve TNFa üretmeleri için uyarak proinflamatuvar ve osteoklastik etki gösterir. Ayrıca IL-23'e maruz kalan lenfositler, osteoproliferasyonu uyaran IL-22 üretebilirler. Bu çelişkili süreç, AS'li hastalarda erozyon ve yeni kemik oluşumunun bir arada bulunmasını açıklayabilir(32).

IL12B, TYK2 ve JAK2'nin yanı sıra IL1RL1, IL1RL2, IL6R, PTGER4 ve CARD9 gibi IL-23 yolu ile etkileşime giren diğer genler de AS ile ilişkilendirilmiştir. IL23R ilişkisi hem HLA-B27+ hem de HLA-B27- hastalarda bulunur. IL23R varyantlarının ön üveit ile ilişkisi, HLA-B27, ERAP1 ve kromozom 2p15'teki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) gibi AS ile ilişkili diğer varyantlarla birlikte gösterilmiştir.

Lenfosit Gelişimi ve Aktivasyon Genleri

AS'nin lenfosit gelişimini ve aktivasyonunu kontrol etmede yer alan çoklu sitokinler, sitokin reseptörleri ve transkripsiyon faktörleri ile ilişkisi, etkilenen hücre tiplerinin AS patogenezindeki anahtar rolüne işaret eder. İlişkili genler arasında EOMES, RUNX3, TBX21, ZMIZ1, IL-7 ve IL7R yer alır.

Çevresel Faktörler

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin AS'ye nasıl yol açtığı henüz anlaşılamamıştır. AS'nin bağırsak inflamasyonu ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. AS hastalarının %5 ila 10'unda klinik tanı İBH varken; %70'inde ise subklinik bağırsak inflamasyonu gelişir(33). AS hastalarının bağırsak

mikrobiyomunun bileşenlerinde farklılıklar tespit edilmiştir(34). AS hastaları ve 1. derece akrabalarında artmış intestinal geçirgenlik gösterilmiştir.

AS hastalarında Klebsiella pnömoniye karşı gelişen otoantikorların hasta serumlarında yüksek bulunması nedeniyle belli bakterilerin muhtemel rolü iddia edilse de yeterli kanıt bulunmamaktadır. Klebsiella ve HLA-B27 arasındaki antijenik benzerlik nedeniyle moleküler benzerlik teorisi AS patogenezi olarak sunulmaktadır(35).

Mekanik stres, aktif sigara kullanımı ve isotretionin kullanımı da AS gelişimi açısından çevresel risk faktörü olarak kabul edilmiştir(34).

2.1.6. Klinik Belirtiler

Kas-İskelet Sistem Tutulumu

AS'nin ilk ve en belirgin semptomu genellikle inflamatuvar bel ağrısıdır. Bu ağrı; 45 yaşından önce başlayan, sinsi başlangıçlı, erken dönemde derin gluteal bölgede hissedilen, bazen iliak kreste, büyük trokanterik bölgeye veya uyluğun dorsaline yayılabilen fakat tam lokalize edilemeyen, 3 aydan uzun süren kronik bel ağrısıdır. Ağrı; gecenin ikinci yarısında ve sabahın erken saatlerinde şiddetli, 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu ile ilişkili, egzersiz veya aktivite ile rahatlayan; dinlenme ile kötüleşen karakterdedir. Genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID'ler) 48 saat içinde iyi yanıt verir. Ağrı ilk başta tek taraflı veya aralıklı olsa da, birkaç ay içinde genellikle kalıcı ve iki taraflı hale gelir(36). Öksürme, hapsirme veya ani bel hareketleri ağrıyı şiddetlendirebilir. Birçok hasta bel ağrısı ve tutukluk arasında ayırım yapamaz. Kronik bel ağrısı ve tutukluk sonucu oluşan yorgunluk önemli bir problem olabilir ve bu semptomlara bağlı uyku bozuklukları ile şiddetlenebilir. Boyun ağrısı ve tutukluğu, kadınlarda erken AS'de görülebilmesine rağmen ilerlemiş hastalığın karakteristiğidir(22).

Ankilozan spondilitin karakteristik semptomları olan spinal sertlik ve spinal hareketlilik kaybı; spinal inflamasyon, yapısal hasar veya her ikisi ile açıklanabilir. Spinal inflamasyon, spondilit, spondilodiskit veya spondilartrit olarak ortaya çıkabilir. Yapısal değişiklikler osteodestruksiyondansa osteoproliferasyon kaynaklıdır. Sindesmofitler ve ankiloz, bu hastalığın en karakteristik özellikleridir ve konvansiyonel radyografilerde birkaç aydan birkaç yıla kadar görülebilir. Ağırlıklı

olarak erkek hastalarda görülen hiperkifoza katkıda bulunabilecek düşük kemik yoğunluğu, osteoporoz ve artan kırık oranı, hastalık yükünü artırabilir(1).

Kalça ve omuzlar kök eklem olarak kabul edilir, tutulumları hastaların %15'inde ilk bulgu olabilir ve %50'ye varan bir kısmında meydana gelebilir. Kalça tutulumu, yetişkinlerde daha şiddetli omurga hastalığının göstergesidir.

Kalça ve omuzlar dışındaki eklemlerde periferik artrit daha az görülür, genellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit olarak ortaya çıkar. Hastalığın erken döneminde geliştiğinde, daha agresif hastalıkla ilişkilidir. Temporomandibular eklem tutulumu hastaların %10'unda görülebilir.

Torasik omurganın (kostovertebral eklemler dahil) tutulumu ve kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entezopatinin ortaya çıkması ile hastalar, özellikle öksürme veya hapşırma sırasında bazen “plöretik” olarak karakterize edilen göğüs ağrısı yaşayabilirler(36). Göğüs ekspansiyonunda hafif ila orta derecede azalma, AS'nin erken aşamasında tespit edilebilir(22).

Tendon ve ligamanların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olan entezit; en çok alt ekstremitelerde, özellikle Aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde görülse de, kostosternal bileşke, spinöz çıkıntılar, iliak krest, büyük trokanterler, iskiyal tüberküller, tibial tüberküllerde görülebilir(36).

Eklem Dışı Bulgular

Göz Tutulumu: Akut anterior üveit veya iridosiklit, AS'nin en yaygın eklem dışı bulgusudur ve hastalığın seyri sırasında hastaların %25-30'unda görülür. Genellikle akut ve tek taraflıdır. Gözde ağrı, fotofobi, bulanık görme, kırmızı göz ve sulanma olabilir. Tedavi edilmezse posterior sineşi ve glokom gelişebilir. Erken tedavi edilirse çoğu atak sekelsiz 4 ila 8 hafta içinde geriler. HLA-B27+ hastalarda B27- hastalara göre daha yaygındır.

Kardiyovasküler Tutulum: Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir veya önemli sorunlara neden olabilir. Asendan aortit, aort kapak yetmezliği, iletim anormallikleri, kardiyomegali ve perikardit gelişebilir. Aort kapak yetmezliği ve iletim bozukluğu, periferik hastalığı olan hastalarda ve HLA-B27+ hastalarda daha

sık görülür ve hastalık süresinin uzaması ve yaş ile artar(22). Kardiyovasküler mortalitenin AS hastalarında arttığı gösterilmiştir(25).

Pulmoner Tutulum: Akciğer tutulumu AS'nin nadir ve geç bir bulgusudur, yavaş ilerleyen apikal fibrozis ile karakterizedir. Hastalar öksürük, nefes darlığı ve hemoptiziden şikayet edebilir. Kostovertebral eklem tutulumundan kaynaklanan azalmış göğüs ekspansiyonu, artan diyafragma katkısı ile telafi edilerek pulmoner ventilasyon korunur.

Nörolojik Tutulum: AS'nin nörolojik komplikasyonlarına vertebral kırık, instabilite, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, travma, disk lezyonları, spinal stenoz veya inflamasyon neden olabilir. Atlantoaksiyel eklem subluksasyonu hastaların %2'sinde görülür, spinal kord bası bulgusu olsun veya olmasın oksipital baş ağrısına neden olabilir. Kauda ekina sendromu, uzun süreli AS'nin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Araknoidit ve araknoid adezyonlar patogeneizde önemli olabilir.

Renal Tutulum: AS'li hastalarda immünoglobulin (Ig)A nefropatisi, sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİD nefropatisi görülebilir. Nefrolitiazis sıklığının da arttığı gösterilmiştir(36).

Osteoporoz: Sindesmotitlerin varlığı hatalı olarak yüksek değerlere yol açmasına rağmen AS'de azalmış kemik mineral yoğunluğu sıklıkla gözlenir. Bu hastalarda kırık riskinin arttığı akılda tutulmalıdır.

Gastrointestinal Tutulum: AS'li hastaların yaklaşık %60'ında ince veya kalın bağırsakta subklinik değişiklikler görülür. Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı, osteoporoz riskini ve şiddetini artırır. Yaygın ince bağırsak tutulumu bozulmuş D vitamini emilimine ve osteomalaziye yol açarak, kas-iskelet sistemi ağrısına ve yürüme güçlüğüne neden olabilir(25).

2.1.7. Fizik Muayene Bulguları

AS'li bir hastanın değerlendirilmesinde tam bir fizik muayeneye ek olarak, entez bölgeleri, periferik eklemler ve aksiyel eklemler olmak üzere üç bölgeye odaklanılmalıdır. Fizik muayenedeki en tipik bulgular arasında omurga hareketliliğinde azalma, sakroiliak ağrı ve entez bölgelerinde hassasiyet yer alır.

Omurga muayenesinde, lomber omurgada öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon ile hareket kısıtlılığı olabilir. Normal lomber lordozun kaybolması genellikle ilk işarettir. Lomber omurganın öne fleksiyonundaki kısıtlılığı saptamak için; yer-parmak uzaklığı, Schober veya modifiye Schober testi kullanılır. Schober testinde hasta dik dururken, beşinci lomber spinöz çıkıntının üzeri (Venüs gamzesi hizası) ve orta hatta 10 cm yukarısı işaretlenerek hastadan dizlerini bükmeden eğilebildiği kadar öne eğilmesi istenir. Her iki işaret arasındaki mesafenin 15 cm'den az olması, lomber omurga hareketliliğinin azaldığını gösterir. Modifiye Schober testinde ise, hasta ayaktaiken Venüs gamzesi hizasının orta hatta 10 cm yukarısı ve 5 cm altı işaretlenir. Hasta öne eğildiğinde bu mesafenin 20 cm'den fazla olması normal omurga hareketliliğini gösterir. Lateral fleksiyon, hastanın topukları ve sırtı duvara dayalı ve elleri yandayken, dizlerini bükmeden veya topuklarını kaldırmadan yanlara doğru eğildiğinde orta parmağın nötr pozisyon ile maksimal lateral fleksiyon arasındaki mesafesinin sol ve sağ taraflar için ortalaması alınarak ölçülür. Spinal fleksiyon için normal değerler yaş ve cinsiyete göre düzeltilmelidir. Lateral fleksiyonda ve spinal rotasyonda da azalma olması hastada genel bir spinal mobilite kaybını gösterir.

En erken kısıtlılık lomber lateral fleksiyonda olmasına rağmen, göğüs ekspansiyonunda hafif ila orta derecede azalma da AS'nin erken aşamasında saptanabilir. Göğüs ekspansiyonu, dördüncü interkostal aralık seviyesinde göğüs çevresinin maksimal ekspirasyon ve maksimal inspirasyon arasındaki farkı ölçülerek belirlenir. Normal değerler yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Sinsi başlangıçlı kronik, inflamatuvar bel ağrısı olan gençlerde 5 cm'nin altındaki değerler anlamlıdır.

İskial tüberositlerin, büyük trokanterlerin, spinöz çıkıntıların, kostokondral ve manubriosternal bileşkelerin, tibial tüberküllerin ve iliak kanatların palpasyonu ile hassasiyet olması entezit düşündürülebilir. Sabah yataktan kalkınca olan topuk ağrısı, aşıl tendon enteziti ve plantar fasiiti düşündürür.

SİE üzerine basınç uygulanmasıyla ağrı olması sakroiliiti düşündürülebilir. SİE'ye germe uygulanması ile de ağrı tetiklenebilir. Gaenslen testinde hasta sırtüstü yatarken aynı taraf kalça ve dizini fleksiyona getirerek göğsüne bastırır, test edilen kalça ve diz sedye kenarından sarkıtılarak ekstansiyona getirilir. Dizlere direnç

uygulanması ile SİE'de ağrı hissedilmesi anlamlıdır. Fleksiyon, Abdüksiyon, Eksternal Rotasyon veya Patrick testi de SİE patolojisini düşündürecek şekilde anormal olabilir. Bu belirtiler erken hastalıkta veya inflamasyonun yerini fibrozis veya ankiloz aldığından geç evrelerde negatif olabilir.

Hastalığın seyri boyunca hastanın postürü değişebilir. Servikal omurganın tutulumu ağrı ve boyun hareketlerinde kısıtlılık ile kendini gösterir. Buna ek olarak torakal omurganın tutulumu ile hastada gelişen anterofleksiyon postürü hasta duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile gösterilebilir. Lomber lordozun kademeli olarak azalması ve torasik kifozun artması nedeniyle değişen ağırlık merkezi diz fleksiyonu ile kompanse edilir. Solunum öncelikle diyafragma eylemiyle gerçekleştiğinden karın bombeleşerek futbol topu karın görünümünü alır. Bu tipik deformiteler genellikle 10 yıl veya daha fazla hastalık süresinden sonra gelişir.

Periferik eklem tutulumunda ise ilgili eklemde ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişebilir.

Modifiye Schober testi, parmak zemin mesafesi, servikal rotasyon, oksiput veya tragus duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonu dahil olmak üzere spinal hareketlilik testleri her ziyarette yapılmalıdır.

2.1.8.Laboratuvar Testleri

Genellikle AS'nin teşhisine yardımcı olmayan laboratuvar araştırmaları, inflamatuvar belirteçleri içermelidir. AS'li hastaların yaklaşık %40'ında normal inflamatuvar belirteçler görülür. Yüksek akut faz yanıtının; hastalık şiddeti, tedavi yanıtı, periferik eklem tutulumu ve eklem dışı hastalık görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(17). Yüksek CRP düzeyinin radyografik progresyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) veya CRP seviyesi, aktif hastalığı dışlamaz. ESR ve CRP hastalık aktivitesini değerlendirmede birbirine üstün değildir. Hastaların %15'inde hafif normokrom normositer anemi görülebilir. Serum alkalin fosfataz yüksekliği bazı hastalarda görülür, ancak hastalık aktivitesi veya süresi ile ilgisi yoktur. Serum IgA yüksekliği sık görülür ve akut faz reaktanları ile ilişkilidir(22). Aktif hastalıkta, yüksek yoğunluklu lipoprotein

kolesterol(HDLc) düzeyi düşer ve aterojenik bir lipit profili oluşur(37). Yüksek fekal kalprotektin seviyeleri, uygun klinik bağlamda ilişkili İBH'yi düşündürebilir(38).

HLA-B27, AS'li hastaların %90'ında bulunur. Öykü ve fizik muayenenin AS düşündürdüğü fakat radyolojik bulgu olmadığında ön tanıda yardımcı olabilir(36).

Romatoid faktör ve ANA pozitifliği sağlıklı popülasyonla aynıdır(17).

2.1.9.Görüntüleme

Görüntüleme AS'nin tanı ve ayırıcı tanısı için çok önemlidir. Çoğu hastada omurgadan önce SİE etkilendiğinden, sakroiliak eklemlerin görüntülenmesi teşhis ve sınıflamada önemli role sahiptir. Sakroiliak eklemlerin konvansiyonel radyografisi; hastalık süresi kısa olan hastalarda bile %30-50 oranında radyografik sakroiliit görülebildiğinden ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilir. SİE radyografisinin kısıtlılığı, erken aksiyel SpA hastalarında normal olabilmesi, ayrıca radyografilerin deneyimli okuyucular arasında bile farklı yorumlanabilmesidir.

Sakroiliitin radyografik bulguları, eklem aralığında bulanıklaşma ve yalancı genişleme, ardından komşu kemiğin erozyonları ve sklerozdur. Erken dönemde kıkırdak sinoviya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeni ile eklem aralığında bulanıklaşma görülür. İlk olarak iliak tarafta sonra sakral tarafta gelişen subkondral kemik erozyonlarının ilerlemesi, SI eklem boşluğunun psödo-genişlemesine yol açabilir. Zamanla kademeli fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme ve kemik ankilozu meydana gelir. Radyografik sakroiliit Modifiye New York kriterlerine göre derecelendirilebilir. (Tablo 5)

Dejeneratif değişiklikler veya osteitis kondensans ilii, sakroiliit ile karışabilir. Entezit bulgusu olarak, kemik erozyonları ve saçaklanma kalkaneus, iskiyal tüberositler, iliak krest, femoral trokanterler, supraspinatus insersiyonu ve spinöz çıkıntılarda sıklıkla görülür.

Omurgada AS ile ilgili birçok değişiklik görülebilir; bunlar, vertebraların kareleşmesi, skleroz, erozyonlar, sindesmofitler, kemik köprüleşme ve spondilodiskittir. Vertebraların normalde konkav olan yüzeylerinde gelişen erozyon ve reaktif kemik sklerozu kareleşmeye yol açar. Vertebra köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak köşe görünümüne Romanus lezyonu ismi verilmiştir. Annulus fibrozusun ve spinal ligamentlerin ossifikasyonu ile vertebralar arasında

sindesmofit denilen köprüler oluşur. Eşzamanlı ankiloz, genellikle apofizer eklemlerde de meydana gelir. Apofizer eklemlerin ankilozu ve çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ön arka grafide ‘bambu kamışı’ görünümüne neden olabilir. Apofizer eklem ankilozuna ek olarak interspinöz ligamentlerin kalsifikasyonu ise üçlü ray belirtisine neden olur. Anderson lezyonu ise, vertebra end plate’lerdeki santral yerleşimli düzensizliklere ve erozyonlara verilen isimdir.

Tablo 5: Modifiye New York kriterlerinde tanımlanmış sakroiliak eklem değişikliklerinin evrenlenmesi

Evre	Tanımlama
Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
Evre 3	Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında -Genişleme -Daralma -Parsiyel ankiloz görülmesi
Evre 4	Şiddetli anormallik: total ankiloz

Kalça tutulumu, eklem aralığında konsantrik daralmaya, subkondral kemikte düzensizlik ve skleroza, eklem yüzeyinin dış kenarında osteofit oluşumuna ve kemik ankilozuna yol açabilir.

Klinik olarak SpA düşünülen fakat SİE radyografisi normal olan hastalarda SİE MRG istenmelidir(39).

Konvansiyonel radyografilerin aksine MRG, osteoproliferatif değişiklikler gelişmeden inflamasyonu gösterme potansiyeline sahiptir. Aktiviteyi gösteren lezyonlar; kemik iliği ödemi, kapsülit, entezit, erozyon bölgesinde inflamasyon, eklem aralığında sıvı ve eklem aralığının kontrast tutulumudur(40). İnflamasyonu görmek için, short tau inversiyon recovery (STIR) tekniği tercih edilir. Yapısal hasarı gösteren lezyonlar; erozyon, yağlı değişiklik, erozyon kavitesinin yağlı değişikliği

(backfill), skleroz, ankiloz, köprüleşmeyen yeni kemik oluşumudur. Kontrast madde uygulamasına nadiren ihtiyaç duyulur ve genellikle yağ baskılı T2 ağırlıklı sekansa ek bilgi sağlamaz. ASAS grubunun MRG'deki aktif sakroiliit tanımına göre, MRG'de bir kesitte iki farklı yerde veya iki ardışık kesitte subkondral kemikte kemik iliği ödeminin net olarak bulunması zorunludur, ayrıca kemik iliği ödeminin görünümü, spondilartiriti düşündürmelidir(41). Yapısal hasarı düşündüren lezyonların olması kuvvetle SpA'yı düşündürür fakat bu lezyonların olması şart değildir(42).

Sakroiliak eklemlerin BT'si, yapısal hasarın tespiti için altın standart olarak kabul edilir ancak sakroiliak eklemlerin konvansiyonel radyografisi ve MRG'si genellikle yapısal hasarın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için yeterlidir. SİE BT'si, radyografisi normal olan klinik olarak SpA düşünülen hastanın MRG çekilemediği durumlarda düşünülebilir.

Omurganın görüntülenmesi tanı için genellikle önerilmez(39). Aktif omurga lezyonları spondilit, spondilodiskit, faset artrit, kostovertebral, kostotransvers eklem tutulumu ve interspinöz ve supraspinöz ligamentlerin etkilendiği entezit iken; kemik erozyonları, fokal yağ infiltrasyonu, erozyon, sindesmofit ve ankiloz yapısal değişikliklerdir. Spinal MRG'de anterior veya posterior olmak üzere en az üç bölgede spondilit varlığı aksiyel spondiloartritte aktif inflamasyon göstergesi olarak tanımlanmıştır(43). Yapısal hasarı ölçmek için birkaç doğrulanmış puanlama yöntemi mevcuttur. Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (SASSS) sadece lomber omurgayı değerlendirir; modifiye edilmiş SASSS, anterior servikal ve lomber omurgayı değerlendirir. Bu puanlama yöntemleri, klinik deneylerde ve gözlemsel çalışmalarda kullanım için uygundur.

MRG, topuk veya Aşil tendonu insersiyonu gibi entezitin görüntülenmesinde de yararlıdır. Power Doppler ile sonografi enteziti teşhis etmek için kullanılabilir ayrıca terapötik müdahalelere rehberlik etmek ve hastalık ilerlemesini takip etmek için yararlı olabilir.

Aksiyel spondiloartritte iskelet sintigrafisi, sakroiliak eklem ultrasonografisi ve pozitron emisyon tomografisi gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri düşük veya belirsizdir, bu nedenle bu yöntemler tanı için önerilmemektedir(44).

2.1.10. Değerlendirme ve İzlem

Tanı konulduktan sonra semptomları azaltmak, fonksiyonu sürdürebilmek, hastalık progresyonunu tespit edebilmek ve uygun zamanda uygun tedaviyi başlayabilmek için hastaların izlemi gereklidir. Bu değişkenlerin nasıl takip edilmesi gerektiği ASAS tarafından önerilmiştir(Tablo 6)(23).

Tablo 6: Klinik kayıt için ASAS çekirdek tanım seti (core set)

Hasta global	Geçen hafta NRS/VAS global hastalık aktivitesi
Ağrı	NRS/VAS (geçen hafta/omurga/gece/AS'e bağlı) NRS/VAS (geçen hafta/omurga/AS'e bağlı)
Tutukluk	NRS/VAS (sabah tutukluğunun süresi/omurga/geçen hafta)
Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu Modifiye Schober Oksiput-duvar mesafesi Servikal rotasyon Lateral spinal fleksiyon veya BASMI
Fonksiyon	BASFI veya Dougados Fonksiyonel İndeksi
Periferik eklemler ve entezitler	Şiş eklem sayısı (44) Geçerli entezit skoru (örn. MASES, San Francisco ve Berlin)
Akut faz reaktanları	CRP veya ESR
Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk sorusu

NRS, numerical rating scale 0-10 VAS, vizüel analog skala 0-100

Sonrasında hastalık aktivitesi ve ölüm dahil yan etkilerin de yapılacak çalışmalar için bildirilmesi gerekli görülmüştür(45). Lomber ve servikal lateral grafi ve pelvis grafisi çekilmesi de önerilmiştir.

Hastalık aktivitesi Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) ile değerlendirilebilir. Bu ölçek; yorgunluk, spinal ağrı, periferik artrit, entezit, sabah tutukluğu şiddeti ve süresinin hasta tarafından bildirilen değerlerinden oluşur(46). Sıfırdan 10'a kadar değerlendirilen ölçekte 4 ve üstü aktif hastalığı göstermektedir

fakat son yapılan çalışmalarda 2,8 ve üstü değerdeki hastaların da tedaviden fayda gördüğü gösterildiğinden cut off değerinin değiştirilmesi önerilmiştir(47).

Bir başka hastalık aktivite ölçeği AS Disease Activity Score(ASDAS)' tır. Sırt ağrısı, sabah tutukluğu süresi, periferik eklemlerle ilgili BASDAI sorusu, hasta global değerlendirmesine ESR veya CRP eklenerek hesaplanır(48). İnaktif hastalık(<1,3), orta(<2,1), yüksek ve çok yüksek(>3,5) hastalık aktivitesi olmak üzere 4 hastalık aktivite durumu belirlenmiştir(49). ASDAS'ın sindesmofit oluşumu ile korele olduğu gösterilmiştir.

Son yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesinin takibinin; sadece hasta görüşünü yansıtan BASDAI'dense, inflamatuvar belirteçlerin de kullanıldığı ASDAS ile yapılması önerilmektedir(45).

Fonksiyonel durum ise günlük hayattaki basit aktivitelerde ne kadar zorlanıldığını soran Bath AS Fonksiyonel İndeksi(BASFI) veya Dougados Fonksiyonel İndeksi(DFI) ile değerlendirilir. BASDAI, BASFI ve DFI'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlikleri çalışılmıştır(50)(51).

Spinal mobilite; tragus duvar mesafesi, lateral gövde fleksiyonu, intermalleolar mesafe, modifiye schoeber ve servikal rotasyon ölçümlerinden oluşan Bath AS Metroloji İndeksi(BASMI) ile değerlendirilir(52). BASMI'nin 2 basamaklı, 10 basamaklı ve lineer versiyonu vardır, hastada daha önce hangi versiyonun uygulandığına dikkat edilmelidir(53).

ASAS Sağlık İndeksi (ASAS-HI), hastalığa özgüdür ve genel fonksiyonlar ve sağlığı ölçmek için geliştirilmiştir(54)(55). Aksiyal SpA'lı hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki ve sosyal katılımlarındaki bozulmalar, kısıtlamalar ve sınırlılıklar dahil olmak üzere global olarak işlevsellik ve sağlığı değerlendirmeyi amaçlar. Genel/global işlevsellik ve sağlık terimi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile paralel olarak kullanılmaktadır(56).

ASAS; çekirdek tanım seti ve BASDAI'nin 6 haftadan sık olmamak üzere her vizitte uygulanmasını tavsiye etmiştir.

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Aksiyel spondiloartropati tanısı koymadan önce sakroiliit yapan diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Diğer SpA'lar, FMF, Behçet hastalığı, SAPHO

sendromu, tüberküloz, bruselloz gibi infeksiyöz nedenler, hiperparatiroidizm, sarkoidoz, malignite ve retinoid tedavisi sakroiliit etiyolojisinde yer alır.

SpA ayırıcı tanısında; dejeneratif eklem hastalığı, osteitis kondensans ilii, aksesuar SİE, diffüz idiyopatik skeletal hiperosteoze, sakral stres fraktürleri, okronozis, Paget hastalığı, Whipple, kronik nonbakteriyel osteomyelit, gut ve kondrokalsinozis de akılda tutulmalıdır(57)(58).

2.1.12. Tedavi

AS tedavisinde nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler birlikte kullanılır. Tedavi; semptomlara, kas iskelet sistemi bulguları ve kas iskelet sistemi dışı bulguların olup olmasına göre değişiklik gösterir. Tedavinin amacı; semptomların ve inflamasyonun kontrolü, yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonelliğin ve sosyal katılımın korunmasıyla sağlıkla ilgili yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır. Tedavi hedefleri; ağrıyı, tutukluğu ve yorgunluğu gidermek, postürü korumak ve fiziksel ve psikososyal işlevselliği sürdürmektir(22). Aksiyel SpA tanısı alan tüm hastalar; hasta eğitimi, sigara bırakmanın önerilmesi, düzenli egzersizin teşviki ve fizik tedavi eğitimi gibi nonfarmakolojik müdahaleler açısından değerlendirilmelidir(59)(60). Sigaranın spinal inflamasyon ve hastalık progresyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tedaviye, hasta ve hekim beraber karar vermeli, ulaşılması istenen hedef önceden kararlaştırılmalıdır.

Ağrı ve tutukluk şikayeti olan hastalar, riskleri ve faydaları dikkate alarak, maksimum doza kadar birinci basamak ilaç tedavisi olarak NSAID kullanılmalıdır. NSAID'lere iyi yanıt veren hastalarda, gerekirse semptomları kontrol altına almak için sürekli kullanım tercih edilir(61). Daha önce yapılan çalışmalarda düzenli NSAID kullanımının radyografik progresyonu önlediği gösterilmişse de lüzum hali kullanım ile semptomlar kontrol altına alınabiliyorsa yapısal hasarı önlemek için sürekli kullanım önerilmez(62). Herhangi bir NSAID özellikle tavsiye edilmemiştir(63). Parasetamol ve opioid türevi ilaçlar, daha önce önerilen tedaviler başarısız, kontrendike veya kötü tolere ediliyor ise rezidüel ağrı için düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi önerilmezken, lokal glukokortikoid enjeksiyonları düşünülebilir. Sadece aksiyel hastalığı olan hastalarda konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) önerilmez; periferik artritli hastalarda sülfasalazin düşünülebilir.

NSAID yanıtı, yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS $\geq$ 2,1) olan hastalarda tümör nekrosis factor (TNF) inhibitörleri (TNFi), interleukin-17 (IL-17) inhibitörleri (IL-17i) ve Janus kinase (JAK) inhibitörleri (JAKi) kullanılabilir. Günlük pratikte TNFi (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) veya IL-17i ilk tercihtir. Hastalık aktivite skoru olarak BASDAI $\geq$ 4 kullanılabilese de ASDAS'ın tedavi yanıtını daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir. Tedavi yanıtını en çok etkileyen faktörler SpA'ya bağlı CRP yüksekliği ve sakroiliak MRG'de inflamasyonun gösterilmesidir.

Üveit, İBH varlığında monoklonal TNFi (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), psoriasis varlığında IL-17i ilk seçenektir(64). Şu anda sadece IL-17Ai (sekukinumab, ixekizumab) kullanılsa da, IL-17A ve F dual inhibitörü olan bimekizumab da çalışılmaktadır(65).

JAKi olan tofacitinib'in RA hastalarında kardiyovasküler olay ve malignite riskini artırdığı gösterildiğinden; yeni veriler elde edilene kadar, 65 yaşından büyük hastalarda veya 1 kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaşından büyük hastalarda JAKi (tofacitinib, upadacitinib) başlanması önerilmemektedir. JAKi olan filgotinib çalışması devam etmektedir.

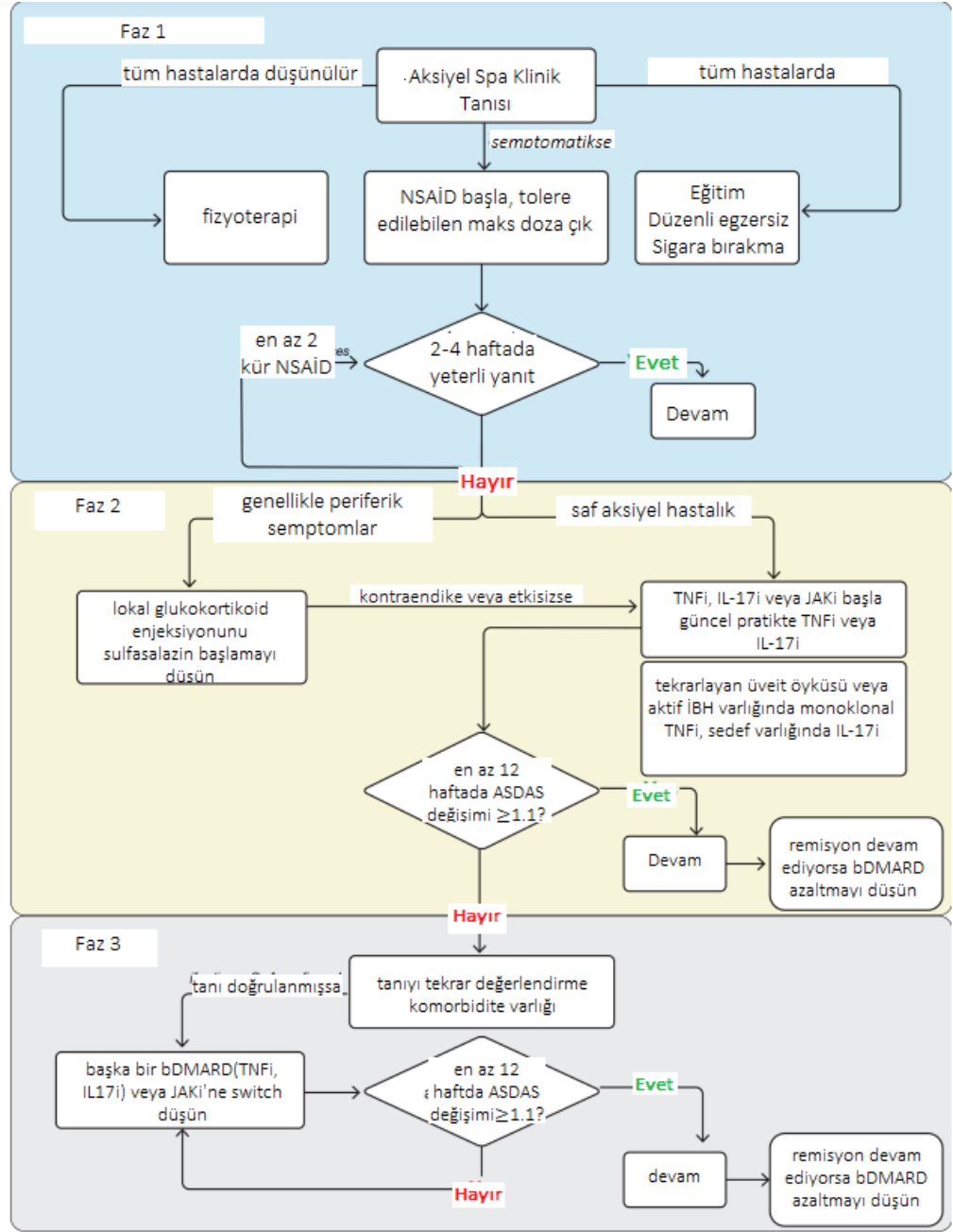
En az 12 haftalık tedaviden sonra ASDAS'da $\geq$ 1,1 puanlık değişim varsa hekimin de görüşü ile tedaviye devam önerilmiştir. ASDAS bakılmamışsa BASDAI'de $\geq$ 2 puanlık yanıt da ölçüt olarak alınabilir. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tanı tekrar gözden geçirilmeli ve fibromiyalji, depresyon, osteoartrit gibi diğer komorbiditelerin varlığı araştırılmalıdır. Bu komorbiditelerin hastalık aktivitesinin olduğundan yüksek algılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tanısı doğrulanan hastalarda öncelikle başka bir TNFi, IL-17i'ye veya JAKi'ye geçiş yapılması önerilmiştir. (Şekil 1) Henüz tam olarak tanımlanmamış olsa da sürekli remisyon durumunda biyolojik tedavinin azaltılması tavsiye edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bunun doz aralığını açma olarak uygulanması önerilmiştir(66). Tedavinin azaltılmaya başlanacağı veya kesileceği zaman hakkında kriter belirlemek için çalışmalar devam etmektedir.

Total kalça artroplastisi; kalça tutulumuna bağlı şiddetli, sürekli ağrı, hareket kısıtlılığı ve yaşam kalitesinde ciddi sınırlama olduğunda endikedir. Total kalça

artroplastisi, erken başlangıçlı, aksiyal ve entezal tutulumu olan hastalarda daha sık görülür. Spinal düzeltici osteotomi, ciddi deformite varlığında deneyimli merkezlerde uygulanabilir.

Hastalarda ani başlayan ağrı gelişmesi durumunda kırık akılda tutulmalı ve buna yönelik görüntüleme yöntemleri istenmelidir. Ayrıca hastalara egzersiz önerilirken yakın temas gerektiren sporlardan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. SpA hastalarında spinal kırık sonuçlarının, diğer hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir(61)(Şekil 1).





Şekil 1: Aksiye spondiloartrit tedavisi için ASAS-EULAR tavsiyelerine dayanan algoritma

2.2.Nöropatik Ağrı

2.2.1.Tanım

Yıllar boyunca nöropatik ağrının farklı tanımları kullanılmış olsa da en yaygın kabul edilen tanımı somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrıdır(10). Somatosensoriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve vibrasyonu algılar. Somatosensoriyel sistemin lezyonları veya hastalıkları, duysal sinyallerin spinal korda ve beyne değişmiş veya bozuk iletilmesine yol açabilir(4).

Nöropatik ağrı bulguları; negatif semptomlar (hipoestezi, palhipoestezi, hipoaljezi, termohipoestezi), spontan duyular (parestezi, elektrik çarpar tarzda ağrı, dizestezi, yanma) ve uyarılmış ağrı (hiperaljezi, allodini, temporal sumasyon) olmak üzere üç gruba ayrılırlar(10). Başka bir sınıflamaya göre bu bulgular; motor, duysal ve otonom sistemin pozitif ve negatif fenomenleri olarak ayrılabilir. Motor sistemin pozitif fenomenleri, myokimi, fasikülasyon, distoni; negatif fenomeni paralizidir. Duysal sistemin pozitif fenomenleri, parestezi, dizestezi, ağrı, fotopsi; negatif fenomenleri, hipoestezi, hipoaljezidir. Otonom sistemin pozitif fenomenleri, vazokonstriksiyon, hiperhidroz iken negatif fenomenleri, vazodilatasyon ve hipo/anhidrozdur.

2.2.2.Epidemiyoloji

Geniş epidemiyolojik araştırmalar için basit tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle, nöropatik ağrının insidansını ve prevalansını tahmin etmek zordur. Bu nedenle, kronik ağrı popülasyonunda nöropatik ağrı prevalansı, postherpetik nevralji (%8-10), ağrılı diyabetik polinöropati (%14-26), postoperatif nöropatik ağrı (%10-50), multipl skleroz (%20-30), omurilik yaralanması (%30-40), inme (%5-11), kanser (%17-19) gibi hastalarda yapılan çalışmalara dayandırılmıştır. Tarama amaçlı anketlerin geliştirilmesi epidemiyolojik araştırmaların yürütülmesine yardımcı olmuş ve nöropatik ağrının genel prevalansı hakkında bilgiler sağlamıştır. Douleur Neuropathique 4 soruları (DN4) veya Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) ağrı ölçeği gibi tarama araçları kullanıldığında toplumda nöropatik ağrı prevalansının %7-10 olduğu görülmüştür. Kronik nöropatik ağrı kadınlarda ve >50 yaşındaki hastalarda daha sık görülür. Lomber ve servikal radikülopatiler muhtemelen kronik nöropatik ağrının en sık nedenidir(4).

2.2.3. Mekanizmalar ve Patofizyoloji

Nöropatik ağrı oluşumunda periferik ve santral mekanizmalar rol oynar.

Periferik mekanizmalar; periferik nosiseptörlerde sensitizasyon, aksonlarda spontan ektojik deşarj, sempatik efferentler ve duysal afferentler arasında dorsal kök ganglionunda (DKG) etkileşim, primer afferentler arasında anormal etkileşim ve periferik sinirlerde inflamatuvar ve otoimmün lezyonlar olarak özetlenebilir.

Periferik sinir yaralanmalarında C liflerinden Substans P(SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) salınımıyla mast hücreleri degranüle olarak histamin ve prostoglandin salgılar. Salınan bu maddeler reseptörleri uyarmaya devam ettiğinden nosiseptör uyarılma eşiği düşer(67).

Periferik sinirlerde yaralanma olmaksızın inflamatuvar olaylar ya da immun aktivite sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler (IL-1,6, TNF-alfa) de nosiseptör sensitizasyonuna yol açabilir(68).

Sinir yaralanmaları veya demiyelinizasyon ile ileti bloğu oluşması neticesi spontan ektojik deşarjlar gelişebilir. Sodyum kanallarının birikmesi, alt tipleri arasında dengenin bozulması, kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt tipinin ekspresyonunun artması, potasyum kanallarının azalması, sinir büyüme faktörü (NGF), glial bağımlı sinir faktörü (GDNF), geçici reseptör potansiyeli V1(TRPV1)'in hasarlanan nöronlarda azalması fakat komşu nöronlarda artmasıyla ısıya karşı duyarlılık gelişmesi, soğuğa anormal yanıtla ilişkili TRPM8'in anormal fonksiyonu ektojik deşarj gelişiminde etkilidir.

Omurilikteki $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği noradrenerjik inhibisyonlar nöropatik ağrıda zayıflar ve 5HT2 ve 5HT3 serotonin reseptörleri aracılığıyla artan serotonin sinyali baskın hale gelir. Noradrenerjik sistemin yönettiği; bir ağrının başka bir ağrıyı inen yollarla inhibe etmesini sağlayan koşullu ağrı modülasyonu, nöropatik ağrılı hastalarda bozulmuş veya kaybolmuştur.

Primer afferentler arasındaki glial yalıtkanlığın kaybolmasıyla A-beta lifleri C liflerini uyarak allodiniye neden olabilir.

Santral mekanizmalar; santral sensitizasyon, santral sinaptik reorganizasyon, disinhibisyonudur.

Glutamat, aspartat, SP, CGRP gibi eksitatör aminoasitler normalde bağlanması gereken AMPA reseptörü yerine NMDA reseptörüne bağlanarak NMDA reseptörünü aktive eder. Bunun sonucunda ikincil nöronlarda uyarılma eşiği düşerek ve reseptif alanlar genişleyerek dorsal boynuz nöronlarının özellikleri uzun süreli olarak değişir. Kinaz aktivasyonu, prostoglandin ve NO sentezi bu olaylara neden olur. Kinaz aktivasyonu NMDA reseptörünü fosforiller ve hücreye kalsiyum girişine neden olur.

Periferik nöropati, duyuşal sinirlerin elektriksel özelliklerini değıştirir, bu da merkezi uyarıcı ve inhibe edici sinyaller arasında dengesizliklere yol açarak inhibitör internöronlar ve inen kontrol sistemlerinin bozulmasına neden olur. İnhibitör internöronlarda GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azaldığı gösterilmiştir. Böylece duyuşal sinyallerin iletimi ve inhibisyon veya kolaylaştırma mekanizmaları, omurilik dorsal boynuz nöronları seviyesinde değıştirilmiş olur. Bu değışiklikler duyuşal nöronlarda hipereksitabiliteye yol açar.

Periferik sinirlerde primer afferentlerin hasarlanması sonucu spinal kord düzeyinde reorganizasyon gelişir. Periferdeki ağrısız uyarılar spinal kordda ikincil nosiseptif nöronlarla ağrı olarak iletilmiş olur.

2.2.4. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrı nedenleri santral ve periferik nedenler olarak ayrılabilir(Tablo 7)(69).

Tablo 7: Nöropatik ağrı nedenleri

Ağrılı periferik nöropatiler (Fokal, multifokal)

Hayalet ağrı, güdük ağrısı, sinir kesisi, nöroma, posttravmatik nevralji, tuzaklanma sendromları, mastektomi, torakotomi sonrası, Morton nevraljisi, ağrılı yara izleri, herpes zoster ve postherpetik nevralji, diyabetik mononöropati, diyabetik amiyotrofi, iskemik nöropati, borelyoz, bağ dokusu hastalıkları (vaskülit), nevraljik amyotrofi, periferik sinir tümörleri, radyasyon pleksopatisi, pleksus nöriti, trigeminal veya glossofaringeal nevralji, vasküler kompresyon sendromları

Polinöropatiler

Metabolik veya beslenme ilişkili

Diyabet (yanan ayak sendromu), alkolizm, amiloidoz, hipotiroidizm, beriberi, pellagra

İlaç ilişkili

Metronidazol, antiretroviral, izoniazid, taksoidler, gold

Toxin ile ilişkili

Akrilamid, arsenik, etilen oksit, pentaklorofenol, talyum

Kalıtsal

Amiloid nöropati, Fabry hastalığı, Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 5, tip 2B, kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati tip 1, tip 1B

Malign hastalık ilişkili

Karsinoma ile ilişkili paraneoplastik periferik nöropati, miyelom

Enfektif veya post-enfektif, immün

Akut veya enflamatuvar poliradikülonöropati (Guillain-Barré sendromu), borreliosis, HIV

Diğer polinöropatiler

Eritromelalji, idiyopatik küçük lifli nöropati, siper ayağı (soğuk yaralanması)

Santral ağrı sendromları

- Beyindeki vasküler lezyonlar (özellikle beyin sapı ve talamus) ve omurilik, enfarktüs, hemoraji, vasküler malformasyon dahil

- Multipl skleroz

- İyatrojenik kordotomi dahil travmatik omurilik yaralanması
- Travmatik beyin hasarı
- Siringomiyeli ve siringobulbi
- Tümörler
- Apseler
- Multipl skleroz dışındaki enflamatuvar hastalıklar; virüslerin neden olduğu miyelit, sifiliz
- Epilepsi
- Parkinson hastalığı

Kompleks ağrılı nöropatik bozukluklar

Kompleks bölgesel ağrı sendromları tip I ve II (refleks sempatik distrofi, kozalji)

Miks ağrı sendromları

Radikülopati ile kronik bel ağrısı, malign pleksus invazyonu ile kanser ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromları

2.2.5. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

Nöropatik ağrı tanısını koymak için kesin bir yöntem yoktur. Tanı; anamnez, fizik muayene bulguları ve tarama testlerine dayanılarak klinisyenin kararı ile konulur(70). Hastalar, spontan ağrı, sürekli veya paroksizmal uyarılmış ağrı gibi çeşitli semptomlarla başvurabilir. Spontan ağrıdan daha rahatsız edici olabilen uyarılmış ağrı, normalde ağrıya neden olmayan bir uyaran tarafından tetiklendiğinde allodini; daha az ağrılı bir uyarının beklenenden fazla ağrıya neden olduğu durumda hiperaljezi olarak adlandırılır. Uyarılmış ağrı, mekanik veya termal uyaranlar tarafından tetiklenebilir. Mekanik allodini, hareketli uyaranlarla (dinamik mekanoallodini) veya basınç ve iğneli uyaranlarla (statik mekanoallodini) tetiklenebilir. Uyarılmış ağrı, ısı veya soğuk gibi termal uyaranlar tarafından da tetiklenebilir, ancak soğuk allodini /hiperaljezisi, sıcak allodini/hiperaljezisinden çok daha siktir(11).

Nöropatik ağrısı olan hastaların ağrılarını tarif etmek için ‘yanma, elektrik çarpması’ gibi belli kelimeleri kullandıkları ve muayenede de dizestezi, fırçalamayla

allodini gibi belli bulguları olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanılarak klinik pratikte nöropatik ağrıyı taramak ve tanımak için belli anketler oluşturulmuştur(71).

LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) skalası, ilk geliştirilen skala olup 5 semptom, 2 klinik muayene maddesinden oluşur. Sensitivitesinin %85, spesifitesinin %80 olduğu gösterilmiştir(12).

PainDETECT skalası (PD-Q) kronik bel ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Muayene maddesi içermez, hastalar kolaylıkla kendilerine uygulayabilir, sensitivitesinin %85, spesifitesinin %80 olduğu gösterilmiştir(13).

DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*) skalası 7 semptom sorgulama, 3 muayene maddesinden oluşur ve sensitivitesinin %83, spesifitesinin %90 olduğu gösterilmiştir(14).

Bu skalalar dışında Neuropathic pain questionnaire (NPQ) (15), ID Pain(16) gibi anketler de geliştirilmiştir. Nöropatik ağrı semptom envanteri(NPSI) ve nöropatik ağrı skalası(NPS) nöropatik ağrısı olan hastaların farklı semptomlarını sorgulamak için geliştirilmiştir(72)(73).

Fakat yalnızca LANSS, DN4 skalaları ve PD-Q yaygın olarak kullanılmaktadır(11).

2.2.6. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisi semptomları önlemeye yöneliktir. Birden fazla mekanizmanın nöropatik ağrıya sebep olabildiği, altta yatan hastalığın nadiren tedavi edilebildiği, tedavi edilse bile altta yatan hastalığın tedavisi ile nöropatik ağrının yeterince düzelmediği göz önüne alındığında semptomatik tedavinin gerekliliği anlaşılabılır.

Nöropatik ağrısı olan hastalar genellikle asetaminofen, NSAID'ler gibi analjeziklere veya kodein gibi zayıf opioidlere yanıt vermezler. Nöropatik ağrısı olan bir hastanın tedavisine yönelik geleneksel yaklaşım, sinir blokları ve nöromodülasyon gibi girişimsel stratejiler kullanılmadan önce konservatif farmakolojik ve tamamlayıcı tedavilerle tedaviye başlamaktır. Bununla birlikte, ilaçların sınırlı etkinliği, yaşlanan hasta popülasyonu, yaşlı hastalarda polifarmasi ve

opioidle ilişkili yan etkiler, girişimsel tedavilerin kullanımının artmasına neden olmuştur. Belirli bir hastada optimal tedavi sıralamasında hekime rehberlik etmeye yardımcı olacak klinik çalışmalar eksiktir.

Farmakolojik tedavilerin çoğu, ağrının %50'sini gidermek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısına (NNT, karşılaştırılan tedaviden bir yanıt daha fazla elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı) dayalı olarak orta düzeyde etkinliğe sahiptir. Ayrıca, kronik nöropatik ağrı için farmakolojik tedaviler hastaların %50'den azında etkilidir ve yan etkileri klinik faydalarını sınırlayabilir.

Birinci Basamak Tedaviler: Antidepresanlar ve antiepileptikler, nöropatik ağrı tedavisinde en çok çalışılan ilaçlar olmuştur. Antidepresanlar arasında, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar ve duloksetin gibi serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin çeşitli nöropatik ağrı durumlarında etkinliği doğrulanmıştır. Analjezik etkinliklerine büyük ölçüde inen modülatör inhibitör yollar üzerindeki etkileri aracılık eder.

Antiepileptikler arasında pregabalin ve gabapentinin periferik nöropatik ağrı ve daha az ölçüde omurilik yaralanması ağrısının tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Bu ilaçların analjezik etkileri temel olarak voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alt birimine bağlanarak santral sensitizasyondaki azalmayla ilişkilidir. Pregabalin veya gabapentinin bir trisiklik antidepresan veya opioid ile daha düşük dozlarda kombinasyonu, monoterapiye kıyasla daha faydalı bulunmuştur. Yüksek doz monoterapiyi tolere edemeyen hastalarda orta dozlarda ilaç kombinasyonlarının kullanılması önerilmektedir.

İkinci Basamak Tedaviler: Lidokainin, sodyum kanalını bloke etme özellikleri sayesinde ektopik nöronal deşarjlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Kapsaisin nosiseptif lifler üzerindeki TRPV1 ligand-kapılı kanalları aktive ederek, TRPV1'in duyarsızlaşmasına ve işlevini kaybetmesine yol açar. Bir opioid agonisti ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan Tramadol'un de özellikle periferik nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir.

Üçüncü Basamak Tedaviler: Botulinum toksin A, fokal kas hiperaktivitesinin tedavisi için yaygın olarak kullanılan güçlü bir nörotoksindir ve periferik nöropatik ağrının tedavisinde yararlı bir role sahiptir. Oksikodon ve morfin gibi opioid

agonistleri nöropatik ağrı tedavisinde orta düzeyde etkilidir fakat yan etkileri hakkında endişeler vardır (Tablo 8)(74).

Tablo 8: Nöropatik Ağrıda Farmakoterapi

Öneri	İlaçlar	NNT
Birinci basamak	SNRI – duloksetin, venlafaksin	6.4
	Trisiklik antidepresanlar	3.6
	Gabapentin,	6.3
	pregabalin	7.7
İkinci basamak	%8 Kapsaisin patch	10.6
	Lidokain patch	-
	Tramadol	4.7
Üçüncü basamak	Kuvvetli opioidler	4.3
	Botulinum Toxin A	1.9

Sinir blokajları ve steroid enjeksiyonları, spinal kord stimülasyonu, dorsal kök ganglionu, periferik sinir ve periferik sinir alanı stimülasyonu, epidural ve transkranial kortikal nörostimülasyon, derin beyin stimülasyonu, intratekal tedaviler, fizik tedavi ve psikolojik tedaviler nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilen diğer yöntemlerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ASAS kriterlerine göre radyografik aksiyel SpA (Ankilozan Spondilit) tanısı olan, en az 3 aydır aynı tedaviyi almakta olan, 18-73 yaş arası kadın ve erkek toplam 136 hasta alındı.

Onam vermemiş olan, 18 yaşından küçük olan, demiyelinizan hastalık, periferik nöropati gibi nörolojik hastalığı olan, diyabetes mellitus, tiroid ve böbrek hastalıkları, depresyon, fibromiyalji, radikülopati, herpes zoster enfeksiyonu gibi NA'ya neden olabilecek hastalığı olan, AS dışında inflamatuvar romatizmal hastalığı olan, malignitesi veya malignite öyküsü olan, NA için medikal tedavi alan, nörolojik fonksiyonu etkileyebilecek veya NA'ya sebep olabilecek ilaç kullanımı olan, alkol kullanımı olan, B vitamin eksikliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ayrıca tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların aynı hekim tarafından ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı, sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleki durumu, sigara kullanımı ve paket/yıl cinsinden miktarı, sistemik hastalıkları) kaydedildi.

Ayrıca hastalar hastalık süresi, periferik eklem tutulumu, üveit öyküsü, ailede SpA öyküsü, kalça protezi varlığı, almakta oldukları tedaviler (NSAID, DMARD, TNF bloke edici ajan kullanımı) ve tedavi süreleri açısından sorgulandı. Hastaların vücut ağırlıkları, boy uzunluklarının karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı (kg/m^2). Laboratuvar bulguları (ESR, CRP, çalışılmışsa HLA-B27, 25(OH)D vitamini düzeyi) kaydedildi.

Klinik değerlendirmede hastanın global değerlendirilmesi için hasta global Vizuel Analog Skala (VAS), doktorun hastayı değerlendirmesi için doktor global VAS, hastalık aktivitesi için Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-C-reactive protein (CRP) ve ASDAS-eritrosit sedimentasyon rate (ESR), fonksiyonel durum açısından Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), spinal mobilitate

için Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index(BASMI), hastalığın hastanın yaşamı üzerindeki etkisini değerlendirmek için ASAS Sağlık Indeks(ASAS HI) kullanıldı, NA değerlendirmesi için LANSS ve DN4 anketleri uygulandı.

Hasta global VAS, BAS-G ölçeğinden alınan 0-100 sayısal derecelendirme ölçeğiyle ‘Hastalığınızın geçen hafta sağlığınız üzerindeki etkisini belirtmek için lütfen aşağıdaki ölçeği işaretleyin.’ şeklinde değerlendirildi(75).

Doktor global VAS 0-100 sayısal derecelendirme ölçeğiyle ‘Lütfen romatizmal hastalığınızın aktivitesine ilişkin genel değerlendirmenizi aşağıya işaretleyin.’ sorusu muayene eden hekim tarafından cevaplanarak değerlendirildi(76). Yapılan çalışmalarda doktorun global değerlendirmesini; hastanın değerlendirmesi, hareketlilik ve fonksiyon, periferik artrit bulguları ve laboratuvar bulgularının etkilediği gösterilmiştir(77).

BASDAI anketinde AS’nin 5 temel semptomunu (yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişlik, lokalize hassasiyet-entezit, sabah tutukluğu şiddeti ve süresi) sorgulayarak 0-10 arasında değerlendiren 6 soru mevcuttur. İlk 4 sorunun toplamı, son iki sorunun ortalaması ile toplanır ve toplam sonuç beşe bölünerek skor elde edilir. Buna göre elde edilen sonuç BASDAI skoru (0-10) olarak kaydedildi.

ASDAS, sırt ağrısı, sabah tutukluğu süresi, periferik eklemlerle ilgili BASDAI sorusu, hasta global değerlendirmesine ESR veya CRP eklenerek bilgisayar ortamında hesaplandı.

Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmeleri BASFI kullanılarak yapıldı. Bu skorlamada, hastalara 10 farklı günlük yaşam aktivitesinde ne kadar zorlandıklarını VAS üzerinde işaretlemeleri söylendi. Elde edilen sonuçların ortalaması alındı ve bu skor BASFI skoru olarak kaydedildi.(Ek-1)

Spinal mobilite; tragus duvar mesafesi, lateral gövde fleksiyonu, intermalleolar mesafe, modifiye schoeber ve servikal rotasyon ölçümleri yapıldı ve BASMI lineer bilgisayar ortamında hesaplandı(53).

ASAS HI, iki yanıt seçeneği (“Katılıyorum” veya “Katılmıyorum”) içeren 17 maddeden oluşmaktadır. Her olumlu (“katılıyorum”) yanıt 1 puan alırken, olumsuz (“katılmıyorum”) yanıt 0 olarak puanlanır. ASAS HI sonucu, olumlu maddelerin

aritmetik toplamıdır (0-17 aralığı). Daha yüksek değerler, daha kötü işlevsellik ve sağlık durumunu yansıtır (Ek-2)(55).

Hastalarda NA varlığının değerlendirilmesi için LANSS ve DN4 anketleri kullanıldı. LANSS 5 semptom, 2 klinik muayene maddesinden oluşur. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürür (Ek-3). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır(78).

DN4 skorlaması 7 semptom sorgulama, 3 muayene maddesinden oluşur. Toplamda 10 üzerinden 4 ve üzeri skor nöropatik ağrıyı gösterir (Ek-4). Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır(79).

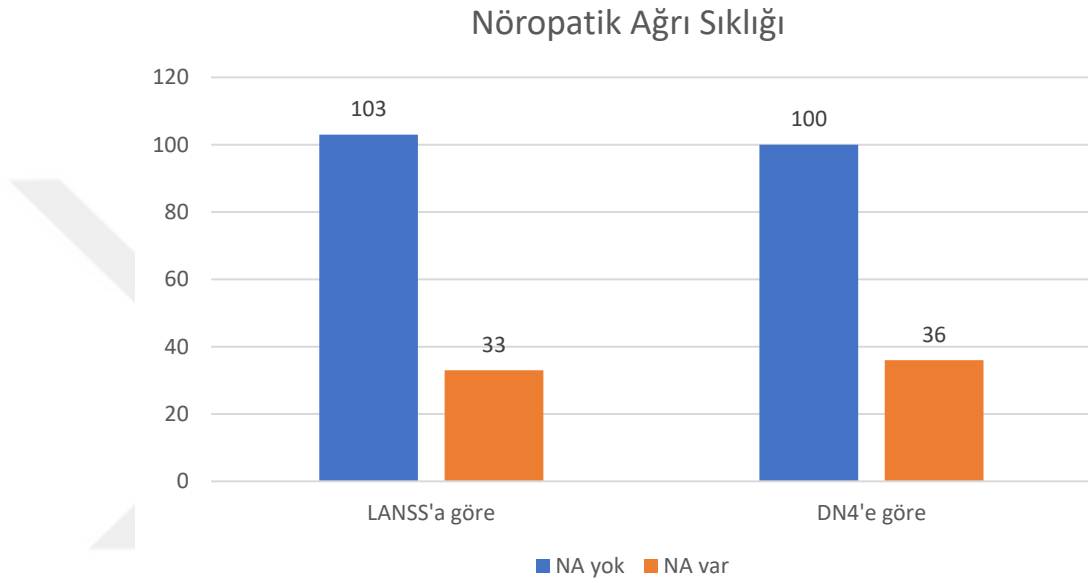
3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ASAS kriterlerine göre radyografik aksiyel SpA (AS) tanısı olan 136 kadın ve erkek hasta alındı.

Hastaların LANNS'a göre 33 (%24,3), DN4'e göre 36 (%26,5)'sında nöropatik ağrı tespit edildi.



Şekil 2: Hastaların nöropatik ağrı sıklığının incelenmesi

Tablo 9'da demografik bulgular incelendiğinde hastaların yaş ortalamaları $48,1 \pm 10,9$ (Med: 47,5, IQR: 17) yılıdır. Hastaların 84 (%61,8)'ü erkek, 52(%38,2)'si kadındır. Boy, kilo ve VKİ ortalamalarının sırasıyla $168,3 \pm 9,1$ cm; $81,2 \pm 30,9$ kg; $27,3 \pm 4,8$ kg/m² olduğu saptandı.

Hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde 57 (%41,9) kişinin ilköğretim, 47 (%34,6) kişinin lise, 22 (%16,2) kişinin üniversite, 6 (%4,4) kişinin ise yüksek lisans/doktora mezunu olduğu belirlendi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların 85 (%62,5)'inin herhangi bir iş kolunda çalıştıkları gözlenirken 14 (%10,3)'ü emekli idi. Hastaların 125 (%91,9)'inin evli olduğu saptandı.

Sigara alışkanlığı hastaların 40 (%29,4)'ünde tespit edilirken, ortalama sigara tüketimi $14,4 \pm 13,4$ paket/yıl idi.

Hastaların ortalama hastalık süresi 134,4±83,9 ay idi.

Tablo 9: Hastaların demografik bulgularının incelenmesi

	n	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	52	38,2
Erkek	84	61,8
Eğitim durumu		
Okur yazar değil	2	1,5
Okuma yazma biliyor	2	1,5
İlköğretim	57	41,9
Lise	47	34,6
Üniversite	22	16,2
Yüksek lisans/doktora	6	4,4
Çalışma durumu		
Çalışıyor	85	62,5
Çalışmıyor	37	27,2
Emekli	14	10,3
Medeni hali		
Bekar	11	8,1
Evli	125	91,9
Sigara alışkanlığı		
Hiç kullanmamış	66	48,5
Kullanıp bırakmış	30	22,1
Aktif içici	40	29,4
	Ort±Ss	Med (IQR)
Yaş(yıl)	48,1±10,9	47,5 (17)
Boy(cm)	168,3±9,1	170 (15)
Kilo(kg)	81,2±30,9	78 (19)
Sigara (paket/Yıl)	14,4±13,4	12 (12)
VKİ(kg/m ²)	27,3±4,8	27 (13)
AS hastalık süresi(ay)	134,4±83,9	120 (99)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, IQR: Interquartile Range

Tablo 10’da hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları incelendiğinde 32 (%23,5) hastanın komorbid hastalığı olduğu tespit edildi. En sık gözlenen komorbiditeler sırasıyla 27 (%19,9) kişide hipertansiyon (HT), 4 (%2,9)

kişide koroner arter hastalığı (KAH), 2 (%1,5) kişide kronik akciğer hastalığı, 1 (%0,7) kişide ise osteoporoz idi.

Periferik eklem tutulumu hastaların 15 (%11,0)'inde, ailede SPA öyküsü hastaların 33 (%24,3)'ünde, üveit öyküsü ise 24 (%17,6) hastada mevcuttu. Üç (%2,2) hastada kalça protezi öyküsü vardı.

25(OH)D düzeyi ortalama $20,9 \pm 8,9$ ng/ml iken; hastaların 3 (%3,4)'ünde ciddi eksiklik, 41 (%46,1)'inde eksiklik, 34 (%38,2)'ünde yetersizlik, 11 (%12,3)'inde ise yeterli düzeyde olduğu gözlemlendi. Toplamda 99 hastanın sistemdeki HLA-B27 değerine ulaşıldı. HLA-B27, bakılmış olan hastaların 69 (%69,7)'unda pozitif. Tablo 4.2'de diğer sürekli ölçüm parametreleri özetlendi.

Tablo 10: Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	n	Yüzde (%)
Periferik eklem tutulumu	15	11,0
Komorbidite	32	23,5
HT	27	19,9
KAH	4	2,9
Kronik AC hastalığı	2	1,5
Osteoporoz	1	0,7
Kalça protezi öyküsü	3	2,2
Ailede SpA öyküsü	33	24,3
Üveit öyküsü	24	17,6
25(OH)D yorumu		
Ciddi eksiklik	3	3,4
Eksik	41	46,1
Yetersiz	34	38,2
Yeterli	11	12,3
HLA-B27 (pozitif)	69	69,7
	Ort±Ss	Med (IQR)
BASMI	2,06±1,4	1,8 (1)
BASDAI	2,79±1,9	2,3 (3)
BASFI	1,73±2,6	1 (1)
Hasta global -VAS (0-100)	27,9±18,8	20 (30)
Doktor global -VAS (0-100)	26,4±18,0	20 (30)
ASDAS-CRP	1,93±0,8	1,74 (1)

Tablo 10'un devamı

ASDAS-ESR	2,07±0,8	2 (1)
CRP(mg/L)	5,15±5,8	3,15 (1,02-7)
ESR(mm/h)	12,4±10,3	8 (10)
25(OH)D(ng/ml)	20,9±8,9	19 (10)
ASAS HI	4,49±3,2	5 (5)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, IQR: Interquartile Range

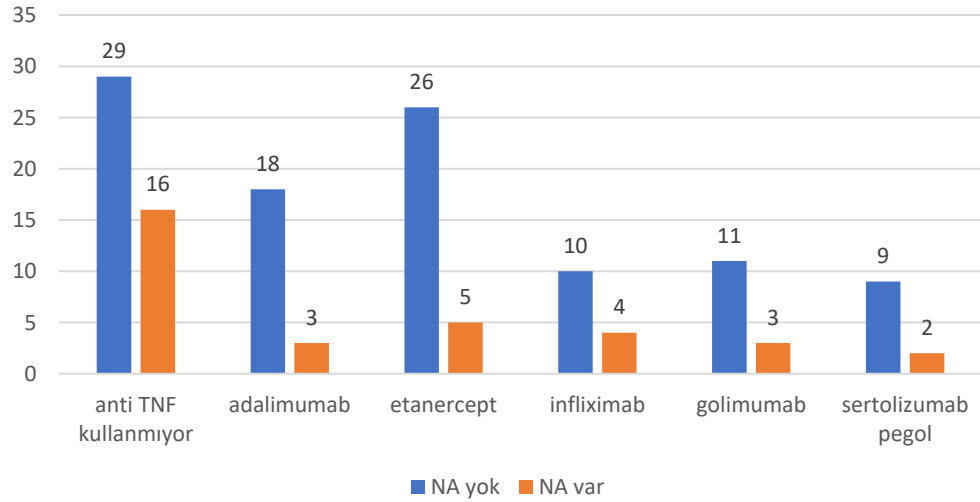
Tablo 11'de hastaların kullandığı medikal tedaviler incelendiğinde hastaların 91 (%66,9)'i anti TNF ajan, 30 (%22,1)'u NSAID, 21 (%15,4)'ü ise konvansiyonel DMARD (csDMARD) kullanıyordu.

Birden fazla biyolojik tedavi kullanımı biyolojik tedavi alan hastaların 39 (%42,8)'unda gözlemlendi.

Tablo 11: Kullanılan medikal tedavilerin incelenmesi

	n	Yüzde (%)
Tedavi		
NSAID	30	22,1
csDMARD	21	15,4
Anti TNF biyolojik	91	66,9
Birden fazla biyolojik kullanımı	39	42,8

Anti TNF Ajan Kullanımı ve Nöropatik Ağrı



Şekil 3: Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik tedavilerin incelenmesi

Şekil 3'te hastaların kullanmakta olduğu biyolojik tedaviler incelendiğinde hastalardan 45 (%33,1)'inin biyolojik tedavi almadığı tespit edilirken; biyolojik tedavi kullanan hastaların 21 (%23,1)'inin adalimumab, 31 (%34,1)'inin etanercept, 14 (%15,4)'ünün infliximab, 14 (%15,4)'ünün golimumab, 11(%12)'inin ise sertolizumab pegol kullandığı tespit edildi.

Tablo 12'de LANSS' a göre nöropatik ağrı varlığına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Nöropatik ağrısı olan hastalarda kadın hasta oranı daha yüksekti ($p=0,009$).

Nöropatik ağrısı olan hastalarda ilköğretim ve altı eğitim düzeyi oranları daha yüksek idi ($p=0,013$).

Nöropatik ağrısı olan hastaların, nöropatik ağrısı olmayan hastalara göre boy ortalamaları daha düşük bulundu ($p=0,018$).

Nöropatik ağrısı olan hastalarda herhangi bir iş kolunda çalışmayan hasta oranı daha yüksekti ($p=0,024$).

Tablo 12'de yer alan diğer demografik bulgular ile LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12: Hastaların demografik bulguları ile LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	LANSS		p ^a
	NA Yok	NA Var	
	(n=103)	(n=33)	
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	33 (32,0)	19 (57,6)	0,009*
Erkek	70 (68,0)	14 (42,4)	
Eğitim durumu			
İlkokul ve altı	40 (38,8)	21 (63,6)	0,013*
Lise ve üstü	63 (61,2)	12 (36,4)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	69 (67)	16 (48,5)	0,024*
Çalışmıyor	22 (21,4)	15 (45,5)	
Emekli	12(11,6)	2(6)	

Tablo 12'nin devamı

Medeni hali			
Bekar	10 (9,7)	1 (3,0)	0,221
Evli	93 (90,3)	32 (97,0)	
Sigara alışkanlığı			
Hiç kullanmamış	49 (47,6)	17 (51,5)	0,446
Kullanıp bırakmış	21 (20,4)	9 (27,3)	
Aktif içici	33 (32,0)	7 (21,2)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p^b
Yaş(yıl)	47,9±11,2	48,7±10,2	0,612
Boy(cm)	169,3±8,8	165,4±9,6	0,018*
Kilo(kg)	79,1±13,5	78,6±12,7	0,768
Sigara (paket/Yıl)	15,1±14,6	12,4±8,2	0,715
VKİ(kg/m ²)	27,6±4,4	28,8±5,2	0,237
AS hastalık süresi(ay)	129,3±75,9	150,3±104,9	0,347

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

Tablo 13'te hastalık aktivitesi ve diğer değerlendirme parametreleri incelendiğinde BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS (Şekil 4), Doktor global-VAS (Şekil 4), ASDAS-CRP, ASDAS-ESR ve ASAS HI değerleri nöropatik ağrısı olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,004$; $p = 0,005$; $p = 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,001$).

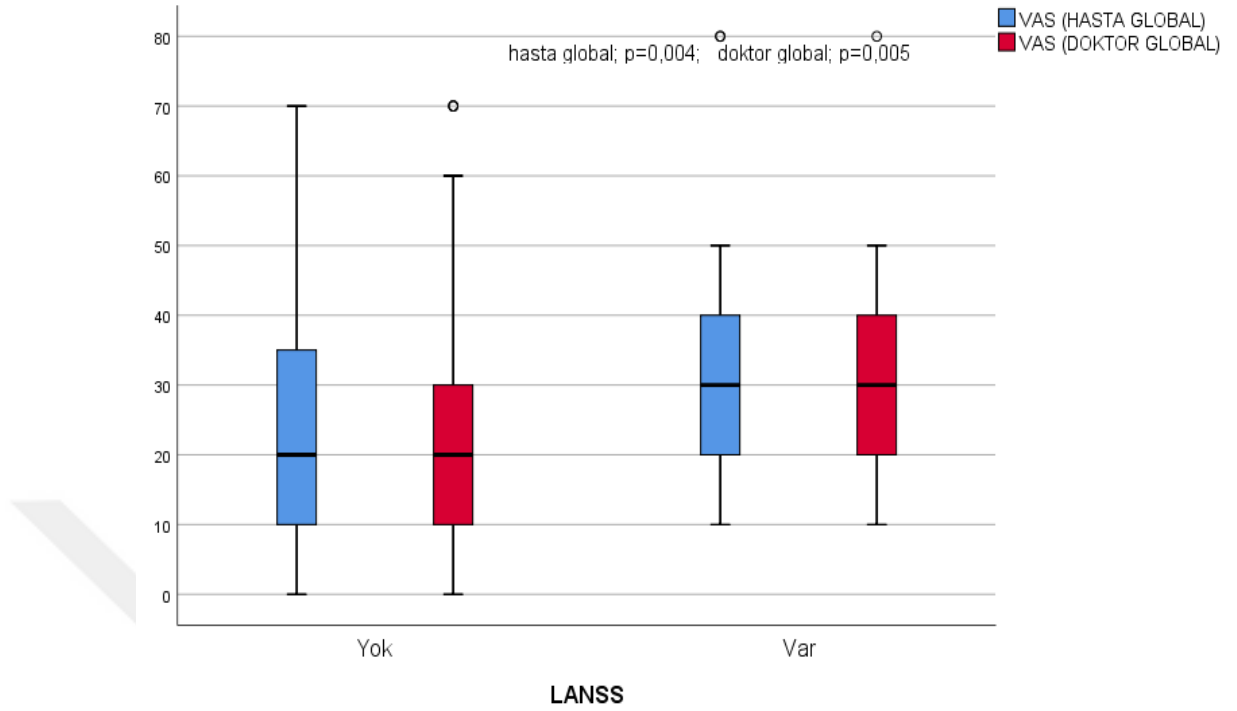
ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR'ye göre; inaktif ve düşük hastalık aktivitesi ile yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında inaktif ve düşük hastalık aktivitesi olan grupta nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0,017$; $p = 0,001$).

Tablo 13'te yer alan diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 13: Klinik ve laboratuvar bulguları ile LANSS'a göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

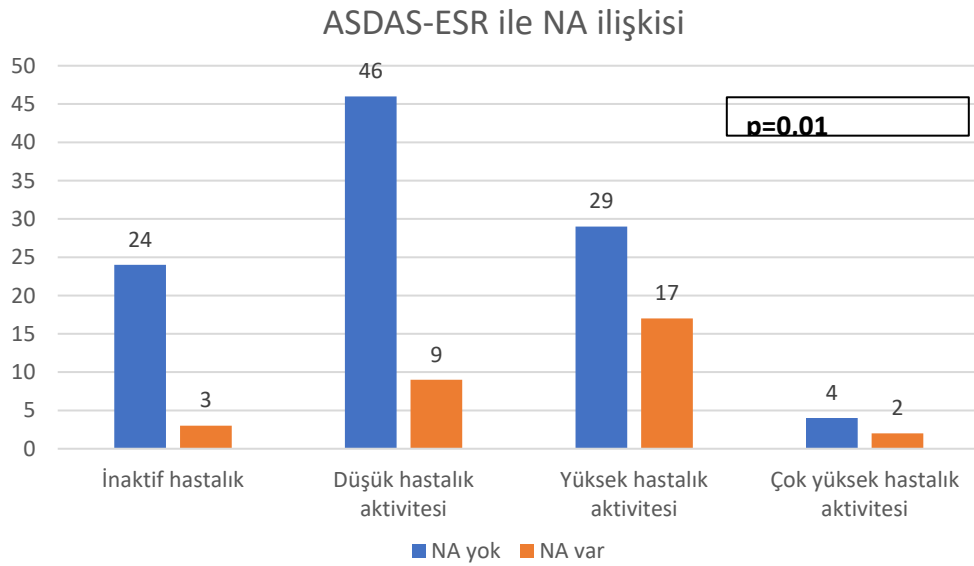
	LANSS		p ^a
	NA Yok (n=103)	NA Var (n=33)	
	n(%)	n(%)	
Periferik eklem tutulumu	11 (10,7)	4 (12,1)	0,818
Komorbidite varlığı	23 (22,3)	9 (27,3)	0,560
Kalça protezi öyküsü	1 (1)	2 (6,1)	0,083
Ailede SpA öyküsü	24 (23,3)	9 (27,3)	0,643
Üveit	19 (18,4)	5 (15,2)	0,666
25(OH)D düzeyi			
Ciddi eksiklik	3 (4,5)	-	0,722
Eksik	31 (47,0)	10 (43,5)	
Yetersiz	24 (36,4)	10 (43,5)	
Yeterli	8 (12,1)	3 (13,0)	
HLA-B27 (pozitif)	56 (70,9)	13 (65)	0,174
ASDAS-CRP			
İnaktif ve düşük	62(60,2)	12(36,4)	0,017*
Yüksek ve çok yüksek	41(39,8)	21(63,6)	
ASDAS-ESR			
İnaktif ve düşük	70(68)	12(36,4)	0,001**
Yüksek ve çok yüksek	33(32)	21(63,6)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p ^b
BASMI	1,96±1,4	2,28±1,4	0,096
BASDAI	2,27±1,4	4,30±2,2	<0,001**
BASFI	1,31±0,9	3,22±5,1	<0,001**
Hasta global-VAS(0-100)	25,1±16,3	36,9±22,9	0,004**
Doktor global-VAS(0-100)	23,9±16,1	33,9±21,6	0,005**
ASDAS-CRP	1,68±,6	2,44±0,8	0,001**
ASDAS-ESR	1,82±0,6	2,63±0,9	0,001**
CRP(mg/L)	6,1±6	5,3±4,9	0,946
ESR(mm/h)	11,8±10,4	14,3±10,1	0,135
25(OH)D(ng/ml)	20,6±9,2	22,1±7,9	0,352
ASAS HI	3,60±2,7	7,27±3,0	<0,001**

* p<0,05, **p<0,001, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

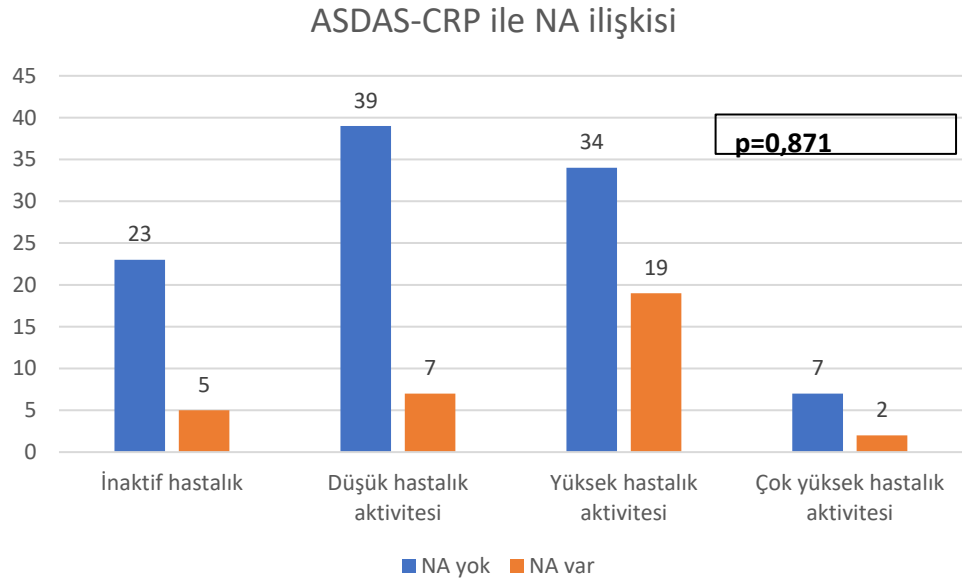


Şekil 4: Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS değerlerinin LANSS'a göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Şekil 5'te ASDAS-ESR'ye göre hastalık aktivite şiddeti değerlendirildiğinde hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. (p=0,01)



Şekil 5: ASDAS-ESR skorları ile LANSS'a göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi



Şekil 6: ASDAS-CRP skorları ile NA arasındaki ilişkinin incelenmesi

DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı LANSS'a göre nöropatik ağrısı olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Nöropatik ağrı varlığı olan hastalarda anti TNF ajan kullanım oranının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,037$).

Tablo 14'te yer alan diğer parametreler ile LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: Tedavi grupları ile LANSS'a göre NA grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	LANSS		p^a
	NA Yok	NA Var	
	(n=103)	(n=33)	
	n(%)	n(%)	
Tedavi			
NSAID	19 (18,4)	11 (33,3)	0,094
csDMARD	15 (14,6)	6 (18,2)	
Anti TNF biyolojik	74 (71,9)	17 (51,5)	
Biyolojik kullanım durumu			
Aktif biyolojik kullanmayan	29 (28,2)	16 (48,5)	0,037*
Aktif biyolojik kullanan	74(71,8)	17(51,5)	
Birden fazla biyolojik kullanmış	33 (32,0)	6 (18,8)	0,147

Tablo 14'ün devamı

Etanercept ve mAb kullanımı			
mAb kullananlar	48 (64,9)	12 (70,6)	0,339
Etanercept kullananlar	26 (35,1)	5 (29,4)	
DN4'e göre NA+	3 (2,9)	33 (100)	<0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri

Tablo 15'te DN4'e göre nöropatik ağrı varlığına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Nöropatik ağrısı olan hastalarda kadın hasta oranı daha yüksekti ($p=0,013$). Nöropatik ağrısı olan hastalarda ilköğretim ve altı eğitim düzeyi oranları daha yüksek idi ($p=0,007$).

Boy ortalamalarının NA varlığı olan hastalarda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,006$).

Tablo 15'te yer alan diğer demografik bulgular ile DN4'e göre NA varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: Hastaların demografik bulguları ile DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	DN4		p^a
	NA Yok	NA Var	
	(n=100)	(n=36)	
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	32 (32)	20 (55,6)	0,013*
Erkek	68 (68)	16 (44,4)	
Eğitim durumu			
İlköğretim ve altı	38 (38)	23 (63,9)	0,007**
Lise ve üstü	62 (62)	13 (36,1)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	66 (66)	19 (52,8)	0,062
Çalışmıyor	22 (22)	15 (41,7)	
Emekli	12 (12)	2 (5,5)	
Medeni hali			
Bekar	10 (10)	1 (2,8)	0,173
Evli	90 (90)	35 (97,2)	

Tablo 15'in devamı

Sigara alışkanlığı			
Hiç kullanmamış	47 (47)	19 (52,8)	0,278
Kullanıp bırakmış	20 (20)	10 (27,8)	
Aktif içici	33 (33)	7 (19,4)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p^b
Yaş(yıl)	48,1±11,3	48,2±10,0	0,824
Boy(cm)	169,6±8,5	164,8±10,1	0,006**
Kilo(kg)	82,1±35,2	78,8±12,6	0,886
Sigara (paket/Yıl)	14,9±14,7	12,8±8,1	0,918
VKİ(kg/m ²)	26,7±4,4	28,8±5,6	0,074
AS hastalık süresi(ay)	126,9±74,4	155,3±104,4	0,151

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

Tablo 16'da hastalık aktivitesi ve diğer değerlendirme parametreleri incelendiğinde BASMI, BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS (Şekil 7), Doktor global-VAS (Şekil 7), ASDAS-CRP, ASDAS-ESR ve ASAS HI değerleri nöropatik ağrısı olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,044$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$).

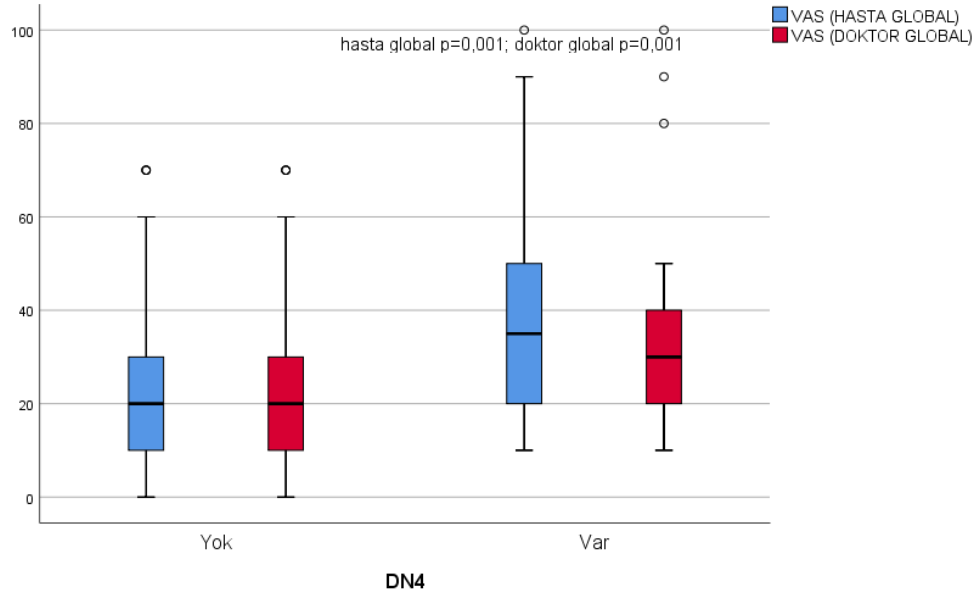
ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR'ye göre; inaktif ve düşük hastalık aktivitesi ile yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında inaktif ve düşük hastalık aktivitesi olan grupta nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,01$; $p<0,001$).

Tablo 16'da yer alan diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Klinik ve laboratuvar bulguları ile DN4'e göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

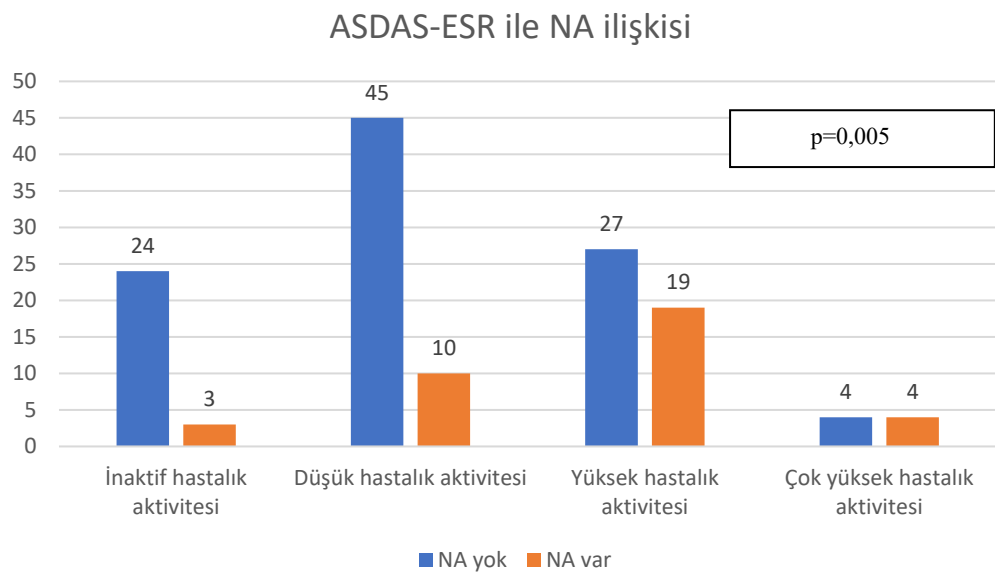
	DN4		p ^a
	NA Yok (n=100)	NA Var (n=36)	
	n(%)	n(%)	
Periferik eklem tutulumu	11 (11)	4 (11,1)	0,985
Komorbidite varlığı	22 (22)	10 (27,8)	0,483
Kalça protezi öyküsü	1 (1)	2 (5,6)	0,111
Ailede SpA öyküsü	24 (24)	9 (25)	0,904
Üveit	19 (19)	5 (13,9)	0,490
25(OH)D			
Ciddi eksiklik	3(4,8)	-	0,383
Eksiklik	31(49,2)	10(38,5)	
Yetersiz	21 (33,3)	13 (50)	
Yeterli	8(12,7)	3(11,5)	
HLAB27 (pozitif)	53 (67,1)	16 (69,6)	0,375
ASDAS-CRP			
İnaktif ve düşük	61(61)	13(36,1)	0,01*
Yüksek ve çok yüksek	39(39)	23(63,9)	
ASDAS-ESR			
İnaktif ve düşük	69(69)	13(36,1)	<0,001**
Yüksek ve çok yüksek	31(31)	23(63,9)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p^b
BASMI	1,90±1,4	2,36±1,4	0,044*
BASDAI	2,27±1,4	4,30±2,2	<0,001**
BASFI	1,28±0,9	3,16±4,9	<0,001**
Hasta global-VAS	24,6±16,2	37,5±22,2	0,001**
Doktor global -VAS	23,4±15,9	34,7±21,0	0,001**
ASDAS-CRP	1,68±0,6	2,44±0,8	0,001**
ASDAS-ESR	1,82±0,6	2,63±0,9	0,001**
CRP(mg/L)	5,09±5,9	5,34±5,4	0,470
ESR(mm/h)	11,9±10,5	13,7±9,9	0,218
25(OH)D(ng/ml)	20,6±9,5	21,8±7,5	0,359
ASAS HI	3,54±2,7	7,14±3,1	<0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

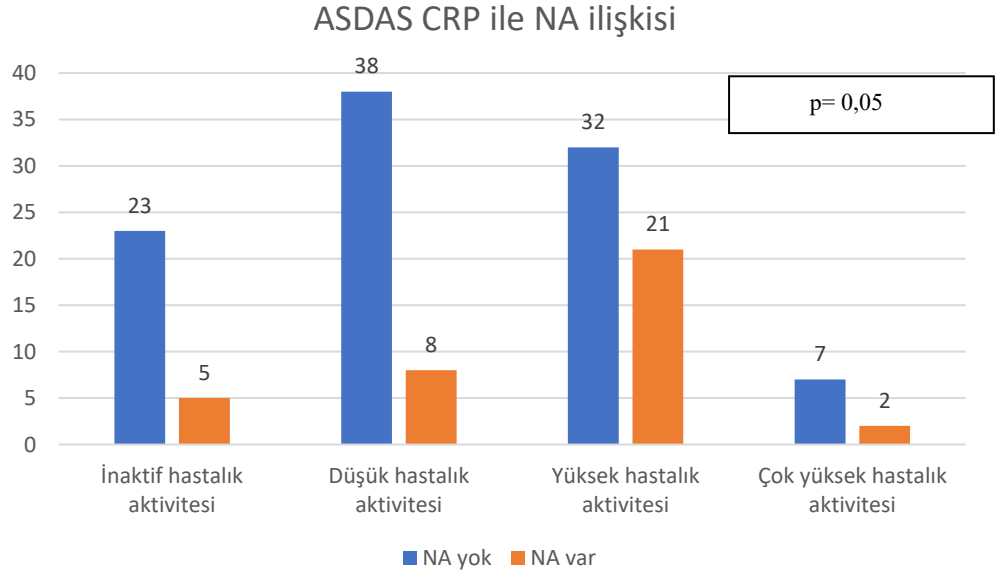


Şekil 7: Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS değerlerinin DN4'e göre nöropatik ağrı grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Şekil 8'de ASDAS-ESR'ye göre hastalık aktivite şiddeti değerlendirildiğinde hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,005$).



Şekil 8: ASDAS-ESR skorları ile DN4'e göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi



Şekil 9: ASDAS-CRP skorları ile DN4'e göre NA arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 17'de yer alan ilgili parametreler ile DN4'e göre NA varlığı/yokluğu grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: Tedavi grupları ile DN4'e göre NA grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	DN4		p ^a
	NA Yok (n=100)	NA Var (n=36)	
	n(%)	n(%)	
Tedavi			
NSAID	19 (19)	11 (30,6)	0,234
csDMARD	15 (15)	6 (16,7)	
Anti TNF ajan	71 (71)	20 (55,6)	
Biyolojik kullanım durumu			
Aktif biyolojik kullanmayan	29(29)	16(44,4)	0,091
Aktif biyolojik kullanan	71(71)	20(55,6)	
Birden fazla biyolojik kullanmış	33 (33)	6 (17,1)	0,075
Etanercept ve mAb kullanımı			
mAb kullananlar	47(66,2)	13 (65)	0,640
Etanercept kullananlar	24 (33,8)	7 (35)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

Tablo 18’de hastaların demografik bulguları ile cinsiyet değişkenleri incelendiğinde erkeklerin kadın hastalara göre boy, kilo ve sigara (paket/yıl) ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 18’de yer alan diğer demografik bulgular ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18: Hastaların demografik bulguları ile cinsiyet değişkenleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Cinsiyet		p^a
	Kadın	Erkek	
	(n=52)	(n=84)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Yaş(yıl)	50,4±11,5	46,7±10,4	0,051
Boy(cm)	160,3±6,1	173,3±6,9	<0,001**
Kilo(kg)	72,7±13,1	82,9±11,9	<0,001**
Sigara (paket/Yıl)	5,40±7,2	15,9±13,6	<0,001**
VKİ(kg/m ²)	28,3±5,5	27,6±3,9	0,819
AS hastalık süresi(ay)	116,4±68,3	145±90,9	0,055

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Mann Whitney U testi

Tablo 19’da cinsiyete göre hastalık aktivitesi ve diğer değerlendirme parametreleri incelendiğinde BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR ve ASAS HI değerlerinin ortalamalarının erkek hastalarda, kadın hastalara göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,006$; $p=0,031$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 19’da yer alan diğer periferik eklem tutulumu bulguları ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

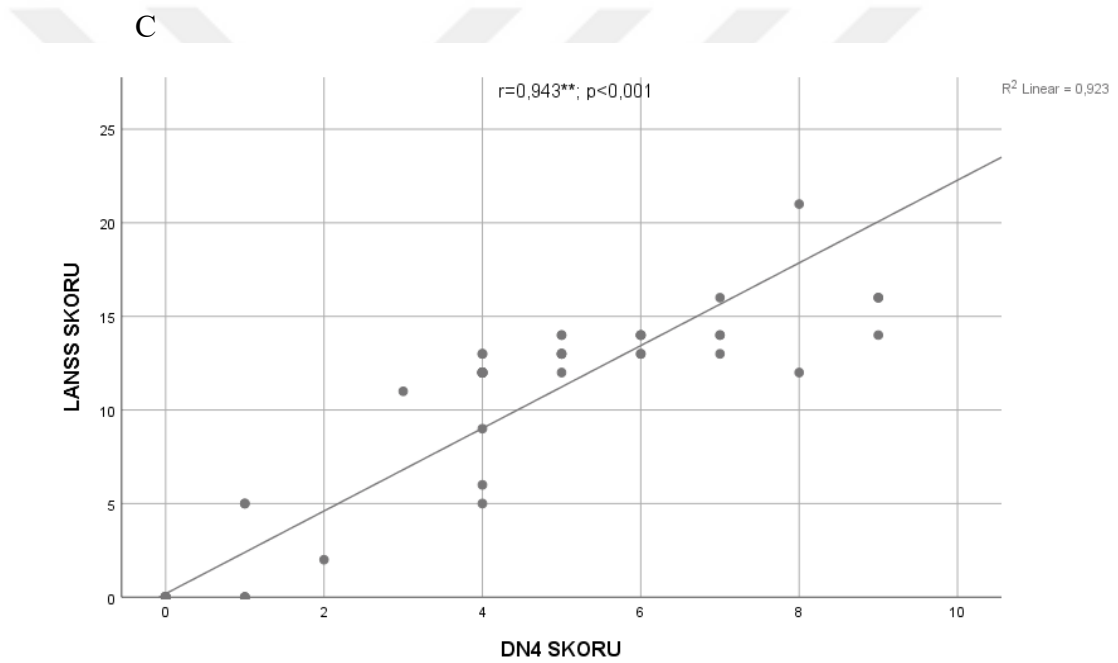
Tablo 19: Klinik ve laboratuvar bulguları ile cinsiyet değişkenleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Cinsiyet		p^a
	Kadın	Erkek	
	(n=52)	(n=84)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
BASMI	1,74±1,1	2,35±1,8	0,257
BASDAI	3,48±1,8	2,34±1,5	<0,001**

Tablo 19'un devamı

BASFI	2,37±3,5	1,59±1,5	0,001**
Hasta global-VAS	32,5±18,9	25,2±8,2	0,006**
Doktor global -VAS	30,0±7,1	24,1±8,3	0,006**
ASDAS-CRP	2,22±0,9	1,97±1,0	0,031*
ASDAS-ESR	2,44±1,0	1,82±,8	<0,001**
ESR(mm/h)	17,4±12,1	9,3±7,6	<0,001**
CRP(mg/L)	4,56±4,6	5,52±6,5	0,995
25(OH)D (ng/ml)	21,1±10,1	20,8±7,7	0,902
ASAS HI	5,73±2,4	3,73±3,4	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Mann Whitney U testi



Şekil 10: Hastaların DN4 skoru ile LANSS skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların DN4 skorları ile LANSS skorları arasında pozitif (doğrusal) yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,943$; $p<0,001$).

5.TARTIŞMA

AS hastalarında ağrının inflamatuvar kaynaklı olduğu düşünülmekte ise de bazı hastalarda inflamasyonun baskılanmasına rağmen ağrının devam etmesi nedeniyle son yıllarda yapılan çalışmalarda nosiseptif ağrı dışında nöropatik ağrı komponentinin de varlığı öne sürülmektedir. AS'de ağrının, inflamatuvar ve nöropatik bileşenlerden oluşan nöroimmün bir süreç olduğu savunulmaktadır(80).

AS hastalarındaki nöropatik ağrı prevalansının belirlenmesi, nöropatik ağrı sıklığının hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik, demografik, laboratuvar verileri, kullanılan medikal tedavi ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladığımız bu çalışmada LANSS' a göre 33 (%24,3), DN4'e göre 36 (%26,5) hastada nöropatik ağrı tespit ettik. Çalışmamızda LANSS ve DN4 kullanmamızın nedeni, yalnızca bu iki skalanın fizik muayeneyi de içermesiydi. Genel popülasyonda nöropatik ağrı prevalansı %7 ila %10 arasında bulunmuştur(4). Her ne kadar bizim çalışmamızda kontrol grubu olmasa da AS hastalarında NA prevalansının genel popülasyondan yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Borman ve arkadaşlarının 2021 yılında LANSS ve DN4 skalalarını kullanarak 58 AS hastasında bel ağrısının nöropatik ağrı komponentini araştırdığı çalışmada NA sıklığı sırasıyla %56,9 ve %53,4 olarak bulunmuştur(9). Atar ve ark. 80 hastada PD-Q ve DN4 ile yaptığı araştırmada NA sıklığı sırasıyla %28,7 ve %40; Choi ve ark. 105 hastada PDQ kullanarak yaptığı çalışmada olası NA sıklığı %14,2 belirsiz ve olası NA sıklığı ise %35,2; Geler-Külcü ve ark. 100 hastada yaptığı çalışmada PD-Q'ya göre olası NA sıklığı %14; belirsiz ve olası NA sıklığı ise %25 bulunmuştur(81, 6, 82). Gök ve ark. 128'i AS olmak üzere 185 aksiyel SpA hastasını dahil ettiği çalışmada AS hastalarında NA sıklığı DN4 ölçeğine göre %31,3, PD-Q'ya göre %32,8 olarak bulunmuştur(7). Zhou ve ark. 2021 yılında 182 hasta ile yaptığı araştırmada PD-Q'ya göre olası NA sıklığı %7,7; belirsiz NA sıklığı ise %30,2; Mesci ve ark. 30 hastada yaptıkları çalışmada ise olası ve belirsiz NA sıklığı sırasıyla %10 ve %20 bulunmuştur(83, 84). Garip ve ark. 50'ser osteoartrit, romatoid artrit(RA), AS hastası ve sağlıklı gönüllülerde PD-Q kullanarak yaptığı çalışmada AS hastalarında NA sıklığını %28 bularak NA sıklığının AS hastalarında sağlıklı gönüllülerden anlamlı derece yüksek olduğunu göstermiştir(5). Rıfbjerg-Madsen ve ark. Ulusal Danimarka kayıt kütüğü üzerinden RA, PsA ve diğer SpA grubu

hastalarda PD-Q kullanarak yaptığı araştırmada SpA grubu hastalarda olası NA sıklığı %21; belirsiz NA sıklığı ise %24 bulunmuştur(85). Meirinhos ve ark. 46 aksiyel SpA hastasının olduğu RA, osteoartrit ve periferik SpA hastalarından oluşan grupta DN4 kullanarak yaptıkları araştırmada NA sıklığını %23,9; Ji ve ark. 132 aksiyel SpA hastasında %16,7 bulmuştur(86, 87). Ögüt ve ark. 175 biyolojik kullanan aksiyel SpA hastasında fibromiyalji varlığını dışlamadan yaptığı çalışmada PD-Q'ya göre olası NA sıklığı %23,4; belirsiz ve olası NA sıklığı ise %41 bulunmuştur(88).

Wu ve ark. 2013 yılında biyolojik ajan almayan 17 AS hastasında yaptığı araştırmada PD-Q' ya göre olası NA sıklığını %29,4; belirsiz ve olası nöropatik ağrı sıklığını ise %64,7 bulmuştur. Ayrıca AS hastalarında PD-Q skorlarının, beyin MRG'de gri cevherde birincil somatosensoriyel kortekste incelleme; primer motor korteks, anterior singulat korteks, prefrontal kortekste kalınlaşma; talamus ve striatumda ise hacim artışı ile korele olduğu görülmüştür. Zigoapofiz eklemlerin ve vertebra periostunun dorsal ramusun medial dalı tarafından innerve edildiği göz önüne alınarak vertebradan salınan inflamatuvar mediatörler aracılığıyla mekanik bası olmadan inflamatuvar radikülopatiyeye bağlı NA gelişebileceği savunulmuştur. A tipi myelinli lifleri etkileyen periferik nöropatiye bağlı NA olabileceği de savunulan hipotezler arasındadır (8).

Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı genel olarak literatür ile uyumludur fakat LANSS ve DN4 skalası kullanan Borman ve ark. çalışmasından düşük olmasının nedeni bizim çalışmamızda anti TNF kullanan hasta sayısının fazla olması ve hastalık aktivite skorunun daha düşük olması olabilir. DN4 skalası kullanılan bir diğer çalışma olan Atar ve ark. çalışmasında, nöropatik ağrısı olan ve olmayan kadınlarda fibromiyalji sıklığının benzer olduğu gösterilmiş olsa da; NA sıklığının bizim çalışmamızdan yüksek olmasının, tedavi almayan fibromiyalji hastalarının çalışmaya dahil edilmesiyle açıklanabileceği kanaatindeyiz. Wu ve ark. olası ve belirsiz NA sıklığını %64,7 bulmasının nedeni, yapılan görüntüleme çalışması için yeterli olsa da prevalans çalışması için az olan örneklem büyüklüğü, dahil edilen tüm hastaların VAS ağrı skorlarının 3'ten büyük olması ve hiçbir hastanın biyolojik tedavi almaması olabilir.

AS'de erkek : kadın oranı yaklaşık 2 : 1'dir. Bazı araştırmacılar, cinsiyet oranının 1'e yakın olduğunu öne sürmüşlerdir(25). Çalışmamıza alınan hastaların 84 (%61,8)'ü erkek, 52(%38,2)'si kadındı. Erkek kadın oranı 1,6 olup literatürle uyumluydu.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastalarda kadın hasta oranı daha yüksek idi (sırasıyla $p=0,009$; $p=0,013$). Madsen ve ark. ve Gök ve ark. yaptığı çalışmada da kadınlarda NA sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir(85. 7). Bidad ve ark. derlemesinde hayvan deneylerinde genelde sadece erkek sıçan kullanılmasından kaynaklı bias olsa da, dişi sıçanlarla erkek sıçanlar arasında nöropatik ağrı yolları arasındaki fark ve östrojen nedeniyle dişi sıçanların ağrıyı daha fazla algıladığı; AS'li kadınların, daha az radyografik progresyona ve daha düşük akut faz reaktan seviyelerine sahip olmalarına rağmen, daha fazla ağrı ve fonksiyonel kısıtlılıkları olduğu bildirilmiştir. AS'nin patofizyolojisine yönelik tip 3 immunitenin sadece erkek hastalarda görüldüğünü vurgulayan araştırmalarda, erkek ve kadın hastalarda yer alan farklı yollar gösterilmiş ve ağrı yollarındaki cinsiyet farklılıklarının AS'li hastalarda görülen cinsiyete bağlı klinik farklılıklara önemli ölçüde neden olabileceği ancak bu alanda daha fazla araştırma gerektiği savunulmuştur(80).

LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastaların, nöropatik ağrısı olmayan hastalara göre boy ortalamaları daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,006$). Bunu kadın hastaların boy ortalamalarının erkek hastalardan anlamlı olarak düşük olması ($p<0,001$) ve kadınlarda nöropatik ağrının anlamlı olarak daha fazla görülmesi ile açıklayabiliriz.

Geler-Külcü ve ark. çalışmasında eğitim düzeyi ile NA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(82). Andreassen ve ark. çalışmasında yüksek ve düşük eğitim seviyesi olan hastalar karşılaştırıldığında NA açısından anlamlı fark bulunmamıştır(89). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastaların ilköğretim ve altı eğitim düzeyi oranları anlamlı oranda daha yüksek idi (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,007$). Çalışmamızdaki hasta sayısının bu 2 çalışmadan fazla olması nedeniyle bu farklılık ortaya çıkmış olabilir.

LANSS'a göre nöropatik ağrısı olan hastalarda herhangi bir iş kolunda çalışmayan hasta oranı daha yüksekken, DN4'e göre nöropatik ağrı ile çalışma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,024$; $p=0,062$). Hastaların medeni hali ve ailede SpA öyküsü olması ile NA varlığı açısından anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Literatürde herhangi bir iş kolunda çalışma, medeni hal, ailede SpA öyküsü ile NA ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı.

Choi ve ark. çalışmasında ileri yaş hastalarda NA sıklığının anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun nedenini ağrıyı düzenleyen inen yolların işlevinin zamanla azalması ve endojen ağrı düzenleme kapasitesinde yaşa bağlı düşüş nedeniyle yaşlı hastalarda kronik ağrı prevalansının daha fazla olması ile açıklamışlardır(6). Geler-Külcü ve ark., Ögüt ve ark., Andreasen ve ark., Ji ve ark., Borman ve ark., Atar ve ark., Gök ve ark., Zhou ve ark., Madsen ve ark. ve Mesci ve ark. yaptığı çalışmalarda yaş ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (7, 81-85, 88, 89). Literatürün çoğunluğu ile uyumlu olarak çalışmamızda hastaların yaşı ile NA arasında ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı.

Choi ve ark. çalışmasında hastalık süresi ile NA arasında pozitif bir ilişki saptanmışken; Geler-Külcü ve ark., Ögüt ve ark., Andreasen ve ark., Ji ve ark., Borman ve ark., Atar ve ark., Gök ve ark., Madsen ve ark. ve Meirinhos ve ark. çalışmasında hastalık süresi ile NA varlığı arasında ilişki saptanmamıştır(6, 7, 9, 81, 82, 85-89). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalık süresi ile NA varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Choi ve ark. iddia ettiği gibi hastalık süresi uzadıkça kronik ağrı nedeniyle santral sensitizasyon gelişebileceği için NA sıklığının daha fazla olması beklenebilir. Bizim çalışmamızdaki hastaların hastalık aktivitesinin Choi ve ark. çalışmasından düşük olması nedeniyle hastalık süresi ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olabilir.

Borman ve ark. yaptığı çalışmada VKİ ile DN4'e göre NA olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki saptanırken; LANSS'a göre NA varlığı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(9). Gök ve ark. yaptığı çalışmada VKİ ile DN4'e göre NA olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki saptanırken; PD-Q'ya göre NA varlığı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(7). Ögüt ve ark. çalışmasında PD-Q'ya göre olası nöropatik ağrısı olan hastaların VKİ'si NA olası olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur fakat NA olası, belirsiz ve olası olmayan olarak gruplandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır(88).

Andreasen ve ark., Ji ve ark., Atar ve ark., Choi ve ark. ve Mesci ve ark. çalışmasında NA ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(89, 87 , 81, 6, 84). Bizim çalışmamızda da her ne kadar DN4'e göre NA olan hastalarda VKİ daha yüksek bulunsa da literatürle uyumlu olarak NA ile VKİ arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Ji ve ark. çalışmasında sigara kullanımı ile NA arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmıştır(87). Geler-Külcü ve ark., Öğüt ve ark., Andreasen ve ark. ve Choi ve ark. çalışmasında sigara kullanımı ile NA arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır(82,88,89,6). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sigara kullanımı ve miktarı ile NA arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ji ve ark. çalışmasında sigara kullanımı olan hasta sayısının bizim çalışmamızdan fazla olması nedeni ile bu fark ortaya çıkmış olabilir. Sigara kullanımı ile NA arasında ilişkiyi incelemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Literatürdeki çalışmaların bazılarında bizim çalışmamızda da olduğu gibi NA'ya neden olabilecek komorbiditesi olan hastalar dışlanmıştır ve bu çalışmalarda diğer komorbiditeler ile NA ilişkisi değerlendirilmemiştir. Öğüt ve ark. çalışmasında hipertansiyon ve diyabet ile NA arasındaki ilişki incelendiğinde bir ilişki saptanmamıştır(88). Bizim çalışmamızda da 27'si hipertansiyon hastası olmak üzere 32 kişide komorbidite tespit edilmiş olup komorbidite varlığı ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Choi ve ark. çalışmasında aktif periferik artriti olan hastalarda NA sıklığı anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Bu durumun; nöropatik ağrının immün mediatörlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği, çeşitli immün maddelerin periferik sinir sistemine zarar vererek nöropatik ağrıya neden olabileceği ve duysal nöronların immün hücrelerde zararlı uyarıların varlığını algılayan reseptörlerin aynısına sahip olması ile açıklanabileceği savunulmuştur. İnflamatuvar yollar periferik sinir sistemini aktive edip membran uyarılabilirliğini artırarak periferik sensitizasyona yol açabilir(6). Andreasen ve ark. çalışmasında periferik eklem tutulumu ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(89). Çalışmamızda da periferik eklem tutulumu ile NA

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Choi ve ark. çalışmasında aktif periferik artrit olması değerlendirildiği için hastalarda sensitizasyon gelişerek NA'ya neden olabilir. Bizim çalışmamızda Andreassen ve ark. çalışmasında olduğu gibi periferik eklem tutulumu öyküsü değerlendirildiğinden hastalığı aktif olmayan kişilerde sensitizasyon gelişmemiş ve NA ile periferik eklem tutulumu arasında ilişki saptamamış olabiliriz.

Choi ve ark. çalışmasında kalça tutulumu ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(6). Literatürde kalça artroplastisi ile NA arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir fakat AS hastalarında kalça artroplastisi ile NA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamızda AS hastalarında total kalça protezi öyküsü ile NA arasındaki ilişkiyi inceledik ve anlamlı bir sonuç bulmadık. Örneklemimizde sınırlı sayıda kalça protezi öyküsü olan hasta olması nedeni ile bu sonuç tartışmaya açıktır ve ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Choi ve ark. çalışmasında üveit ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Biz de çalışmamızda üveit öyküsü ile NA arasında anlamlı bir ilişki bulmadık.

Choi ve ark., Ögüt ve ark. ve Andreassen ve ark. çalışmasında HLA-B27 pozitifliği ile NA arasında ilişki incelenmiş anlamlı bir fark bulunmamıştır(6, 88, 89). Bizim çalışmamızda da HLA-B27 pozitifliği ile NA varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Andreassen ve ark. ve Zhou ve ark. CRP düzeyi ile NA ilişkisini incelemiş ve anlamlı bir ilişki saptamamıştır(89, 83). Geler-Külcü ve ark., Ögüt ve ark., Ji ve ark., Borman ve ark., Choi ve ark. ve Gök ve ark. CRP ve ESR düzeyleri ile NA ilişkisini incelemiş ve anlamlı bir ilişki saptamamışlardır(82, 88, 87, 9, 6, 7).

Atar ve ark. CRP, ESR düzeyleri ile NA ilişkisini incelediğinde PD-Q'ya göre NA olan hastalar ile herhangi bir ilişki saptamamış, DN4'e göre NA varlığı ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptamamış fakat DN4'e göre NA ile ESR düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır(81). Mesci ve ark. 30 hasta ile PD-Q kullanarak yaptığı çalışmada ise ESR ve CRP düzeyleri ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır(84). Biz de çalışmamızda literatürün çoğunluğu ile uyumlu olarak NA varlığı ile ESR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Öğüt ve ark. çalışmasında 25(OH)D eksikliği ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(88). Biz de çalışmamızda 25(OH)D düzeyi ve eksikliğine göre hastaları değerlendirdiğimizde NA ile arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı ile hastalık aktivite skorları karşılaştırıldığında, nöropatik ağrısı olan hasta grubunda BASDAI, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR değerlerini anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$).

ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR'ye göre; inaktif ve düşük hastalık aktivitesi ($<2,1$) ile yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında inaktif ve düşük hastalık aktivitesi olan grupta nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,017$; $p=0,01$; $p=0,001$; $p<0,001$). ASDAS skorlarını değerlendirirken inaktif ve düşük hastalık aktivitesi ($<2,1$) ile yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesini ayrıca karşılaştırmamızın nedeni ASAS-EULAR'ın aksiyel spondiloartrit tedavisi için tavsiyelerinde bu sınırı biyolojik ajan başlama endikasyonu olarak kullanmasıdır(61).

LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı ile hastaların fonksiyonel durumları ve global değerlendirmelerini karşılaştırdığımızda nöropatik ağrısı olan grupta BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS değerlerini anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,005$; $p=0,001$).

LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı ile hastalığın hastanın yaşamı üzerindeki etkisi ve hayat kalitesini karşılaştırdığımızda nöropatik ağrısı olan hastalarda ASAS HI değerini anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Geler-Külcü ve ark. PD-Q kullanarak 100 hastada yaptığı çalışmada nöropatik ağrısı olan hastalarda BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, BASFI, Hasta global değerlendirme skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; hayat kalitesi ise Short Form-36 (SF-36) ile değerlendirilmiş ve fiziksel komponenti anlamlı derecede düşük bulunarak nöropatik ağrı kötü hayat kalitesi ile ilişkilendirilmiştir(82).

Öğüt ve ark. biyolojik ajan kullanan 175 hastada yaptığı çalışmada nöropatik ağrısı olan hastalarda BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, BASFI, Hasta global-VAS skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(88).

Andreasen ve ark. 49 hastada PD-Q'ya göre olası ve belirsiz hasta grubunu miks ağrı grubu; nöropatik ağrı olası olmayan hasta grubunu ise nosiseptif ağrı grubu olarak kabul edip karşılaştırdığı çalışmasında; miks ağrı grubunda hastalarda BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; SF-36 ile değerlendirilen hayat kalitesi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur(89).

Ji ve ark. DN4 kullanarak 132 hastada nöropatik ağrı varlığı ile BASDAI ve BASFI skorlarını karşılaştırmış ve nöropatik ağrısı olan grupta bu skorların anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuştur(87).

Atar ve ark. 80 hastada DN4 ve PD-Q kullanarak yaptığı çalışmada nöropatik ağrısı olan hastalarda BASDAI ve BASFI skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; SF-36 ile değerlendirilen hayat kalitesi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur(81).

Choi ve ark. 105 hastada PD-Q kullanarak yaptığı çalışmada nöropatik ağrısı olan hastalarda BASDAI skorunu ve spinal radyografik progresyonu anlamlı düzeyde yüksek bulurken; EQ-5D (Euro Quality of Life-5 dimension) ile değerlendirilen hayat kalitesini ise anlamlı derecede düşük bulmuştur(6).

Gök ve ark. 128'i AS olan 185 aksiyel SpA hastasında DN4 ve PD-Q kullanarak nöropatik ağrısı olan hastalarda BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS skorlarını anlamlı düzeyde yüksek bulmuş; hayat kalitesini ise Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) ölçeği ile değerlendirmiş ve nöropatik ağrısı olan hastaların hayat kalitesinin anlamlı derecede kötü olduğunu göstermiştir(7).

Zhou ve ark. PD-Q kullanarak 182 hastada nöropatik ağrı varlığı ile BASDAI ve ASDAS-CRP skorlarını karşılaştırmış ve nöropatik ağrısı olan grupta bu skorların anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuştur(83).

Madsen ve ark. Ulusal Danimarka kayıt kütüğü üzerinden 1093 PsA hariç SpA hastasını karşılaştırdığı çalışmasında nöropatik ağrısı olan hastada BASDAI,

ASDAS, BASFI, Hasta global-VAS ve Doktor global-VAS skorlarını anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur(85).

Mesci ve ark. 30 hastada PD-Q kullanarak yaptığı çalışmada BASDAI ve BASFI skorları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ASQoL ile değerlendirilen hayat kalitesinin ise nöropatik ağrısı olan hastalarda anlamlı derecede kötü olduğunu göstermişti (84).

Meirinhos ve ark. DN4 ile 46 aksiyel SpA hastasını değerlendirdiği çalışmasında BASDAI skorları nöropatik ağrısı olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti(86).

Garip ve ark. PD-Q kullanarak 50 AS hastası değerlendirdiği çalışmalarında BASDAI ve BASFI ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hayat kalitesi ise Nottingham Health Profile (NHP) ile değerlendirilmiş ve nöropatik ağrısı olan hastalarda anlamlı derecede kötü olduğu gösterilmiştir (5).

Borman ve ark. 58 hastada LANSS ve DN4 kullanarak yaptığı çalışmada BASDAI ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. BASFI ve ASQoL değerlerinin ise nöropatik ağrısı olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. BASDAI ile NA arasında anlamlı ilişki çıkmamasını yazarlar şiddetli hastalık aktivitesi olan hasta sayısının az olmasına bağlamıştır (9).

Çalışmamızda nöropatik ağrısı olan hastaların hastalık aktivitelerinin yüksek ve fonksiyonel durumlarının kötü olması literatürle uyumludur.

Literatürde hayat kalitesini ASAS HI ile değerlendiren çalışmalar olsa da AS hastalarında NA ile hayat kalitesini değerlendirirken ASAS HI kullanan çalışma bulunmamaktadır(90). Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bu konuda ilk çalışmadır ve literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda DN4'e göre NA olan hastalarda BASMI değerleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, LANSS'a göre NA olan hastalarda da BASMI değerleri yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,096$).

NA ile BASMI ilişkisini inceleyen araştırmalarda Andreassen ve ark. ve Madsen ve ark. anlamlı bir ilişki bulmamışken; Ji ve ark. ve Atar ve ark. nöropatik ağrısı olan hastalarda BASMI değerlerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur(89, 85,

87, 81). Atar ve ark. ve Ji ve ark. çalışmasında BASMI değerlerinin bizim çalışmamızdan yüksek olması nedeniyle nöropatik ağrı ile BASMI arasında anlamlı ilişki bulmuş olabilirler.

Çalışmamızda anti TNF ajan kullanan hastalarda LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,037$). Anti TNF ajan kullanan ve kullanmayan hastalarda DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı karşılaştırıldığında ise anti TNF ajan kullanmayan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı sayısal olarak fazla ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$).

Anti TNF ajanların nöropatik ağrıya terapötik etkisi üzerine yapılan çalışmalar anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur(91, 92). Bazı çalışmalar, TNF-aktivitesini antagonize eden ilaçların lokal veya intratekal uygulanmasının, nöropatik hayvan modellerinde ağrıyı azalttığını bildirmiştir(93-95).

Wu ve ark. 2015'te TNFi'nin AS'nin nöropatik ağrı bileşenini azalttığını gösteren ilk çalışmayı yayınlamışlardır(96).

Choi ve ark. çalışmasında hastaların %82,9'u NSAİD kullanırken; %58,1'i ise anti TNF ajan kullanmakta olup nöropatik ağrısı olmayan grupta daha fazla TNFi ve NSAİD kullanma trendi olsa da; bu gruplar arasında NA varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamış(6). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı anti TNF ajan kullanırken NSAİD kullanan hastaları her 2 gruba da dahil etmesi, bizim ise hastaları biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan olarak gruplandırmamız olabilir.

Zhou ve ark. çalışmalarında 182 AS hastasından 63'üne 3 ay boyunca haftada 2 kere 25 mg Etanercept subkutan uygulamış ve gece ağrısı periferik ağrı ve sırt ağrısında anlamlı değişiklik saptamışken PD-Q skorlarında anlamlı değişiklik saptamamıştır. 6 ay boyunca Etanercept uygulanan PD-Q skorları>12 olan hastalarda ise PD-Q skorlarında anlamlı düşüş saptamıştır. Yazarlar TNF inhibitörlerinin AS ile ilişkili NA'yı iyileştirmede görünüşte etkisiz olduğunu savunmuştur(83). Bizce bu çalışmada nöropatik ağrısı olsun olmasın tüm hastaların PD-Q skorlarındaki düşüşün değerlendirilmesi; PD-Q skorları>12 olan hastalarda anlamlı düşüş görülmesine rağmen bunu tartışılmaması nedeniyle yazarların vardığı sonuç tartışmaya açıktır.

Öğüt ve ark. 175 biyolojik ajan kullanan hastayı değerlendirdiği çalışmasında 3 ve daha fazla biyolojik ajan değişikliği yapan hastalarda NA sıklığının anlamlı

olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir(88). Bizim çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalar içinde birden fazla biyolojik ajan kullanan hastalar ile ilk başlanan biyolojik ajana devam eden hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni bizim çalışmamızda 1 ve birden fazla biyolojik ajan kullanan hasta olarak gruplandırmamız, kaç biyolojik ajan kullanıldığına göre değerlendirmememiz olabilir.

BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR ve ASAS HI değerlerinin ortalamalarının erkek hastalarda, kadın hastalara göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,006$; $p=0,031$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Borman ve ark. çalışmasında da BASDAI, BASFI, ESR,CRP ve ASQoL değerlerinin erkek hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır(9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların DN4 skorları ile LANSS skorları arasında pozitif (doğrusal) yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,943$; $p<0,001$). Bu ilişki bu ölçeklerin tanısal değerini desteklemektedir.

Sonuç olarak AS hastalarında ağrının nöropatik bileşeni olduğu göz önüne alınmalıdır. Yüksek hastalık aktivitesi ve kötü fonksiyonel durumla nöropatik ağrı komponentinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitelerinde azalma gözlenmektedir. AS tedavisinde inflamatuvar ağrı ile birlikte nöropatik ağrının da göz önüne alınması gerekmektedir. Hasta değerlendirme ölçeklerinde nöropatik ağrı değerlendirmesi de yer tutmalı ve gereksiz ilaç değişikliklerinin önüne geçilmelidir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Ankilozan spondilit hastalarındaki nöropatik ağrı prevalansının belirlenmesi, nöropatik ağrı sıklığının hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik, demografik, laboratuvar verileri, kullanılan medikal tedavi ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanan bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ASAS kriterlerine göre radyografik aksiyel SpA (Ankilozan Spondilit) tanısı olan, en az 3 aydır aynı tedaviyi almakta olan, 18-73 yaş arası kadın ve erkek toplam 136 hasta alındı.

1. Çalışmamıza alınan hastaların 84 (%61,8)'ü erkek, 52 (%38,2)'si kadındı. Erkek kadın oranı 1,6 idi.
2. Çalışmamızda LANSS' a göre 33 (%24,3), DN4'e göre 36 (%26,5) hastada nöropatik ağrı tespit ettik.
3. Çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastalarda kadın hasta oranı daha yüksek idi.
4. Çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastaların ilköğretim ve altı eğitim düzeyi oranları anlamlı oranda daha yüksek idi
5. LANSS'a göre nöropatik ağrısı olan hastalarda herhangi bir iş kolunda çalışmayan hasta oranı daha yüksekken, DN4'e göre nöropatik ağrı ile çalışma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
6. Hastaların yaşı, medeni hali, VKİ'si, ailede SpA öyküsü olması, sigara kullanımı ve miktarı, hastalık süresi, komorbidite varlığı, periferik eklem tutulumu olması, kalça protezi olması, üveit, HLA-B27 pozitifliği, ESR ve CRP düzeyleri 25(OH)D düzeyi ve eksikliği ile NA varlığı açısından anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.
7. Çalışmamızda LANSS'a ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı ile hastalık aktivite skorları karşılaştırıldığında, nöropatik ağrısı olan hasta grubunda BASDAI, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR değerlerini anlamlı derecede yüksek bulduk. ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR'ye göre; inaktif ve düşük hastalık aktivitesi (<2,1) ile yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında inaktif ve düşük hastalık aktivitesi olan grupta nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

8. Nöropatik ağrı varlığı ile hastaların fonksiyonel durumları ve global değerlendirmelerini karşılaştırdığımızda nöropatik ağrısı olan grupta BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS değerlerini anlamlı derecede yüksek bulduk.
9. Nöropatik ağrı varlığı ile hastalığın hastanın yaşamı üzerindeki etkisi ve hayat kalitesini karşılaştırdığımızda nöropatik ağrısı olan hastalarda ASAS HI değerini anlamlı derecede yüksek bulduk.
10. Çalışmamızda DN4'e göre NA olan hastalarda BASMI değerleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, LANSS'a göre NA olan hastalarda da BASMI değerleri yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi.
11. Çalışmamızda anti TNF ajan kullanan hastalarda LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Anti TNF ajan kullanan ve kullanmayan hastalarda DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı karşılaştırıldığında ise anti TNF ajan kullanmayan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı sayısal olarak fazla ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi.
12. Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalar içinde birden fazla biyolojik ajan kullanan hastalar ile ilk başlanan biyolojik ajana devam eden hastalar arasında nöropatik ağrı sıklığı karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunmadı.
13. BASDAI, BASFI, Hasta global-VAS, Doktor global-VAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR ve ASAS HI değerlerinin ortalamalarının erkek hastalarda, kadın hastalara göre daha düşük olduğu saptandı.
14. Çalışmaya dahil edilen hastaların DN4 skorları ile LANSS skorları arasında pozitif (doğrusal) yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak AS hastalarında ağrının nöropatik bileşeni olduğu göz önüne alınmalıdır. Yüksek hastalık aktivitesi ve kötü fonksiyonel durumla nöropatik ağrı komponentinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitelerinde azalma gözlenmektedir. AS tedavisinde inflamatuvar ağrı ile birlikte nöropatik ağrının da göz önüne alınması gerekmektedir. Hasta değerlendirme ölçeklerinde nöropatik ağrı değerlendirmesi de yer tutmalı ve gereksiz ilaç değişikliklerinin önüne geçilmelidir.



7.KAYNAKLAR

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Vol. 369, Lancet. Elsevier; 2007. p. 1379–90.
2. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218–27.
3. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Feb 16;3:17002.
5. Garip Y, Eser F, Kiliçarslan A, Bodur H. Prevalence of Neuropathic Pain in Rheumatic Disorders: Association With Disease Activity, Functional Status and Quality of Life. *Arch Rheumatol.* 2015 Sep 9;30(3):231–7.
6. Choi JH, Lee SH, Kim HR, Lee KA. Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2018 Nov 1;37(11):3077–86.
7. Gok K, Cengiz G, Erol K, Ozgocmen S. Neuropathic Pain Component in Axial Spondyloarthritis and the Influence on Disease Burden. *J Clin Rheumatol.* 2018 Sep 1;24(6):324–7.
8. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis: A Psychophysics and Brain Imaging Study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jun 1;65(6):1494–503.
9. Borman P, Kaygisiz F, Yaman A. Neuropathic component of low back pain in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):462–7.
10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630–5.
11. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Jan 1;175(1–2):16–25.
12. Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1–2):147–57.
13. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. 2006 Oct;22(10):1911–20.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and

- development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.
15. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain*. 2003 Sep;19(5):306–14.
 16. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1555–65.
 17. Butendieck RR, Maya JJ. Ankylosing Spondylitis. *Essentials Phys Med Rehabil Musculoskelet Disord Pain, Rehabil*. 2022 Apr 9;664–9.
 18. Murphy SN, Nguyen BA, Singh R, Brown NJ, Shahrestani S, Neal MT, et al. A brief human history of ankylosing spondylitis: A scoping review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Surg Neurol Int* •. 2022;2022(297).
 19. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
 20. Feldtkeller E, Erlendsson J. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2008 May 12;28(7):693–6.
 21. Van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 2012 85. 2012 Mar 27;8(5):253–61.
 22. Van Der Linden S, Brown M, Gensler LS, Kenna T, Maksymowych WP, Taylor WJ. Ankylosing Spondylitis and Other Forms of Axial Spondyloarthritis.
 23. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2(SUPPL. 2).
 24. Reveille JD, Weisman MH. The Epidemiology of Back Pain, Axial Spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013;345(6):431.
 25. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on the rheumatic diseases: Thirteenth edition. *Prim Rheum Dis Thirteen Ed*. 2008;1–721.
 26. Karkucak M, Cakirbay H, Capkin E, Topbas M, Guler M, Tosun M, et al. The Prevalence of Ankylosing Spondylitis in The Eastern Black Sea Region of Turkey. Vol. 8, *Eur J Gen Med*. 2011.
 27. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of AS in Turkey Personal non-commercial use only. Vol. 35, *The Journal of Rheumatology*. 2007.
 28. De Blecourt JJ, De Bljtcourt-Meindersma T, Erlee TJD, Drion EF. Hereditary Factors In Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Ann rheum Dis*. 1961;215.
 29. Brown L Gail Kennedy MA, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, et al. Susceptibility to Ankylosing Spondylitis In Twins The Role of Genes, HLA, and the Environment. *Rheum*. 1907;30.

30. Hanson A, Brown MA, Hons BS(, Professor FAA. Genetics and the causes of ankylosing spondylitis.
31. Rezaei N, Daryabor G, Harsini S, Rezaei N. Immunopathogenesis of Ankylosing Spondylitis: An Updated Review. Vol. 56, Acta Med Iran. 2018.
32. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments.
33. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, De Vos M, Cuvelier C, Maertens M, et al. Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. 1992;80–8.
34. Farran Y, Reveille J, Hwang M. Environmental Risks for Spondyloarthropathies. Vol. 48, Rheumatic Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2022. p. 813–26.
35. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella-the evidence.
36. Wysham KD, Gensler LS. Clinical features of axial spondyloarthritis.
37. Van Halm VP, Van Denderen JC, Peters MJL, Twisk JWR, Van Der Paardt M, Nurmohamed MT. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65:1473–7.
38. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthropathy: The SpACE Capsule Study. J Rheumatol. 2018 Apr 1;45(4):498–505.
39. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2015;74:1327–39.
40. Maksymowych WP, Lambert RGW, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis. 2019 Nov 1;78(11):1550–8.
41. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, Landewé R, Van Der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009 Oct;68(10):1520–7.
42. Lambert RGW, Bakker PAC, Van Der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KGA, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis. 2016 Nov 1;75(11):1958–63.
43. Hermann KGA, Baraliakos X, Van Der Heijde DMFM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1278–88.

44. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Vol. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 73–84.
45. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease P, Landewé R, Kiltz U, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Dec 1;51(6):1342–9.
46. Zochling J, Research Fellow P, Braun Professor of Rheumatology J. 9 Assessments in ankylosing spondylitis.
47. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U, Krüger K, Burmester GR, Wassenberg S, et al. Disease Activity Cutoff Values in Initiating Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Ankylosing Spondylitis: A German GO-NICE Study Subanalysis. *J Rheumatol*. 2019;47:35–41.
48. Van Der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van Den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec 1;68(12):1811–8.
49. MacHado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan 1;70(1):47–53.
50. Akkoc Y, Altinay AE, Karatepe G, Servet AE, Yesim A, Ae K, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity.
51. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: Reliability and validity. *Rheumatol Int*. 2005 Oct 10;25(8):612–8.
52. Jenkinson, T. R., Mallorie, P. A., Whitelock, H. C., Kennedy, L. G., Garrett, S. L., & Calin, A. (1994). Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of Rheumatology*, 21(9), 1694–1698.T
53. Van Der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):489–93.
54. Kiltz U, Van Der Heijde D, Boonen A, Cieza A, Stucki G, Khan MA, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS.
55. Alonso S, Pardo E, Charca L, Pino M, Fernández S, Alperi M, et al. Performance of the ASAS Health Index for the Evaluation of Spondyloarthritis in Daily Practice. *J Rheumatol*. 2020 Oct 1;47(10):1483–9.
56. Kiltz U, Wendling D, Braun J. ASAS Health Index: The “All in One” for Spondyloarthritis Evaluation? *J Rheumatol*. 2020 Oct 1;47(10):1457–60.
57. Tsiami S, Baraliakos X. Pearls and Pitfalls in Diagnosing Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Mediterr J Rheumatol*. 2022;33(Suppl 1):109.

58. Bittar M, Khan MA, Magrey M. Axial Spondyloarthritis and Diagnostic Challenges: Over-diagnosis, Misdiagnosis, and Under-diagnosis. *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2023.
59. Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct 19;ard-2022-223297.
60. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysse-Witrand A. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Feb 1;99(2):383-389.e1.
61. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan 21;ard-2022-223296.
62. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756–65.
63. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct 1;71(10):1599–613.
64. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. Vol. 80, *Annals of the rheumatic diseases*. NLM (Medline); 2021. p. 1511–21.
65. Bittar M, Mease P. Novel therapies in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Dec 22;101811.
66. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan 21;ard-2022-223298.
67. Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. 2013;
68. Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. Vol. 11, *The Lancet Neurology*. 2012. p. 629–42.
69. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010

Aug;9(8):807–19.

70. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14–27.
71. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007 Feb;127(3):199–203.
72. Alchaar H, Lantéri-Minet M, Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Le Gaulton M, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory Pain Psychology Ethic Organization View project PROMPT study View project Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. 2004;
73. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48(2):332–8.
74. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162.
75. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). Vol. 35, *British Journal of Rheumatology*. 1996.
76. Desthieux C, Molto A, Granger B, Saraux A, Fautrel B, Gossec L. Patient-physician discordance in global assessment in early spondyloarthritis and its change over time: The DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep 1;75(9):1661–6.
77. Hirano F, Landewé RBM, van Gaalen FA, van der Heijde D, Gaujoux-Viala C, Ramiro S. Determinants of the Physician Global Assessment of Disease Activity and Influence of Contextual Factors in Early Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. 2022 Feb 1;74(2):268–73.
78. Yucel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J pain*. 2004;5(8):427–32.
79. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: Validity and reliability of the turkish version of DN4. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1129–35.
80. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, S Mapplebeck JC, Davis KD, Inman RD. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. 2017;
81. Atar E, Askin A. Somatosensory dysfunction related neuropathic pain component affects disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2020 Dec 1;23(12):1656–63.
82. Geler-Külcü D, Batibay S, Öztürk G, Mesci N. The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with

- ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Turkish J Med Sci.* 2018;48(2):257–65.
83. Zhou L, Li T, Wu X, Lu H, Lin L, Ye L, et al. Assessment of Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis: Prevalence and Characteristics. *Pain Ther.* 2021;
 84. Mesci E, Mesci N, Madenci E, Kadioğlu, A.H, Neuropathic Pain In Patients with Ankylosing Spondylitis, *Bosphorus Med* 2015; 2(3)P:103-107
 85. Riefbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One.* 2017 Jul 1;12(7).
 86. Meirinhos T, Aguiar R, Ambrósio C, Barcelos A. A7.6 Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar 1;73(Suppl 1):A76–A76.
 87. Ji Y, He Y, Nian X, Sun E, Li L. Inflammatory or Neuropathic Pain: Characteristics and Their Relationships with Disease Activity and Functional Status in Axial Spondyloarthritis Patients with a copy to.
 88. Ögüt TS, Funda Erbasan ·, Mustafa ·, Terzioğlu E, Aslan · Bengisu, Çelik E, et al. Neuropathic pain in axial spondyloarthropathy is underdiagnosed and a confounding factor in biologic drug-switching decision: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 3.
 89. Andreasen RA, Kristensen LE, Egstrup K, Baraliakos X, Strand V, Horn HC, et al. Clinical Medicine The Prognostic Value of Pain Phenotyping in Relation to Treatment Outcomes in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated in Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10:1469.
 90. Queiro R, Alonso S, Morante I, Alperi M. Non-Physical Disease Facets in Spondyloarthritis: An ASAS Health Index-Based Analysis between Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. *J Clin Med.* 2022 Oct 1;11(20).
 91. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, Malmivaara A, Lindgren KA, Järvinen S, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: Results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(24):2724–8.
 92. Cohen SP, Bogduk N, Dragovich A, Buckenmaier CC, Griffith S, Kurihara C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response, and preclinical safety study of transforaminal epidural etanercept for the treatment of sciatica. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1116–26.
 93. Sommer C, Lindenlaub T, Teuteberg P, Schäfers M, Hartung T, Toyka K V. Anti-TNF-neutralizing antibodies reduce pain-related behavior in two different mouse models of painful mononeuropathy. *Brain Res.* 2001 Sep 14;913(1):86–9.
 94. Sommer C, Schäfers M, Marziniak M, Toyka K V. Etanercept reduces hyperalgesia in experimental painful neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008 Jul 7;6(2):67–72.

95. Andrade P, Hoogland G, Del Rosario JS, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Daemen MA. Tumor necrosis factor- α inhibitors alleviation of experimentally induced neuropathic pain is associated with modulation of TNF receptor expression. *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1490–8.
96. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: Differential effects on pain and fatigue and brain correlates. *Pain*. 2015;156(2):297–304.



8.EKLER

EK 1: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi (BASFI)

BASFI Form
Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak
BASFI skor (0-10).....

EK-2: ASAS Sağlık İndeksi (ASAS HI)

Ağrı bazen normal aktivitelerimi bozuyor.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Uzun süre ayakta durmak bana zor geliyor.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Kosarken problemim var.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Tuvaletleri kullanmakta problemim var.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Sıklıkla bitkinim.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Fiziksel güç gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için motivasyonum daha az.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Cinsel ilişkiye olan ilgimi kaybettim.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum ☐ Uygulanamaz/yanıt vermek istemiyorum
Arabamda pedalları kullanmakta zorluk çekiyorum.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum ☐ Uygulanamaz/yanıt vermek istemiyorum
İnsanlarla ilişki kurmakta zorlanıyorum.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Evin dışında düz alanda yürüyemiyorum.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Dikkatimi toplamakta zorlanırım.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Hareket yeteneğim nedeniyle seyahata çıkmakta kısıtlanıyorum	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Kendimi sıklıkla hayal kırıklığına hayal kırıklığına uğramış hissediyorum.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Saçımı yıkamakta zorluk çekiyorum.	☐ Katılıyorum

	☐ Katılmıyorum
Romatizmal hastalığım nedeniyle mali durumumda değişiklikler yasadım	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Gece kötü uyuyorum.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum
Zorluklarımın üstesinden gelemem.	☐ Katılıyorum ☐ Katılmıyorum



EK-3: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs(LANSS)

1)Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR ☐ 5 EVET

2)Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR ☐ 5 EVET

3)Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR ☐ 3 EVET

4)Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR ☐ 2 EVET

5)Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR ☐ 1 EVET

Allodini: Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

☐ 0 HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.

☐ 5 EVET, -Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).

Pin Prick: Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

☐ 0 HAYIR, - İki bölgede de eşit his.

☐ 3 EVET, -Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Ek-4: Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4)

Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?	
Yanma hissi	☐ Hayır ☐ Evet
Ağrı veren soğukluk hissi	☐ Hayır ☐ Evet
Elektrik şokları	☐ Hayır ☐ Evet
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?	
Karıncalanma	☐ Hayır ☐ Evet
Çivi - iğne batma hissi	☐ Hayır ☐ Evet
Uyuşma	☐ Hayır ☐ Evet
Kaşıntı	☐ Hayır ☐ Evet
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?	
Dokunma hipoestezisi	☐ Hayır ☐ Evet
İğne hipoestezisi	☐ Hayır ☐ Evet
Ağrılı bölge ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet