

# Aksiyel Spondiloartropati Tedavisine Güncel Yaklaşımlar

UPDATE TREATMENT APPROACHES TO AXIAL SPONDYLARTHRTIS

Sema YILMAZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

## ÖZ

Aksiyel spondiloartropati, omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutan, inflamatuvar bel ağrısı ve ilerleyici omurga tutukluğuna neden olan kronik inflamatuvar romatolojik bir hastalıktır. Aksiyel spondiloartropati tedavisinin amaçları; ağrı ve tutukluk gibi semptomları azaltmak, postürü korumak ve omurga füzyonunu önlemektir. Ankilozan spondilitin aksiyel tutulumunda hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ve anti-tümör nekroz faktör alfa ilaçlar, aksiyel spondiloartropati tedavisinde etkinliği olan ilaçlardır.

**Anahtar sözcükler:** Aksiyel, spondiloartropati, tedavi

## ABSTRACT

Axial spondyloarthritis is a chronic inflammatory rheumatic disease of the axial skeleton and sacroiliac joints manifested by inflammatory spinal pain and progressive spinal stiffness. The goals of therapy for patients with axial spondyloarthritis are to reduce symptoms such as pain and stiffness, maintain posture and prevent spinal fusion. Disease-modifying antirheumatic drugs have no proven efficacy for axial manifestations of ankylosing spondylitis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-tumor necrosis factor alpha drugs are the effective drugs for axial spondyloarthritis.

**Keywords:** Axial, spondyloarthritis, treatment

Sema YILMAZ

Selçuk Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Romatoloji BD  
KONYA

Ankilozan Spondilit (AS), Spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların prototipidir. AS, başlıca sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ekstraartiküler klinik bulgular gösteren, nedeni tam olarak bilinmeyen, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS prevalansı beyaz ırkta %0,5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülmektedir (1). Ülkemizin batı bölgesinde yer alan İzmir’de SpA prevalansı %1,05 iken, AS prevalansı %0,49’dur (2). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2-3 kat daha fazla hastalığa rastlanmaktadır.

Hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir.

AS’li hastalarda kas-iskelet sistemine ait sakroiliit, spondilit, alt ekstremitte büyük eklemlerinde asimetric oligoartiküler artrit, entezit, spondilodiskit ve osteoporoz gibi bulgular saptanabilir. Akut anterior üveit, iskelet dışı sisteme ait en sık görülen bulgudur. Gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, sulanma veya görmede bulanıklık ile kendini gösterir. AS’li hastaların %60’ında asemptomatik kolit, %10-15 hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik

edebilir. Kardiyovasküler tutulum nadir olmakla birlikte, aort yetmezliği, atrioventriküler blok, iskemik kalp hastalığı ve miyokardial disfonksiyon gelişebilir. AS'li hastalarda akciğer tutulumu olarak restriktif tipte solunum kısıtlılığı, bilateral apikal pulmoner fibrozis, nadiren kavitasyon ve aspergillus kolonizasyonu görülebilir. AS'deki nörolojik bulgular olarak, vertebral kırıklara bağlı nörolojik hasar, atlantoaksiyal sublüksasyon ve cauda equina sendromu gelişebilir. AS'li hastaların renal tutulumunda IgA nefropatisinin yanı sıra Non-Steroid Anti İnflamatuar (NSAİ) ilaç kullanımına bağlı interstisyel nefrit ve uzun hastalıkta amiloidoz izlenebilir (1).

Son dönemde SpA grubu hastalıklar, baskın bulgularına göre aksiyel ve periferik SpA olarak sınıflandırılmıştır. Aksiyel SpA terimi, sakroiliak eklem ve omurga tutulumunun ön planda olduğu, hem non-radyografik erken evreyi, hem de ankiloz gibi hastalığın geç evresini tanımlamaktadır. Periferik SpA'de, periferik artrit, daktilit ve entezitin ön planda olduğu hastalar vurgulanmaktadır.

İnflamatuar bel ağrısı olan ancak direkt grafilerde sakroiliit varlığının saptanmadığı döneme non-radyografik aksiyel SpA denilmektedir. Non-radyografik aksiyel SpA hastalığının AS'nin erken formu olduğunu öne süren çeşitli araştırmacılar olmasına karşın güncel görüş her iki hastalığın birbirlerinden farklı olduğu yönündedir (3). SpA'lar klinik olarak AS'ye göre daha heterojen olup, etyopatogenezleri daha farklıdır. Bu durum iki hastalığın benzer spektrumda yer alsalar bile, aynı olmadığını en önemli kanıtlardır. Genetik açıdan bu hastalıklar incelendiklerinde, HLA-B27 oranlarının non-radyografik aksiyel SpA'da daha düşük, demografik olarak değerlendirildiklerinde ise AS hastalarında erkek oranının daha fazla olması bu farklılığı desteklemektedir (4). Bununla beraber, her iki hastalık grubunda biyolojik tedaviye yanıt oranlarının farklı olması da bu durumu desteklemektedir (5).

Yapılan çalışmalar, non-radyografik aksiyel SpA ve AS hastalarında hastalık yüklerinin birbirine benzediğini ortaya koymuştur. Rudwaleit ve arkadaşları, non-radyografik aksiyel SpA ve AS hastalarını karşılaştırdıklarında, artrit, entezit, üveit ve daktilit gelişimi gibi klinik parametrelerle halsizlik, gece ağrısı, sabah sertliği, hastalık aktivitesi ve hastanın genel değerlendirilmesi gibi değişkenlerin her iki grupta benzer

oranda olduğunu rapor etmişlerdir (6). Yapılan çalışmalarda, non-radyografik aksiyel SpA hastalarında hastalık yükünü oluşturan ilk 3 nedenin omurga ağrısı, yaşam kalitesinde azalma ve sabah tutukluğu olduğu tespit edilmiştir (7,8).

Aksiyel SpA'da ilk bulgu sıklıkla inflamatuvar bel ağrısıdır. Bel ağrısının 40 yaş öncesi ve sinsi başlaması, ağrının 3 aydan fazla sürmesi, 30 dakikadan fazla sabah sertliğinin olması, egzersizle düzelmesi, gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanması ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara iyi yanıt vermesi inflamatuvar bel ağrısının başlıca özellikleridir (9).

Aksiyel SpA'li hastalarda sakroiliak eklem tutulumuna bağlı olarak sağ ve sol gluteal bölgeler arasında yer değiştiren ağrı görülebilmektedir. Hastalık ilerledikçe semptomlar vertebral kolonun üst kısımlarına doğru ilerler, bel hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz düzleşir, torasik kifoz artar ve kostavertebral eklem tutulumuna bağlı göğüs ekspansiyonu kısıtlanır. İleri aşamalarda tüm vertebral kolonda ankiloz gelişebilir.

2009 yılında ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) çalışma grubu erken hastalıkta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve HLA B27'yi kullanarak henüz radyografik hasar oluşmadan erken dönemde hastalığının tanınabilmesi ve erken tedavi başlanabilmesini hedef alan ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir (10) (Tablo I).

AS hastalarında tedavinin amaçları; ağrı ve tutukluğun giderilmesi, deformitelerin engellenmesi, eklem hareketliliğinin sağlanması ve korunması, sistemik komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılması şeklindedir.

2010 yılında ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) ortaklaşa güncelledikleri tedavi kılavuzlarında uygulanacak tedavi planlanırken hastalığın mevcut bulguları, semptomların şiddeti, klinik bulgular, prognostik faktörler, hastaya ait yaş, komorbid hastalıklar ve ilaçlar gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (11).

**Tablo I.** Aksiyel SpA İçin 2009 ASAS Sınıflandırma

Kriterleri

3 aydan uzun süren bel ağrısı ve yaş &lt;45 olan hastalar

Görüntülemelerde sakroiliit * + $\geq 1$ SpA bulgusu** veya HLA B27 + $\geq 2$ diğer SpA bulgusu	
*Görüntülemelerde sakroiliit	** SpA bulguları
- MRG'da SpA ile ilişkili sakroiliiti düşündüren aktif (akut) inflamasyon veya - Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	- İnflamatuar bel ağrısı - Artrit - Artmış CRP - Entezit - Daktilit - Psöriazis - Crohn hastalığı / ülseratif kolit - SpA için aile öyküsü - HLA B27 - Üveit - Artmış CRP

ASAS/EULAR çalışma gruplarının 2010 yılında güncellediği AS tedavi önerileri maddeler halinde aşağıda yer almaktadır.

1. AS tedavisi aşağıdaki maddelere göre düzenlenmelidir:
  - a. Hastalığın mevcut bulguları (aksiyel, periferik, entezal, eklem dışı semptomlar ve bulgular)
  - b. Mevcut semptomların düzeyi, klinik bulgular ve prognostik faktörler
  - c. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, komorbidite, birlikte kullanılan ilaçlar, psikososyal faktörler)
2. AS'de hastalık monitörizasyonu aşağıdaki maddeleri içermelidir:
  - a. Hastalık öyküsü (örneğin sorgulamalar)
  - b. Klinik parametreler
  - c. Laboratuvar testleri
  - d. Görüntüleme
3. Hasta izleminde, klinik tablo ve **ASAS** kriterleri

dikkate alınmalıdır. Monitörizasyon sıklığı; semptomların seyri, şiddeti ve ilaç tedavisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

4. AS'de non-farmakolojik tedavilerin temelini hasta eğitimi ve düzenli egzersizler oluşturmaktadır. Ev egzersizleri etkilidir. Bireysel ve grup halinde yapılan yer ve su içi egzersizleri gibi fizik tedavi yöntemleri, ev egzersizlerinden daha etkili olmaktadır. Hasta dernekleri ve yardım grupları faydalı olabilmektedir.
5. Psöriazis, üveit ve inflammatuar bağırsak hastalığı gibi ekstra-artiküler tutulumlar, ilgili uzmanlık alanları ile işbirliği içinde takip edilmelidir. Romatologlar, kardiyovasküler riskler ve osteoporoz açısından dikkatli olmalıdır.
6. Non-steroid anti inflammatuar (NSAİ) ilaçlar (siklo-oksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri dahil), ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Sürekli aktif ve semptomatik olan hastalarda devamlı NSAİ ilaçların kullanımı tercih edilmelidir. NSAİ ilaç kullanımı esnasında kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
7. Parasetamol ve opioid gibi analjezikler, ağrının kontrolü için NSAİ ilaçların yetersiz ve kontrendike ve/veya iyi tolere edilemediği hastalarda tercih edilebilmektedir.
8. Kas-iskelet inflamasyonunun bulunduğu lokal bölgelere kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilmektedir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımına dair kanıt bulunmamaktadır.
9. Aksiyel hastalığın tedavisinde sülfasalazin ve metotreksat gibi hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)'ın yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Sülfasalazin periferik artritli olan hastalarda kullanılabilir.
10. Anti-tümör nekroz faktör (TNF) ilaçlar, konvansiyonel tedavilere rağmen dirençli ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda ASAS önerileri doğrultusunda verilmelidir. Aksiyel tutulumlu

hastalarda anti-TNF tedavi öncesi veya birlikte DMARD kullanma zorunluluğunu destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Aksiyel, periferik ve entezal tutulumlu hastalarda, çeşitli anti-TNF ilaçların farklı etkinlikte olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Bununla beraber, inflamatuvar bağırsak hastalığın varlığında farklı gastrointestinal etkinlik açısından, değişik anti-TNF ilaçların kullanımı dikkate alınmalıdır. AS'de anti-TNF ilaçlar dışında diğer biyolojik ajanların kullanımına dair kanıt bulunmamaktadır.

11. Total kalça artroplastisi, inatçı ağrısı veya özürlülüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın düşünülmelidir. Spinal düzeltici osteotomi ciddi deformitesi olan hastalarda yararlı olabilmektedir. Akut vertebral kırığı olan AS'li hastalar, spinal cerrahi uzmanı tarafından konsülte edilmelidir.
12. Hastalığın seyri esnasında önemli bir değişiklik olursa, inflamasyondan ziyade, spinal fraktür gibi diğer nedenler göz önünde bulundurulmalı, görüntüleme yöntemleri gibi tanıyı doğrulayacak yöntemler kullanılmalıdır.

ASAS çalışma grubunun 2010 yılında güncellediği aksiyel SpA'li hastalarda anti-TNF ilaç kullanım tedavi önerileri Tablo II'de yer almaktadır (12).

AS hastalarında ilaçsız tedavi yaklaşımları ve ilaç tedavisi birbirini tamamlayıcı özellik göstermektedir.

**Egzersiz:** Aksiyel ve periferik SpA hastalarının tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. Egzersiz, ağrının azalmasına ve eklem hareketliliğine yardımcı olmakta, spinal mobiliteyi, kas kuvvetini ve dayanıklılığı arttırmaktadır. AS'liler için seçilen egzersizlerin kasları güçlendirici, solunum fonksiyonlarını geliştirici ve olumsuz postüral değişikliklerinden koruyucu tarzda olmasına dikkat edilmelidir (13). AS'lilere önerilen egzersizler; spinal mobilitenin devamlılığını sağlamak amacıyla omurga hareket açıklığına yönelik germe egzersizleri, postürün iyileşmesi ve devamlılığının korunmasında spinal ekstensör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, göğüs ekspansiyonunun geliştirilmesi ve

devamlılığını sağlayıcı solunum egzersizleri, pulmoner fonksiyonları ve kardiyak kapasitesinin gelişimini sağlayarak fiziksel çalışma kapasitesinin iyileştirilmesinde rol oynayan, düşük yoğunluklu aerobik tarzında egzersizlerdir. Farklı egzersiz tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmalar, ev egzersizlerinin etkin olduğunu, bununla beraber fizyoterapist eşliğinde yapılan bireysel ve grup egzersizlerinin ev egzersizlerine göre ağırlık ve mobilite üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir (14).

AS'li hastalara yaşam kalitesini artırmak için düzenli ve yaşam boyu spor yapmaları önerilmelidir. Bununla beraber hentbol, futbol ve basketbol gibi omurga travma riskini arttıracak takım sporlarından uzak durulmalıdır.

**Tablo II.** 2010 ASAS Aksiyel SpA Anti-TNF İlaç Kullanım Önerileri

**Hasta seçimi Tedavi Önerileri**

**Tanı** Hastalar modifiye New York kriterleri veya aksiyel SpA için ASAS kriterlerini doldurmuş olmalı

**Aktif hastalık** 4 haftadan fazla süren aktif hastalık BASDAI  $\geq$  4 ve uzman görüşünün olması

**Tedavi başarısızlığı** En az 2 NSAİ ilacın 4 haftadan fazla, kontrendike olmaksızın, maksimum dozda veya tolere edilebilen anti-inflamatuvar dozda kullanılmış olması

Aksiyel tutulumu ön planda olan hastalarda anti-TNF ilaç başlamadan önce DMARD kullanımının gerekli olmaması

Semptomatik periferik artriti olan hastalarda en az 1 lokal steroid enjeksiyona yetersiz yanıt vermesi ve tercihen sülfasalazin olmak üzere terapötik dozda bir DMARD'ın kullanılmış olması

Semptomatik enteziti olan hastalarda uygun lokal tedaviye yanıt alınmaması

**Hastalığın değerlendirilmesi** Günlük pratikte kullanılan ASAS kriterleri ve BASDAI

**Yanıtın değerlendirilmesi**

**Tedaviye yanıt kriterleri** BASDAI'da %50 değişiklik veya BASDAI skorunda 2 birim düşme ve ilacın devamı için uzman görüşünün alınması

**Tedavinin değerlendirme zamanı** En az 12 hafta sonra olmalı

**Non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar:** Aksiyel ve periferik tutulumlu AS'li hastalarda ilk tercih edilen ilaçlardır. NSAİ ilaçlar, ağrı ve sabah tutukluğunu giderip fiziksel fonksiyonu düzeltirler. Aksiyel semptomların, periferik eklem ağrısı ve entezal ağrının azaltılmasında plaseboya göre daha etkilidirler (15). NSAİ ilaçlar, ağrı üzerine sağladıkları katkının yanı sıra yapısal hasar üzerine olumlu etkileri de bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, aksiyel SpA'lı hastalar, düzenli veya lüzum halinde NSAİ ilaç kullandığında, devamlı kullanan hastalarda yeni kemik oluşumunun diğer gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, CRP'si yüksek seyreden ve bazalde sindesmotileri olan grupta devamlı NSAİ kullanımının daha etkili olduğu saptanmıştır (16).

NSAİ ilaç tedavisinin etkinliği, düzenli bir şekilde ve anti-inflamatuvar dozda kullanmaya bağlıdır. NSAİ ilaçların kullanımında 48 saat içerisinde bel ağrısı ve tutukluğu anlamlı olarak düzelmekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonra semptomlar nüks etmektedir. Doz uygulaması hastanın semptomlarına göre yapılmalıdır. Uzun dönem kullanımları gastrointestinal, renal ve kardiyak toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçların mümkün olan en kısa süre ve etkili en düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir. Analjezikler ve opioidler, aktif AS hastalarında nadir olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, ağrının kontrolü için NSAİ ilaçların yetersiz, kontrendike veya iyi tolere edilemediği hastalarda tercih edilmektedir.

**Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD):** Sülfasalazin DMARD grubu içinde en çok araştırılan ilaçtır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, sülfasalazinin periferik artritte etkili olmasına rağmen, aksiyel tutulumunda etkili olmadığını göstermiştir. 11 randomize klinik çalışma içeren bir meta-analizde, sülfasalazinin plaseboya oranla spinal tutukluk ve sedimentasyon seviyesinde azalma yaptığı saptanmıştır (17). Periferik artrit dışında, sülfasalazinin anterior üveit ataklarını geriletebildiği gösterilmiştir. 4 ay maksimum dozda sülfasalazin kullanılmasına rağmen etkinlik sağlanamaması halinde ilacın kesilmesi önerilmektedir. Anti-TNF ilaçların periferik ve aksiyel tutulumunda çok etkili olması nedeniyle sülfasalazin kullanımı son zamanlarda azalmıştır (18).

DMARD grubu ilaçlardan olan metotreksatın aksiyel tutulumunda etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (19). Bununla beraber ön planda periferik tutulumu olan AS'li hastalarda ilk tercih sülfasalazin olmak kaydıyla metotreksat da tedavide yer almaktadır (20).

**Kortikosteroidler:** AS'li hastalarda sistemik kortikosteroidlerin etkili olduğu dair net kanıt bulunmamakla birlikte, yüksek doz steroidin kısa süreli verilmesinin yararlı olabileceğini gösteren sınırlı veriler bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, NSAİ ilaçlara dirençli AS'li hastalarda 2 hafta süreyle günlük 50 mg ve 20 mg prednizolon verildiğinde; günlük 50 mg steroid alan grupta, diğer gruba ve plaseboya oranla BASDAI ve ağrı skorunda anlamlı iyileşme görülmüştür (21).

Lokal steroid enjeksiyonu inflame eklemde hızlı ve uzun süreli analjezi sağlayabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eşliğinde sakroiliak eklem enjeksiyonları ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, inflame sakroiliak eklem triamsinolon asetonidin BT eşliğinde yapılan enjeksiyon ile aksiyel SpA'lı hastalarda inflamatuvar bel ağrısında anlamlı bir azalma izlenmiş, ayrıca MRG ile saptanan inflamasyonda da gerileme olduğu saptanmıştır (22). Benzer olarak dinamik MRG eşliğinde yapılan lokal steroid enjeksiyonuyla aksiyel SpA hastaların %80'inde semptomatik iyileşme elde edilmiş ve MRG takiplerinde hastaların %90'unda subkondral kemik ödeminde 3.ayda rezolüsyon saptanmış ve hiçbir hastada yan etki ortaya çıkmamıştır (23).

**Anti-TNF  $\alpha$  ilaçlar:** AS tedavisinde en ciddi gelişme anti-TNF  $\alpha$  ilaçlar ile olmuştur. Ülkemizde AS tedavisi için onay almış 4 tane anti-TNF  $\alpha$  ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, infliksimab (şimerik monoklonal anti-TNF antikor), etanersept (rekombinan çözünür TNF reseptörü), adalimumab ve golimumab (rekombinan insan monoklonal anti-TNF antikor)'dur. Bu ilaçlar hem aksiyel tutulumda, hem de periferik artrit, entezit, psöriazis ve üveit gibi bulgular varlığında etkili tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (24).

ASAS çalışma grubunun 2010 yılında güncellediği aksiyel SpA'lı hastalarda anti-TNF ilaç kullanım tedavi

önerilerine göre, 4 haftadan fazla en az 2 NSAİ ilacın maksimum dozda veya tolere edilebilen anti-inflamatuar dozda kullanılmasına rağmen ve BASDAI skoru  $\geq 4$  olup aktif hastalığı olan ve uzman görüşü alınan hastalara başka bir DMARD denenmeksizin anti-TNF  $\alpha$  ilaç tedavisi verilebilir (12).

AS tedavisinde anti-TNF  $\alpha$  ilaçların etkinlikleri birbirine benzer olmakla birlikte, eşlik eden gastrointestinal tutulum veya üveit gibi göz tutulumu varlığında, etkisi izlenmeyen veya daha az etkin olduğu bilinen etanerseptin yerine infliksimab ve adalimumab gibi monoklonal anti-TNF antikoru tercih edilmelidir (25-27).

AS'li hastalarda anti-TNF  $\alpha$  ilaç yanıt kriterleri; ilaç alındıktan en az 12 hafta sonra, BASDAI skorunda 2 birim düşme veya %50 değişiklik olmasıdır. Şimerik monoklonal anti-TNF antikoru olan infliksimaba yanıt vermeyen AS'li hastalar, farklı farmakolojik yapıda olan çözünür TNF reseptörü olan etanerseptin cevab verebilmektedir (28). Sonuç olarak bir ilaca yanıtızlık, farklı farmakolojik yapıya sahip diğer ilaç için yanıtızlık anlamı taşımamalıdır. Anti-TNF  $\alpha$  ilaçları ile majör klinik cevap alındıktan sonra ilaç kesilince hastaların büyük çoğunluğunda ilk 6-12 ay içinde hastalık tekrar alevlenmektedir (29). Sistematik çalışma olmamakla birlikte relaps durumunda ilacın dozu ve doz aralığı modifiye edilebilmektedir.

İnfliksimab, adalimumab ve golimumab alan hastalarda ilaca karşı antikor gelişebilmekle birlikte, anti-TNF  $\alpha$  ilaca DMARD eklenmesinin klinik yanıt oranlarının değiştirmedini, veri tabanları ise birlikte DMARD kullanılmasının ilacı kullanmaya devam etme oranların etkilemediğini göstermekte, bu nedenle AS'de anti-TNF  $\alpha$  ilaçlarla birlikte DMARD kullanım zorunluluğu bulunmamaktadır (30).

Anti-TNF  $\alpha$  ilaçların radyolojik progresyonu önlemede etkileri net olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda erken dönemde ve en az ilk 4 yıl ilaç tedavisi alıp takip edilen AS'li hastalarda radyolojik progresyonda anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (31,32). Bununla beraber, Anti-TNF  $\alpha$  ilaçlar inflamasyon bölgesinde sindezmofit oluşumunu artırmaktadır. Sonuç olarak, anti-TNF  $\alpha$

ilaçların yapısal hasarı önlemede başarısızlığı, ilaçların hastalığın geç döneminde başlanmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle anti-TNF $\alpha$  ilaçlara hastalığın erken döneminde başlanması önerilmektedir (33).

**Cerrahi:** Total kalça artroplastisi, inatçı ağrısı veya özürüllüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan artroplastisi, hastalık başlangıcı erken yaşta olan hastalarda, aksiyel ve entezal tutulumu olanlarda daha sık uygulanmaktadır (34). Spinal düzeltici osteotomi, ciddi spinal deformitesi olan hastalarda yararlı olabilmektedir. AS'li hastalarda travma olmaksızın ani boyun ve bel ağrısı gelişirse akut vertebral kırık akla gelmeli ve omurga cerrahisi uzmanı tarafından mutlaka konsülte edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:747-756.
2. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-309.
3. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:162-164.
4. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:539-553.
5. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-822.
6. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-727.
7. Burgos-Vargas R, Braun J. Inflammatory back pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:487-499.
8. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:501-512.

9. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-788.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
11. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
12. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.
13. Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. *J Rheumatol* 2010;37:835-841.
14. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1672-1675.
15. Calin R, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:801-803.
16. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondylarthritis: results from the German Spondylarthritis Inception Cohort 2012;71:1616-1622.
17. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-731.
18. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: relic or niche medication? *Arthritis Rheum* 2011;63:1472-1474.
19. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD004524.
20. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.
21. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-246.
22. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-664.
23. Gunaydın I, Pereira PL, Daikeler T, et al. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injections of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:424-428.
24. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158.
25. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-863.
26. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-929.
27. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with

- ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-345.
28. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-816.
29. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:388-392.
30. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
31. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-2654.
32. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-715.
33. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946-954.
34. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:73-81.