



maltepe university
i s t a n b u l www.maltepe.edu.tr

T.C.

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA COPEMAN
NODÜLLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. KÖNÜL ZAMANOVA

İstanbul-2020



maltepe university
i s t a n b u l www.maltepe.edu.tr

T.C.

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA COPEMAN
NODÜLLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SELİM NALBANT

DR. KÖNÜL ZAMANOVA

İstanbul-2020

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Selim Nalbant'a öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr Nihat Akbayır'a, Doç. Dr. Gürbüz Sezgin'e, Dr. Öğretim üyesi Fatih Öner Kaya'ya, Prof. Dr. Nesrin Sarıman'a, Prof. Dr. Nilüfer Ekşiduran'a, Uzm. Dr. Eşref Özer'e, Prof. Dr. İtır Yeğenağa'ya, Prof. Dr. Ender Levent'e, Dr. Öğretim üyesi Aslı Karadeniz 'e, Dr. Öğretim üyesi Sinem Akgün'e, tez çalışmamda çok katkısı olan Prof. Dr. Refik Burgut'a, Uzm Dr.Alev Günaldı'ya, ayrıca beraber çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde bana yardım eden sevgili, gönlü güzel arkadaşım Dr. Ayşegül Avcu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayattaki en büyük motivasyon kaynağım, zor anlarımda beni manevi güçlendiren ve aynı zamanda en sevdiğim öğretmenim olan annem Gülbahar Zamanova'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tüm çalışmam boyunca en büyük maddi ve manevi destekçim, sevgili eşim Ziya Gurbanov'a teşekkürlerimi ve en değerlilerim oğlum Atilla ve Turan'a sevgilerimi sunarım.

Dr.Könül Zamanova

İstanbul,2020

KISALTMALAR

BASDAİ: Bath ankylosing spondilitis diseases activity index

MR: Manyetik Rezonans

SpA : Spondiloartrit

HLA: Human leukocyte antigen

MHC: Major histocompatibility complex

AS: Ankilozan Spondilit

İL-23: İnterlökin 23

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

TNF-a: Tumor necrosis factor-alpha

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society

CRP: C-Reaktif Protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografi

BT: Bilgisayar tomografi

GİS: Gastrointestinal sistem

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

NSAİD: Non-streoid anti-inflamatuvar ilaçlar

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

Nr-ax Spa: Non-radiographic axial spondyloarthritis

BASFİ: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

PPD: Purified protein derivative

SLE: Sistemik lupus eritematozus

USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR:

TABLO-1: Ankilozan spondilitin ekstraartiküler tutulumları.

TABLO-2: Ankilozan spondilitli 55 hastada göğüs yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesinde tespit olunan akciğer anormallikleri ile hastalık süresi dağılımı

TABLO-3: . New-York kriterleri: (2009)

TABLO-4: Sakroiliitin radyografik derecelendirilmesi

TABLO-5: ASAS kriterleri

TABLO- 6: Periferik AS güncel ASAS kriterleri

TABLO-7: AS' nin tedavisinde güncel yaklaşım

TABLO- 8: AS'de tedavi şeması

TABLO-9: Aksiyel AS tedavi önerileri

TABLO-10: Çalışma grubuna ait olguların demografik ve laboratuvar bilgileri.

TABLO – 11: Çalışmaya dahil edilen olguların alt grup incelemeleri

ŞEKİLLER

ŞEKİL-I: AS'de sakroiliak eklem CT görüntüleme

ŞEKİL-II: Nodül gruplarında BASDAİ değerlerinin box plot incelenmesi

ŞEKİL-III: Nodül gruplarında CRP değerlerinin box plot incelenmesi

ŞEKİL-IV: Nodül gruplarında HLA B27 varlığının box plot incelenmesi

ŞEKİL-V: Copeman Nodüllerinin ultrasonografik görüntüleri



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| TEŞEKKÜR | 1 |
| KISALTMALAR..... | 2 |
| TABLolar:..... | 3 |
| ŞEKİLLER | 4 |
| İÇİNDEKİLER..... | 5 |
| GİRİŞ | 6 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 6 |
| 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİTİN TANIMI | 6 |
| 2.1.1. ETİYOLOJİ | 7 |
| 2.1.2. PATOGENEZ..... | 9 |
| 2.1.3. KLİNİK | 9 |
| 2.1.4. TANI | 16 |
| 2.1.5. TEDAVİ | 20 |
| 3. MATERYEL VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. ETİK KURUL | 26 |
| 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI | 26 |
| 3.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME: | 26 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 27 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA..... | 4 |
| 6. ÖZET..... | 5 |
| 7. KAYNAKÇA | 8 |

GİRİŞ

Temel ilgi alanı immunolojik sistem olan romatolojinin patofizyolojik açıdan en enteresan hastalıklarından bir tanesi “*Ankilozan Spondilit*”tir. Ankilozan spondilit temelinde hem otoimmün hem de otoinflamatuvar mekanizmaları içeren romatizmal bir hastalık olup spondiloartropati grup hastalıkların en sık olanıdır.

Hastalığın teşhis hızı mevcut bilinen tanı metodlarıyla genellikle 5-7 yıl civarındadır. Hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek için subjektif sorulara dayanan BASDAİ (Bath Ankylosing Spondilitis Diseases Activity Index) skorlaması, fiziki ölçüm metodları, inflamatuvar belirteçler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda hastalık aktivasyonunu değerlendirmede Copeman nodüllerinin belirleyici bir fiziki bulgu olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİTİN TANIMI

Spondiloartropatiler omurgayı, periferik eklemleri tutan ve eklem dışı tutulumları da olan, genetik yatkınlığın söz konusu olduğu multisistemik bir hastalık grubudur. Temel olarak 5 hastalığı içerir:

1. Ankilozan spondilit
2. Psöriatik artrit
3. Reaktif artrit
4. İnflamatuvar bağırsak hastalığına eşlik eden
5. Differansiye olmayan SpA

Bu grubun birçok ortak özelliği mevcuttur. Bu özellikler:

1. Periferik artrit
2. Daktilit
3. Entezit
4. Deri değişiklikleri
5. Sakroiliit
6. Spondilit
7. Genetik yatkınlık
8. HLA B27 pozitifliği

Bu ortak özellikler içerisinde HLA B27 pozitifliği ve entezopati temel belirleyicilerdir.

İlk defa 1970 yılında Moll ve Right isimli araştırmacılar spondiloartropati terimini kullanmışlardır. Ankilozan spondilit bu grubun en tipik ve en sık görülen hastalığıdır. Genellikle 2. ve 3. dekatlarda başlar. Ancak, hastaların %5'inde ise 45 yaşından sonra başlayabilir. Erkek/kadın oranı 3/1 dir [1] .

Görülme sıklığı her 10.000 kişi başına Avrupa'da 23,8, Asya'da 16,7, Kuzey Amerika'da 31,9, Latin Amerika'da 10,2, Afrika'da 7,4'tür [2].

2.1.1. ETİYOLOJİ

Hastalığın etiopatogenezi halen tam olarak bilinmemesine rağmen son bilgilere göre 6. kromozomun kısa kolundaki MHC'nin HLA-B27 antijeni ile güçlü ilişkisi vardır [3].

HLA B27 ankilozan spondilit hastalarının %94,3'ünde pozitif olabilir [3]. Bu ilişki ilk defa 1970 yılında ispat edilmiştir [4]. HLA B27, β 2 mikroglobulin ile hücre yıkımı sonucu oluşan peptidleri bağlayarak sitotoksik T hücrelerine sunar.

Son yıllarda DNA bazlı genotipleme yöntemleri sayesinde HLA B27'nin alt tipleri oldukça detaylı incelenmektedir. Anthony Nolan Trust'ın çalışmalarında HLA B27'nin 46 alt türü rapor edilmiştir [5].

Metaanalizler gösteriyor ki HLA B27 çok polimorfiktir. HLA B27 2704 ve B2702 risk faktörü iken, B2703, B2706, B2707, B2727, B2729 ve B2747 ise hastalıktan koruyucu olabilir [6]. HLA B27 pozitif hastalarda HLA B27 negatif olanlara nazaran daha erken hastalık başlar, üveit ve kalça tutulumu daha sık görülür [7].

Ankilozan spondilit hastalarının HLA B27 pozitif akrabalarında hastalık gelişme riski 16 kat artmaktadır [8]. HLA B27 genetik riske %20-30 katkıda bulunmaktadır [9]. Hastalığın patogenezinde son yıllarda non-HLA MHC (MİCA, TNF, TAP1, TAP2, LMP2) genlerinin rolü ispatlanmıştır [8]. Yine hastalığın etyolojisinde İL-23/İL-17 sitokin yolunun önemi büyüktür.

En az 5 gen IL-23, PTER 4, IL-12 B, CARD 9, TYK2 bu yolda AS ile ilişkilidir. [10]. Bu genler aynı zamanda İBH (inflamatuvar bağırsak hastalığı) ve psöriazisle ilişkilidir.

Ankilozan spondilit hastalarında serum IL-23, IL-17 yüksek bulunmuştur. IL-23 ile hastalığın ilişkisinin olması Kanada, İngiliz ve İspanyol toplumunda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [11]. Lakin Japon toplumunda yapılan çalışmada ise AS ile IL-23 arasında bir ilişki saptanmamıştır [12].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda AS patogenezinde bağırsak mikroflorasının önemi de vurgulanmaktadır. 1970'li yıllarda yapılan bazı araştırmalar hastalığın Klebsiella ile ilişkisi olduğunu düşündürmekteydi [13].

Yersinia, *Salmonella* ve *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin AS'nin patogenezinde tetikleyici olabileceğine dair bazı çalışmalar da mevcuttur [13].

Terminal ileal biopsi ile mikrobiota taramaları gösteriyorki, sağlıklı gruba nazaran AS hastalarında *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae* sayıca daha fazla ve *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae* ise daha azdır [13].

2.1.2. PATOGENEZ

Ankilozan spondilitin patogenezi halen tam bilinmemektedir. Elde olan bilgilere göre hastalık ilk olarak eklem kıkırdağı, ligament ve ligamentlerin kemiğe “insersio” yaptığı bölgelerde entezisler oluşturmaktadır. En erken bulgusu sakroiliit olduğu düşünülmektedir. Eklem kenarındaki kıkırdak dokusunda enflamasyon sonrası rejenerasyon ossifikasyonla, yani yeni kemik yapılarının oluşumuyla sonuçlanır. Omurgada anulus fibrozis ve intervertebral disk alanında inflamatuvar granülasyon dokusu gelişir. Sonrasında bu patofizyolojik süreç daha da ilerleyerek kemikte “sindesmofit” gelişimine neden olur. Tüm omurga boyunca olay yayıldıkça “*bambu kamışı omurga*” görünümü oluşur.

İnflame sakroiliak eklem CD4 ve CD8 T hücreleri ve makrofajlarla infiltridir. Eklemlerde TNF-a’da artmış olarak görülür. Periferik sinovit gelişiminden nötrofiller, CD 68, CD 163 eksprese eden makrofajlar ile CD4, CD 8 hücreleri sorumludur.

2.1.3. KLİNİK

Hastalık genellikle 20-30’lu yaşlarda başlar. İlk semptomları çok yüzeyseldir: sakral bölgede hafif ağrı, yavaş gelişen bir hastalık başlangıcı, birkaç saat süren fizik aktivite ile azalan sabah tutukluğudur. Birkaç ay sonra ağrı genellikle devamlı ve çift taraflı olur. Gece ağrının şiddetlenmesinden hasta uyanır ve dolaşır. İnflamatuvar bel ağrısı AS hastalarının %70-80’inde görülür.

Bu ağrıyı tanımlayan 3 farklı kriter mevcuttur.

CALIN KRİTERLERİ:

1. 40 yaş altında
2. Sinsi başlangıç
3. 3 aydan daha uzun süre bel ağrısı
4. Sabah tutukluğu
5. Egzersiz ile rahatlama

Yukarıda yazılan 5 bulgudan 4'ü varsa inflamatuvar bel ağrısı olarak kabul edilir. Bu kriterlerin sensitivitesi %90, spesifitesi %53'tür [14].

BERLİN KRİTERLERİ:

- 1.30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu
2. Egzersizle düzelme
3. Gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyanma
4. Gezici gluteal ağrının bulunması

Berlin kriterlerinin karşılanması için 4 kriterden en az 2'si gerekirken sensitivite %70 , spesifisite %81'dir [14].

Bugün için AS çalışmalarında en çok kullanılan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız ASAS kriterleridir.

ASAS KRİTERLERİ:

1. 40 yaş altında başlaması

2. Sinsi başlangıç
3. Egzersiz ile rahatlama
4. İstirahat ile rahatlamanın olmaması
5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

ASAS kriterlerinin karşılanması için 5 kriterden 4'ünün mevcut olması gerekir. Sensitivite: %80 , spesifisite: %72'dir [14].

Boyun ağrısı ve tutukluğu genellikle geç gelişir. Ancak boyun ağrısı ve tutukluğu çok belirgin ve dominant semptomdur. Spondiloartritli hastaların %40'ından fazlasında göğüs kafesinde ağrı olur. Hastaların %15'inden fazlasında ilkin semptomlar 16 yaşından önce, genellikle periferik artrit, entezit ile başlar. Sadece MR' da tespit edilebilen lakin asemptomatik olan aksiyel tutulumlu olgular az görülür.

İleri yaş grubu hastalar konstitüsyonel semptomlarla prezente olabilir. Daha spesifik fizik bulgular omurga hareketliliğinin kaybolması, ön ve yan fleksiyon, lomber ve torakal ekstansiyonda kısıtlanmadır.

Hastaların fizik muayenesinde omurga hareketliliğini değerlendirmek için bir çok ölçüm metodları mevcuttur. 'Modifiye Schober Testi' lomber fleksiyon ölçümünde kullanılır. Lumbosakral birleşimle 10 cm üstüne işaret konulur ve hastanın dizlerini kırmadan öne eğilmesi istenir. Bu 2 nokta arasındaki mesafe normal kişilerde >5 cm olmalıdır.

Sonuç <4 cm ise mobilite azalmış, fonksiyon kaybı başlamıştır. Göğüs kafesi ekspansiyonu derin nefes alma ve nefes verme zamanı erkeklerde 4. interkostal alandan, kadınlarda ise göğüs altından ölçülür. Normal ekspansiyon >5 cm olmalıdır. Lomber yana fleksiyon testinde hastanın orta parmak–yer mesafesi yana fleksiyonla <10 cm ise normaldir.

Ankilozan spondilitin en önemli özelliği entezitin olmasıdır. Entezit ligamanların kemiğe bağlandığı noktadaki tendonların iltihabı demektir. Entezit genelde alt

ekstremitelerde görülür, yapısal hasarlara, tendon yaralanmasına, entezopati oluşumuna ve fonksiyonel kayıplara neden olur [15].

Entezofit oluşumu spondiloartritlerin ve kronik entezitin gecikmiş bulgusu olarak kabul edilmektedir [16]. Hastalık seyri hafif tutukluk ve normal radyografik görüntüden tüm omurga tutulumu ve ileri ekstraartiküler tutulumuna kadar çok değişkenlik gösterebilir.

Ağrı hastalığın başında devamlı olabilir. Sonrasında aralıklı alevlenme ve sakin dönemlerle seyir eder. Tedavisiz keskin gidişli vakalarda sindesmofit oluşumuna bağlı hastalarda lomber lordoz, torasik kifoz postürü karakteristik hal alabilir. Belirgin semptomu olmayan hastalarda bile nadiren de olsa ilerlemiş omurga deformiteleri görülebilir.

Radyografik progresyonu belirleyen yüksek CRP (c-reaktif protein), ESH (eritrositlerin sedimentasyon hızı), sindesmofit mevcudiyeti ve sigaradır. Kadınlarda AS progresyonu hızı zayıftır. Gelişmemiş ülkelerde periferik artrit %50'den az görülür (özellikle gecikmiş ileri dönem vakalarda). Gelişmiş ülkelerde periferik artrit prevalansı yüksektir ve genellikle hastalığın başlangıcında olur.

Gebeliğin AS üzerine tutarlı etkisi yoktur. Hastalığın semptomları ya aynı kalır ya düzelir ya da daha kötüleşir. Omurga tutulumunun en ciddi komplikasyonu kırıktır. Bu tip omurga kırıkları en küçük travmada bile gelişebilir ve daha çok spinal kord hasarına da neden ola bilen aşağı servikal vertebralarda olur. Ankilozan spondilitte ekstrarartiküler tutulumlar da olabilir [17].

Tablo 1. Ankilozan spondilitin ekstarartiküler tutulumları

| Ekstraartiküler tutulumlar | Prevalans (%) |
|---|----------------------|
| Anterior üveit | 20–30 |
| Inflamatuvar bağırsak hastalığı | 5–10 |
| Gut benzeri histolojik seviyede inflamasyon | 50–60 |
| HRCT de akciğerde anormal değişiklikler | 52 |
| Kalp ileti bozuklukları | 3–33 |
| Aort yetmezliği | 6–10 |
| Psöriazis | 10–25 |
| Renal bozukluk | 10–35 |
| Osteoporoz | 11–18 |
| Omurga kırıkları | 10–18 |

En sık görülen anterior üveittir. Hastaların %30-%40'ında görülür [18]. Spondilit gelişiminden önce görülebilir. Ataklar genellikle unilateral olur, gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, gözyaşı artışı görülür. Diğer göze geçme ihtimali artar, 2-3 ay içinde geriler ve genellikle görmede bozukluk yapmaz. Etkin tedavi yapılamazsa gözde hipopiyon, sineşi, katarakt, glokom ile ağırlaşabilir [19].

AS hastalarının %60'dan fazlasında kolon ve ileum tutulumu olur. Genellikle asemptomatiktir. Aşkar inflamatuvar bağırsak hastalığı AS'nin %5-10'unda görülür.

AS hastalarının %10'unda psöriazis görülebilir. Psöriazisli hastaların ise % 5'inde sakroiliit ve vertebral tutulum görülebilir. Psöriazis eşlik eden AS hastalarında

periferik artritler daha fazla görülür [20]. Ayrıca psöriazis AS' ye eşlik ettiği zaman hastalığın yalnızca AS veya AS ile İBH beraberliği olduğu duruma göre daha kötü gidişli olduğu bilinmektedir [21]

Ankilozan spondilitin önemli özelliklerinden biri de osteoporozun gelişimidir. Hastaların % 59'unda osteopeni, %18'inde ise osteoporoz görülür [22] AS hastalarında osteoporozla bağlı kırıkların görülme sıklığı %10 ile %17 arası olduğu tespit edilmiştir [17]. Osteoporozun gelişme sebebi tam olarak net olmasa da buna katkıda bulunan birçok faktör belirlenmiştir: genetik eğilim, ilaçların yan etkileri, omurgada hareket kısıtlılığı, ankiloz gelişmesi, kronik inflamasyon, sessiz bağırsak tutulumu.

AS hastalarının %10-30'unda kalp tutulumu görülür. Bu hastalarda kalpte ileti bozuklukları, kalp kapak tutulumu ve kardiomyopatiye sık rastlanmaktadır.

Aort kökünde sklerozan inflamasyona bağlı aort yetmezliği gelişebilir. Bu inflamasyon interventriküler septuma yayılırsa ileti bozukluğuna sebep olur. Endokard ve miyokardın tutulumu da mümkündür. Kardiomyopatilerin oluşumu sistolik ve diastolik disfonksiyona bağlanmaktadır. AS hastalarında kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü sağlıklı popülasyona göre artmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu kardiyovasküler riskten dolayı ölüm oranının genel popülasyona göre 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [23]

Ankilozan spondilitin akciğer tutulumu da mevcuttur. Bununla ilgili Abdellah El Maghraoui'nin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir. Araştırmacılar 2 yıl boyunca topladıkları 55 AS hastasında ortaya çıkan akciğerdeki anormalliklerin HRCT ile spektrumunu belirlemişler.

Tablo 2. Ankilozan spondilitli 55 hastada göğüs yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesinde tespit olunan akciğer anormallikleri ile hastalık süresi dağılımı

| | Toplam n (%) | Hastalık süresi < 5 yıl n = 30 | Hastalık süresi ≥5 ve < 10 yıl n = 14 | Hastalık süresi ≥ 10 yıl n = 11 | p |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|-----------|
| Normal | 26 (47,2) | 11 (36,7) | 6 (42,9) | 2 (18,2) | NS |
| Amfizem | 5 (9,0) | 1 (3,3) | 1 (7,1) | 2 (18,2) | NS |
| Üst lob fibrozisi | 5 (9,2) | 1 (3,3) | 1 (7,1) | 3 (27,3) | 0,0 29 |
| Bronşektazi | 4 (7,2) | 1 (3,3) | - | 3 (27,3) | 0,0 28 |
| İnterstisyel akciğer hastalığı | 4 (7,2) | 2 (6,7) | 1 (7,1) | 1 (9,1) | NS |
| Buzlu cam | 2 (3,6) | 2 (6,7) | - | - | NS |
| Non-spesifik geçiş lezyonları | 26 (47,2) | 14 (46,7) | 5 (35,7) | 7 (63,6) | NS |
| Plevral kalınlaşma | 13 (23,6) | 8 (26,7) | 3 (21,4) | 3 (27,3) | NS |
| Parankimal bantlar | 13 (23,6) | 6 (20,0) | 3 (21,4) | 4 (36,4) | NS |
| Nodüler oluşumlar | 7 (12,7) | 3 (10,0) | 2 (14,3) | 2 (18,2) | NS |
| Parankimal mikronodüller | 7 (12,9) | 4 (13,3) | 2 (14,3) | 1 (9,1) | NS |
| Subplevral bantlar | 6 (10,9) | 1 (3,3) | 4 (28,6) | 1 (9,1) | NS |

Kauda equina sendromu, üst pulmoner lob fibrozisi nadir geç komplikasyonlardır. Prostatit sık görülür. Amiloidoz nadirdir. AS'li hastanın ölüm sebepleri omurga travması, aort yetmezliği, solunum yetmezliği, amiloidoz, nefropati veya tedavi komplikasyonu olarak GİS kanamadır.

2.1.4. TANI:

Hastalık aktivitesini ölçmek için birçok metod bulunmaktadır. Sık olarak kullanılan ölçme metodları : BASDAİ ve ASDAS' dır.

Laboratuvar değerlendirmede önemli yeri CRP (c-reaktif protein), eritrosit sedimentasyon hızı ve HLA B27 teşkil etmektedir. HLA B27 birçok etnik grupta %80-90 pozitifdir. CRP, ESH genellikle yükselir, ama bazen normal kalabilir. Hafif anemi eşlik edebilir. Akut gidişli hastalarda alkalen fosfataz , serum IgA yükselir.

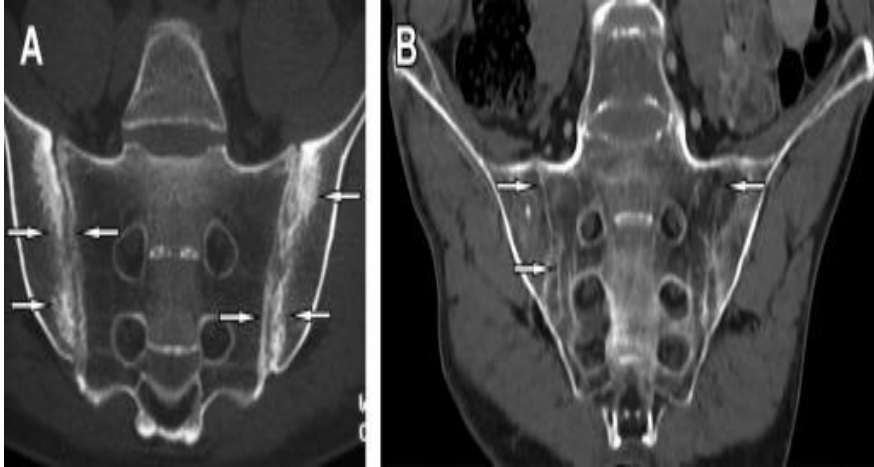
SFT de akciğer tutulumu olan hastalarda akciğerlerin vital kapasitesinin azaldığı, fonksiyonel rezidüel kapasitenin arttığı görülür.

2.1.4.1 RADYOLOJİ

AS tanısı konmasında görüntüleme metodu olarak direkt grafi, sakroiliak MR ve CT kullanılabilir. Ancak, MR ile görüntüleme diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstündür. Direkt grafideki görüntüye göre hastalık 2 gruba ayrılmaktadır: non-radyografik aksiyel SpA ve radyografik AS. Yapılan çalışmalar non-radyografik AxSpA hastalarının tahminen %10-20'sinin 2 yıl sonra, %50'sinin ise 5 yıl sonra AS'ye dönüştüğünü göstermektedir [24].

Sakroiliak eklemin CT ile görüntülenmesinde subkondral kemiğin kortikal kenarında bulanıklık, skleroz, erozyon, ankiloz gibi bulgular görülebilir. Fakat erken bulgulara dahil olan kemik ödemi MR ile görülmesine rağmen CT'de görülemez. O yüzden her zaman MR tercih edilmektedir.

Şekil-I: AS'de sakroiliak eklem CT görüntüleme



(A) Koronal kesit sakroiliak eklemlerde erozyonlar ve skleroz. (B) Koronal multiplanar kesitte bilateral sakroiliak eklem ankilozu.

Sakroiliak eklem MRG akut ve kronik omurga değişikliklerini en iyi gösterir.

Hastalığın tanısının konmasında en sık kullanılan kriterlerden biri modifiye New York Sınıflandırma Kriterleri'dir.

Tablo 3. NEW-YORK KRİTERLERİ: (2009)

| KLİNİK | RADYOGRAFİK |
|--|--|
| 3 aydan uzun süren egzersizle azalan istirahatle geçmeyen kronik bel ağrısı ve tutukluğu | Bilateral sakroiliit grade 2 ve ya tek taraflı grade 3-4 |
| Sagittal ve frontal yönlerde lomber omurganın hareketlerinde sınırlanma | |
| Sağlıklı olan yaş ve cinsiyetiyle uyumlu kişilere göre göğüs ekspansiyonunda sınırlanma | |

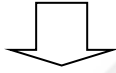
Tablo 4: Sakroiliitin radyografik derecelendirilmesi .

| SINIF | DEĞERLENDİRME |
|--------------|---|
| 0 | Normal |
| I | Şüpheli değişiklikler |
| II | Sakroiliak eklem boşluğunda değişiklik yoktur, ama eklem çevresinde minimal skleroz ve erozyonlar olabilir |
| III | Sakroiliak eklem boşluğunda belirgin derecede daralma ve ya genişleme, çevresinde skleroz, parsiyel ankiloz |
| IV | Komple ankiloz |

Tablo 5. ASAS KRİTERLERİ

| | |
|-----------------------------------|-------------------|
| SAKROİLİTİN RADYOLOJİK BULGUSU | • +>1 SpA bulgusu |
| HLA-B 27 | • +>2 SpA bulgusu |

SPONDİLOARTROPATİ BULGULARI:



| |
|------------------------|
| İnflamatuar bel ağrısı |
| Artrit |
| Entezit |
| Üveit |
| Daktilit |
| Psöriyazis |
| Crohn/ kolit |
| NSAID'lere iyi yanıt |
| SpA aile öyküsü |
| HLA B27 pozitifliği |
| CRP yüksekliği |

RADYOLOJİK BULGULAR:



| |
|--|
| SAKROİLİTİN GÖRÜNTÜLENMESİ |
| 1.MR ile SpA ile ilişkili sakroiliitin aktif inflamasyonun gösterilmesi |
| 2.MODİFİYE NEW YORK kriterlerinde belirtilen sakroiliitin kesin radyolojik bulguları |

Tüm ASAS kriterlerinin aksiyel SpA için duyarlılığı % 82,9 ve özgüllüğü % 84,4'tür.

Tablo 6. Periferik AS güncel ASAS kriterleri

| ARTRİT ve ya ENTEZİT ve ya DAKTİLİT | |
|---|---|
| + | |
| Aşağıdakilerden 1 ve daha fazlası | Aşağıdakilerden 2 ve daha fazlası |
| <ul style="list-style-type: none">• Psöriazis• İBH• HLA B27• ÜVEİT• ÖNCESİNDE ENFEKSİYON• X-Ray ve ya MR'da sakroiliit | <ul style="list-style-type: none">• Artrit• Entezit• Daktilit• İnflamatuvar bel ağrısı• SpA aile hikayesi |

2.1.5.TEDAVİ

Ankilozan spondilitte tedavide esas hedef hastanın ağrısının çözülmesi, omurgada deformitelerin, ankilozun gelişiminin önlenmesi, ekstraartiküler tutulumları en aza indirmek ve hastaların hayat kalitesini artırmaktır. Tüm hastalar fiziksel aktiviteye, egzersiz yapmaya ve sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir.

Hastalığın medikal tedavisinde steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD'ler), NSAİD olmayan analjezikler, biyolojik olmayan (geleneksel sentetik (cs) hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik (b) DMARD'lar kullanılmaktadır.

Nr-ax SpA ve r-ax SpA'lı hastalarda ilk planda NSAİD ilaçlar verilir. Düzenli yüksek doz NSAİD tedavisinin radyografik progresyonu azalttığını destekleyen

kanıtlar vardır. Wagner ve arkadaşlarının çalışmalarına göre selekoksib'i düzenli kullanan hastalarda aralıklı ihtiyaç hali kullananlara nazaran radyografik olarak hastalık regrese olabilir [25]. Fakat Sieper ve ekibinin diklofenak ile kontrollü randomize çalışmasına göre hastalık regresyonu lehine bir değişiklik görülmemiştir [26].

Bir ve ya iki NSAİD'e yanıt vermeyen aktif hastalara DMARD başlanabilir [27]. Birçok hasta DMARD başladıktan sonra NSAİD'leri kullanmayı bırakmaktadır. Lakin yapılan çalışmalar NSAİD ile DMARD kombinasyonunun hastalığı tedavi etmekte daha etkili olduğunu göstermektedir [28]. Kortikosteroidler ax-SpA tedavisinde nadiren efektif olur. Bir çalışmada gösterilmiştir ki, nispeten yüksek doz prednizolon (50 mg/gün) kullanımı tedaviye yanıtı sağlayabilmiştir. [29].

Geleneksel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARDs) olan metotreksat veya sulfasalazinin axial SpA da yararı tartışmalıdır [30]. Sulfosalazin 2-3 gr/gün periferik artritte etkilidir (Harrisons İç hastalıkları 19. Edisyon).

Bir grup ise anti-TNF- α 'dan yarar görür. İnfliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, sertolizumab sık kullanılır. TNF inhibitörü tedavisi alan %50 AS hastada ASAS değerlendirmesine göre %40 iyileşme görülmüştür [31].

TNF inhibitörleri ile tedaviye iyi yanıt için bazı prediktör faktörler vardır:

- Erkek cinsiyet
- Düşük BASFİ skoru
- HLA-B 27 pozitifliği
- Hastalığın kısa süreli olması
- Yüksek inflamatuvar markırlar
- MR değişiklikleri [32]

Tablo 7. Ankilozan spondilit tedavisinde güncel yaklaşımlar

| TEDAVİ | ETKİ MEKANİZMASI | GÜNCEL DURUM |
|-------------------------------------|----------------------------------|---|
| CT-P13 (infiximab biobenzeri) | Anti-TNF | AS için onaylanmıştır |
| SB4 (etanercept biobenzeri) | Anti-TNF | AS için onaylanmıştır |
| Secukinumab | Anti-IL-17A | AS için onaylanmıştır |
| Ixekizumab | Anti-IL-17A | AS için onaylanmıştır |
| Brodalumab | Anti-IL-17R | Güvenlik sorunları nedeniyle onaylanmamıştır. |
| Ustekinumab | Anti-IL-12/IL-23 | AS için onaylanmıştır |
| ABT-122 | Anti-IL-17A/TNF- α | Araştırma aşamasında (Faz 2) |
| COVA322 | Anti-IL-17A/TNF- α | Güvenlik sorunları nedeniyle onaylanmamıştır. |
| CBP30 | CBP/p300 bromodomain inhibisyonu | Çalışmalar devam etmektedir. |
| Sarilumab | Anti-IL-6R α | Güvenlik sorunları nedeniyle onaylanmamıştır. |
| Tofacitinib | JAK inhibitör | Araştırma aşamasında (Faz2 onaylı) |

Tablo 8. AS'de tedavi şeması

| | Axial tutulum | Periferik tutulum |
|-------------------------------|---|--|
| Birinci basamak tedavi | NSAİD | |
| | İLAÇ DIŞI TEDAVİ (EGZERSİZ) | |
| | | Lokal steroid CsDMARD(sulfosalazin) |
| İkinci basamak tedavi | DMARD: | |
| | TNF @inhibitör ve ya İL-17 inhibitör | |
| Ek tedavi | Analjezi ve Cerahi | |

Tablo 9. Aksiyel AS tedavi önerileri [33].

a) Avrupa birliği ve diğer ÷lkelerde kullanılan Avrupa tıp derneğinin onayladığı ve onay yılları ile DMARD ilaçlar

| Radyografik SpA NSAİD'e yanıt vermeyen | Non-radyografik SpA NSAİD'e yanıt vermeyen |
|--|---|
| TNF inhibitörleri | TNF inhibitörleri |
| İnfliximab 2003 Etanercept 2004 Adalimumab 2006 Golimumab 2009 Sertolizumab 2013 | Adalimumab 2012 Sertolizumab 2013 Etanercept 2014 Golimumab 2015 |
| İL-17 inhibitörleri Secukinumab 2015 | |

b) ABD de onaylanan DMARD ilaçlar onay yılları ile beraber.

| RADYOGRAFİK | NON-RADYOGRAFİK |
|---|-----------------|
| TNF inhibitörleri İnfliximab 2003 Etanercept 2004 Adalimumab 2006 Golimumab 2009 Sertolizumab 2013 | onaylanmamış |
| İL 17 inhibitörleri Sekukinumab 2015 | |

TNF inhibitörleri AS tedavisinde büyük ilerlemelere neden olsa da %20-30 hastada tedaviye yanıt az olması ya da hiç olmaması, %10-20 hastada ise yan etkilerinden dolayı sonuna kadar devam edilmemektedir [34].

Delaunay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir ki, anti-TNF'lerden biri ile tedaviye yanıt alınamazsa başka bir anti TNF'ye değiştirmek yarar sağlayabilir. AS tedavisinde en sık kullanılan ilaçların dozları aşağıda belirtilen şekildedir:

İnfliximab 3-5 mg/ kg/ iv 0.,2.,8. haftada ve her 8 haftada bir

Etanercept 50 mg/ hafta sc

Adalimumab 40 mg/ 2 haftada bir sc

Golimumab 50 -100 mg/ 4 haftada bir sc

Sertolizumab 400 mg/ 4 haftada bir sc (Harrison İç Hastalıkları,19. Edisyon)

Fakat bu ilaçların ciddi yan etkileri de gelişebilmektedir: Enfeksiyonlar, lokal cilt allerjisi, maligniteler. Hemotolojik maligniteler ise nispeten daha çok olabilir.

Anti -TNF'ler en az 2 farklı NSAİD'e yanıt vermeyen aktif (BASDAİ>4) hastalara verilmelidir. Anti -TNF başlamadan önce bakılması gereken tahliller vardır: PPD >5 mm, Quantiferon pozitif ise anti tüberküloz tedavi başlanması gerekir. Mutlak kontrendikasyonlar: malignite, premalignite, SLE hikayesi, Multipl skleroz. Göreceli kontrendikasyonlar: hamilelik, emzirme.

On iki haftadan uzun tedavi vermek için BASDAİ %50 azalmalıdır ve olumlu uzman onayı gerekir (Harrison İç Hastalıkları, 19. Edisyon).

Sekukinumab (anti İL-17), ustekinumab (anti İL-12/23) yeni çıkan ajanlar olarak hastalığın kontrol edilmesinde çok başarılı kabul edilmektedir.

2.2 COPEMAN NODÜLLERİ

Copeman nodülleri yapılan tüm çalışmalara göre episakral lipom olup torakodorsal fasyadaki bir yırtık sonucu fitiklaşmış subfasyal yağ dokusu olarak tanımlanmaktadır. Torakodorsal fasya gövdenin hem torasik, hem lomber bölgesinde uzanan erektör spina kompleksini örten zengin innervasyona sahip yoğun konnektif dokudan oluşmuş derin fasyadır.

Bir grup bel ağrısı şikayeti ve copeman nodülü olan hastalarda bu konnektif dokudan oluşan derin fasyanın USG ile görüntülemesi yapılmış, bu konnektif dokuların artmış kalınlığı ve disorganizasyonu tespit edilmiştir [35]. Genellikle Copeman nodülleri derin subkutanöz yerleşimli, lastik kıvamında, sıklıkla mobil, yuvarlak veya oval şekilli yağ nodülleridir [36]. Bu nodüller ilk kez 1937’de Ries tarafından episakroiliak lipom şeklinde tarif edilmiştir. 1944 yılında Copeman ve Ackerman bu nodülleri ilk kez lumbar fasyal yağ fıtıklaşması olarak tarif etmişlerdir. 1993’de Curtis bu nodüller için ‘Back Mouse’ terimini kullanmıştır. Bu ismi vermesini nodüllerin boyutlarının zamanla çok değişken, mobil olma özelliği ile izah etmiştir.

Klinik pratikte kullanılan ismi Copeman nodülleri olarak kalmıştır. Yapılan tüm çalışmalar Copeman nodüllerini akut ve kronik bel ağrısının önemli sebeplerinden biri olarak göstermektedir. Singewald’ın yazılarından toplumun %16’sında Copeman nodüllerinin mevcut olduğuna ve bu bireylerin de %10’unun semptomatik olduğuna dair bilgiler edinmiştir [37].

Yağ fıtıklaşması genellikle posterior iliak krestin hemen üzerinde sakrospinal kasın kenarı boyunca oluşur. Bu bölgelerde sıklıkla travma sonrası anormal gerilim sonucu ve ya fasyanın kalıtsal zayıflığı sebebiyle subfasyal yağ yastıkçıkları yüzeysel ve derin fasya arasına fıtıklaşır ve sıkışarak inflame hale gelir. Episakral lipomda ağrı mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Bunu açıklayacak birkaç fikir yürütülmektedir: 1. Yağ lobülleri fıtıklaştıktan sonra oluşan sapın strangülasyonu bel ağrısının nedeni olabilir. 2. Yağ fıtıklaşmasının esnek olmayan sert fibröz kapsül içinde genişlemesi fibröz kapsülün gerilmesine yol açarak ağrı oluşturabilir. 3. Curtis ise ağrıyı intranodüler basıncın artması ile ilişkilendirmiştir. Copeman nodülleri her iki cinste de görülebilir. Ancak, kadınlarda özellikle orta derecede obez kadınlarda yaklaşık üç kat daha sık rastlanmaktadır (Curtis P. In search of the ‘back mouse’. J Fam Pract 1993;36(6):657-9.). Nodüller tek veya çok sayıda olabilir, genellikle boyutları 1-3 cm arasında değişir, sıklıkla tek taraflıdır fakat iki taraflı yerleşimli de olabilir.

Hastalar tek taraflı olan çok şiddetli bel ağrısı tarif ederler. Bu ağrı kalça ve bacağı da yayılabilir. Tedavisinde masaj, sıcak uygulama, topikal non-steroid anti

inflatuar ilaçlar, lokal kortikosteroid ve anestezi enjeksiyonlar yer almaktadır [38].

3. MATERYEL VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışma protokolü Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Etik kurul onay tarihi:06.06.2018, protokol numarası: 2018/900/46). Çalışmaya alınan hastalara çalışma dizaynı ve amacı hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmıştır (Ek-2).

3.2.VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya 2016-2018 yılları arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğine başvuran 20-60 yaş arası 36 Ankilozan Spondilit (AS) tanılı hasta dahil edildi. Ankilozan Spondilit tanısında ASAS kriterleri kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: ASAS kriterlerini karşılayan bulgulara sahip AS tanısı konmuş ve MR' da en az tek eklemde sakroiliit saptanmış hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Pelvik bölgede inflamatuvar bir oluşum yaratabilecek sağlık sorununun olmasıdır.

3.3.KLİNİK DEĞERLENDİRME:

Çalışmaya dahil edilen AS hastalarının fizik muayenelerinde sakroiliak eklem hizasındaki subkütan nodülleri palpasyonla tespit ettikten sonra ultrason eşliğinde nodül saptanan hastalar incelendi. Fizik muayenede nodüller yuvarlak, hareketli, yarı sert ve oval olarak palpe edildi. Nodüllerin özelliği, dokusu, boyutu kaydedildi. Nodüllere ultrasonla bakıldığında genellikle tek taraflı, yuvarlak ve yağ herniasyonu şeklinde olduğunu gördük. Aynı zamanda hastaların polikliniğe başvuru anında

yapılan kan tahlillerinde sedimentasyon hızı ve CRP değerlerine bakıldı, BASDAİ skoru hesaplandı, eski bilgilerden HLA-B27 mutasyon varlığı ve sakoiliak eklem MR bilgileri kayıt edildi. Hastalık aktivasyonu değerlendirildi.

BASDAİ skoru hastanın subjektif şikayetlerine esasen 6 soruya dayanarak hesaplanır: sabah tutukluğu olup olmaması, sabah tutukluğunun süresi, inflamatuvar karakterde bel ağrısı, genel halsizlik, eklemlerde şişlik ve ağrı, vücutta dokunmakla ağrı oluşması. BASDAİ skorunun 4'ün üzerinde olması hastalık aktivasyonunu gösterir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde IBM SPSS istatistiksel analiz programının 21 versiyonu kullanılmıştır. Önce veriler ölçüt ve grafiklerle özetlenmiş, sonra da nodül olan ve nodül olmayan hastalarda BASDAİ skoru, CRP, sedimentasyon hızı değerlerinin farklı olup olmadıkları parametrik olmayan Pearson Korelasyonu grup içi karşılaştırma testi olarak kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde çapraz tablolama ile grafiklerle ve Ki-Kare testi (veya gerektiğinde yani $n < 40$ olduğunda "Fisher exact" testi) ile istatistiksel önemliliği incelenmiştir. Bu karşılaştırmalarda Pearson Korelasyon, Ki-kare veya Fisher Exact Testleri sonucu elde edilen p değerlerinin 0.05 ten büyük değerlerinde farklılık istatistiksel olarak önemsiz kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 36 olgunun %44,4'ü erkek ($n=16$), %55,6'sı kadın ($n=20$) olup, cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). Olgularımızın ortalama yaşı $42,19 \pm 7,41$ yıl olup, bu kadın grubu için $34,87 \pm 8,51$ yıl, erkek grubu için $36,2 \pm 7,9$ yıldır. Cinsiyete göre yaş dağılımında da anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). Hastalarımızın ortalama vücut kitle indeksleri $24,80 \pm 4,00$ kg/m^2 'dir. MR sonuçlarına göre olgularımızın %69,4'ünde ($n=25$) bilateral sakroiliit, %66,7'inde ($n=24$) HLA B27 pozitif olarak saptanmıştır. Olgularımızın %44,5'inde ($n=16$) Copeman nodülü

pozitif saptanmıştır. Olguların ortalama BASDAİ skoru $4,1\pm 2,3$ olup, sedimentasyon hızları $14,9\pm 13,1$ mm/saat, CRP $18,1\pm 3,3$ mg/dL olarak saptanmıştır. Hastaların 25'inde (%69,4) iki taraflı, 11'inde (%30,5) tek taraflı olarak MR'da sakroiliit saptanmıştır (Tablo-10).

Copeman nodülü olan 16 olgunun ortalama yaşı $44,4\pm 8,6$ yıl, vücut kitle indeksleri $25,65\pm 4,07$ Kg/m², sedimentasyon hızı $19,63\pm 15,76$ mm/saat, CRP $2,56\pm 4,13$ mg/dL, BASDAİ skoru $4,4\pm 1,9$ olarak saptanmıştır. Bu olguların %56,3'ünde (n=9) HLA-B27 pozitif, %43,7'inde (n=7) negatif olarak saptanmıştır (Tablo-11).

Copeman nodülü olmayan 20 olgunun ortalama yaşı $40,4\pm 5,8$ yıl, vücut kitle indeksleri $23,92\pm 3,94$ Kg/m², sedimentasyon hızı $11,25\pm 11,11$ mm/saat, CRP $1,29\pm 1,58$ mg/dL, BASDAİ skoru $3,9\pm 2,7$ olarak saptanmıştır. Bu olguların %75'inde (n=15) HLA-B27 pozitif, %25'inde (n=5) negatif olarak saptanmıştır (Tablo-11).

Çalışma grubunun Copeman nodülü pozitif olan alt grubunda yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak BASDAİ ($p=0,009$) ve CRP ($p=0,0098$) olarak anlamlı derecede korelasyon saptanırken, sedimentasyon hızı ile korelasyon saptanmamıştır ($p=0,56$) (Şekil-II ve III).

Nodül varlığı ve HLA B27 ilişkisi istatistiksel olarak önemli değildir ($p=0,203$). HLA B27 pozitiflik ve negatiflik oranları nodül pozitif ve negatif olan hastalarda benzerdir ve bir farklılık yoktur ($p=0,20$) (Şekil-IV).

Copeman nodülü olan ve olmayan grup arasında vücut kitle indeksi açısından fark bulunamamıştır ($p=0,09$).

Hastalarımızda bunun dışında istatistiksel olarak değerlendiremeyeceğimiz, ancak çalışmamız sırasında bir gözlem olarak ekleyebileceğimiz bir bulgu ise ağrısı devam eden olgularda Copeman nodülü üzerine baskı uygulandığında hastada hassasiyet olması olmuştur.

Hastalardaki bu Copeman nodülleri ultrasonografik olarak görüntülendiğinde genellikle yağ dokusu ile yaklaşık aynı sonografik özelliklere yakın ultiyanografik

özellikler göstermekte olduğu saptanmış, bunun MR görüntüleriyle karşılaştırıldığında benzer özellikleri taşıdığı görülmüştür (Şekil-V).



Tablo -10: Çalışma grubuna ait olguların demografik ve laboratuvar bilgileri.

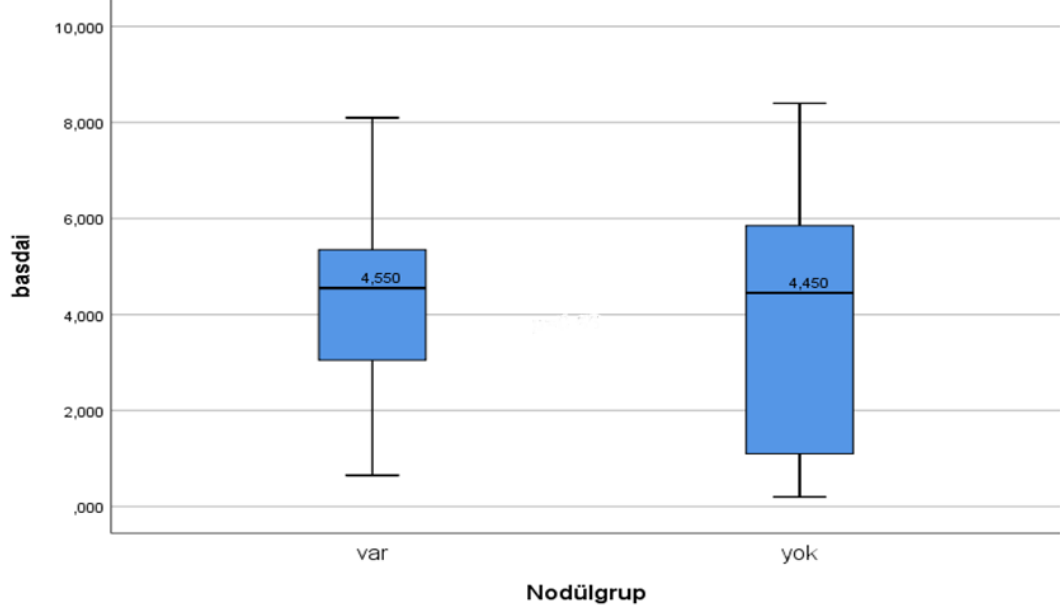
| | YAŞ (yıl) | Cinsiyet | Vücut Kitle İndeksi (VKİ) | MR Bulguları (Bilateral Sakroilit) | HLA-B27 Pozitifliği | Copeman Varlığı | BASDAİ | Sedimentasyon Hızı (mm/saat) | CRP (mg/dL) |
|---------------------|--|------------------------------|---------------------------------|--|------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------|----------------|
| n | 36 | Kadın:20 Erkek:16 | 36 | 25 / 36 | 24 / 36 | 16/36 | 36 | 36 | 36 |
| Ortalama / Yüzde | 42,19±7,41 Kadın:34,87±8,51 Erkek:36,2±7,9 | Kadın: %55,6 Erkek: %44,4 | 24,80±4,00 | %69,4 | %66,7 | %44,5 | 4,13±2,37 | 14,97±13,83 | 1,8±3,01* |

* Olgulara ait CRP değer dağılımları çok geniş bir aralıkta **Maksimum:** 13mg/dL, **Minimum:** 0,4mg/dL

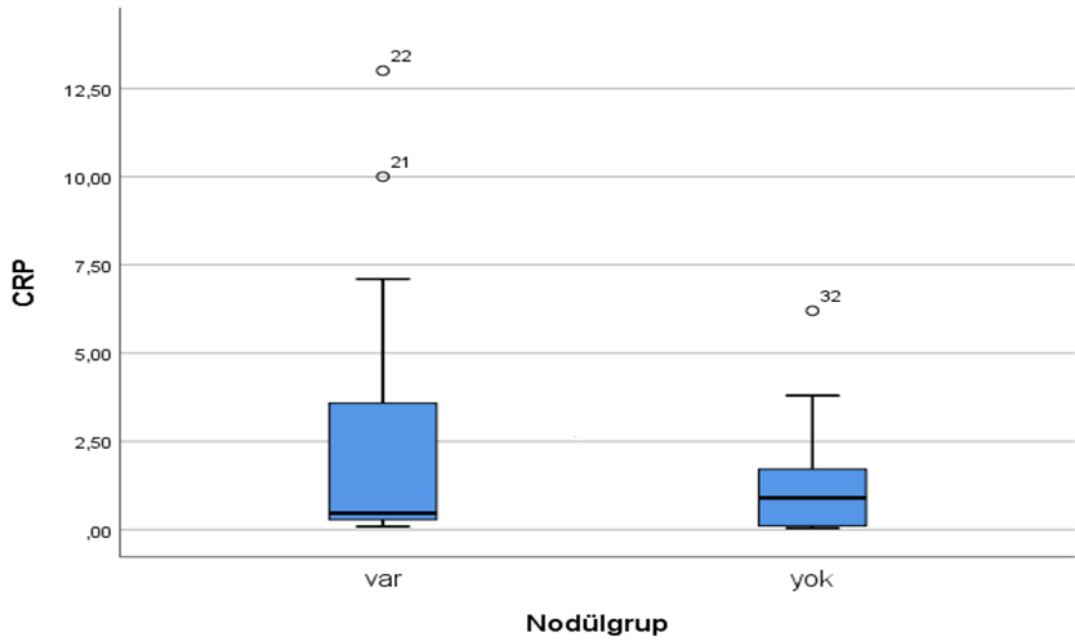
Tablo – 11: Çalışmaya dahil edilen olguların alt grup incelemeleri

| Grup Parametreleri | Copeman Nodül Varlığı | SONUÇ |
|---|------------------------------|----------------------|
| YAŞ (yıl) | Var | 44,44±8,67 |
| | Yok | 40,40±5,84 |
| Vücut Kitle İndeksi (Kg/m²) | Var | 25,65±4,07 |
| | Yok | 23,92±3,94 |
| BASDAİ | Var | 4,41±1,91 |
| | Yok | 3,91±2,71 |
| Sedimentasyon Hızı (mm/saat) | Var | 19,63±15,76 |
| | Yok | 11,25±11,11 |
| CRP (mg/dL) | Var | 2,56±4,13 |
| | Yok | 1,29±1,58 |
| HLA-B27 varlığı | Var | 9/16 (%56,3) |
| | Yok | 15/20 (%75,0) |

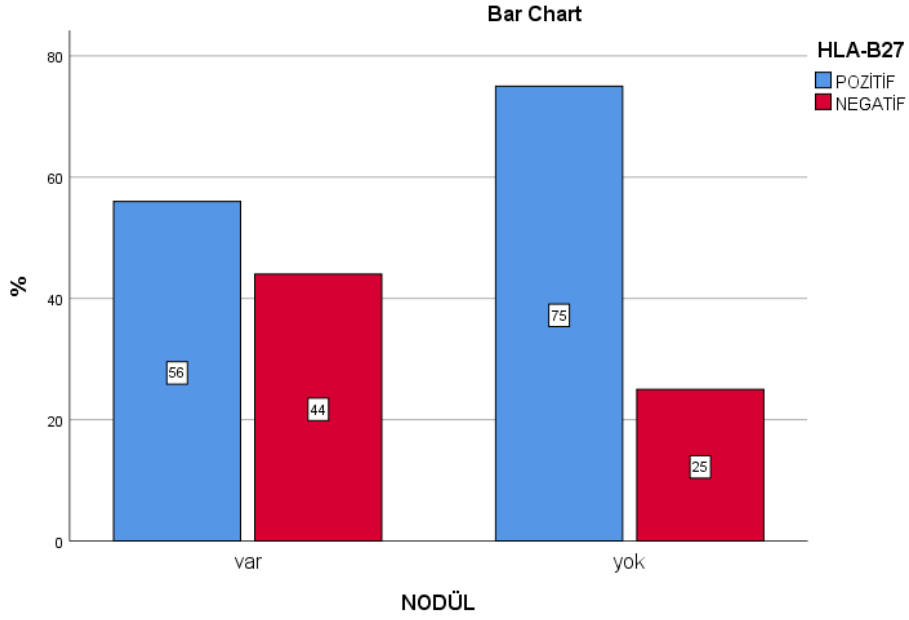
Şekil – II: Nodül gruplarında BASDAİ değerlerinin box plot incelenmesi



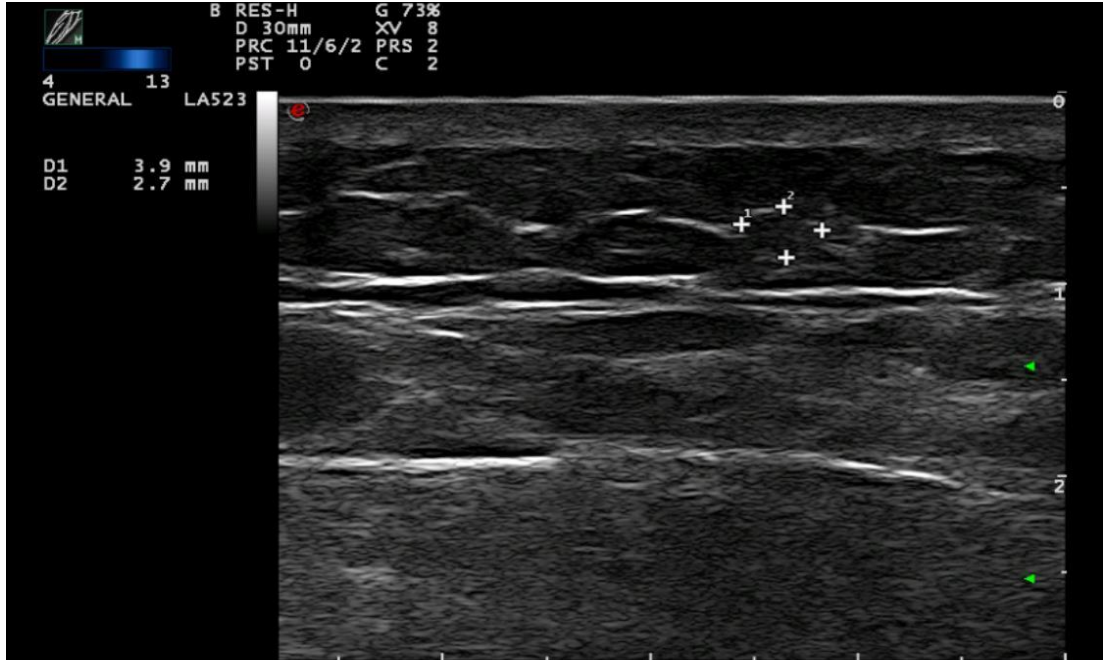
Şekil – III: Copeman nodül çalışma gruplarında CRP değerlerinin box plot incelenmesi.



Şekil – IV: Copeman nodül çalışma gruplarında HLA B27 varlığının sütun grafikte incelenmesi.



Şekil-V: Copeman Nodüllerinin ultrasonografik görünümüleri.



5. TARTIŞMA:

Ankilozan spondilit, otoimmün ile otoinflamatuvar arası romatizmal bir hastalık olup, öncelikle sakroiliak eklemleri tutar. Hastaların şikayetleri klasik olarak inflamatuvar bel ağrısı şeklindedir. Ancak hiçbir hasta tamamen inflamatuvar klinik bulgularla başvurmaz. Genellikle hastada hem mekanik ağrı hem de inflamatuvar tip bel ağrıları birlikte olmaktadır. Bu yüzden hastayı semptomatoloji seviyesinde değerlendirmekte güçlük yaratmaktadır. İşte bu çalışmamıza konu olan Copeman nodüllerinin Ankilozan Spondilitli hastalarda varlığı mekanik ve inflamatuvar mekanizmaların bu hastalarda kesişim noktası olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Ancak, mekanik olarak düşünülen omurga problemlerine ait predispozan faktör olarak obeziteyi düşünerek Copeman Nodülleri ile Vücut Kitle İndeksi karşılaştırıldığında aralarında bir ilişki bulamadık. Ancak buna karşın, sedimentasyon hızı ile Copeman nodülleri arasında bir ilişki yokken BASDAI skoru ve CRP arasında ciddi bir korelasyon saptadık.

AS'nin tanısı daha çok hastanın fizik muayenesi, subjektif şikayetleri, laboratuvar parametrelerden CRP ve sedimentasyon hızı, HLA-B27 ve MR görüntüleme sonuçlarına göre konulur.

Çalışmamızda nodülü olan hastalarda BASDAI ve CRP değerlerin yüksek saptanması nodül mevcudiyetinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisi olabileceğini düşündürmelidir. AS hastalığının tanısında kullanılan ve önemli araçlardan biri BASDAI skorlamasıdır. BASDAI poliklinikte uygulanabilecek basit ve hızlı sorgulama ile değerlendirilen anket olup, hastalığın tüm klinik şikayetlerini içermektedir. CRP ve sedimentasyon hızı ise hastalığın aktivasyonunu göstermek için kullanılan laboratuvar değerlerinden en çok kullanılan parametrelerdir.

Wagner ve arkadaşlarının İnfliximab tedavisi alan hastalarda yaptığı çalışmada CRP değeri ile BASDAI skoru arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [39].

BASDAI skoru >4 olan hastalar BASDAI skoru <4 olan hastalarla karşılaştırıldığında, BASDAI skoru >4 olanlarda CRP değeri yüksek olduğu görülmüştür.

Tam olarak nasıl oluştuğu bilinmeyen Copeman nodüllerinin bu çalışmamızda daha çok inflamasyon ile ilişkisini ortaya koyarken, ultrasonografik ve MR görüntüleriyle de bu nodüllerin daha çok bağ dokusu karakterinde olduğunu görüntülemiş olduk. Bu bulgular sonucunda yüksek sayılı olgularla yapılacak çalışmalarla Copeman Nodüllerinin AS'li hastaların doku seviyesinde inflamatuvar sürecinin takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

AMAÇ: Ankilozan spondilit halen etiyojisi tam aydınlanmayan kronik bir hastalıktır. Biz bu çalışmamızda AS tanısı konulmuş hastalarda hastalık aktivitesini takip etmeye yarayabilecek bir fizik muayene bulgusu olan Copeman nodüllerini araştırmayı amaçladık. Ankilozan spondilitin tanısı kanda CRP, ESR, hemogram, HLA B27 değerleri, radyolojik olarak sakroiliak eklem MR ve fizik muayene metodları ile konmaktadır. Bizim araştırmamızda FM'de sakroiliak eklem hizasında palpe edilen Copeman nodüllerinin hastalık aktivasyonu ile bir ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

METOD: Maltepe Üniveritesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 36 Ankilozan spondilit hastası çalışmaya dahil edildi. AS hastalarının sakroiliak eklem hizasında palpasyon ile tespit ettiğimiz subkütan Copeman nodülleri ultrasonografik olarak da değerlendirildi. Hastaların aynı zamanda subjektif şikayetlerine dayanan BASDAİ skorlarını hesapladık, kandaki CRP ve ESR değerlerine baktık, HLA B-27'sini, sakroiliak MR sonuçlarını kaydettik.

BULGULAR: Çalışmamıza 36 AS hastası dahil etdik. Hastaların %44.4'ü erkek (n=16), %55.6'sı kadın (n = 20) olup, cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların ortalama BASDAİ skoru $4,1 \pm 2,3$ olup, sedimentasyon hızları $14,9 \pm 13,1$ mm/saat, CRP $18,1 \pm 3,3$ mg/dL olarak saptanmıştır. Copeman nodülü olan 16 olgunun vücut kitle indeksleri $25,65 \pm 4,07$ Kg/m², sedimentasyon hızı $19,63 \pm 15,76$ mm/saat, CRP $2,56 \pm 4,13$ mg/dL, BASDAİ skoru $4,4 \pm 1,9$ olarak

saptanmıştır. Ultrasonda Copeman Nodüllerin yağ dokusu vasfında olduğunu gördük. Copeman nodülü olmayan 20 olgunun vücut kitle indeksleri $23,92 \pm 3,94 \text{Kg/m}^2$, sedimentasyon hızı $11.25 \pm 11.11 \text{mm/saat}$, CRP $1,29 \pm 1,58 \text{mg/dL}$, BASDAİ skoru 3.9 ± 2.7 olarak saptanmıştır. Çalışma grubunda Copeman nodülü pozitif grupta nodüllerin BASDAİ ($p=0.009$) ve CRP ($p=0.0098$) olarak anlamlı derecede korelasyon saptanırken, sedimentasyon hızı ile korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamıza alınan nodülü olan AS hastalarında BASDAİ ve CRP değerlerinin yüksek olarak saptanması Copeman nodüllerinin bir fizik muayene bulgusu olarak hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Ankilozan spondilit, Copeman nodül, BASDAİ skoru.

ABSTARCT:

OBJECTIVE: Ankylosing spondylitis is still a chronic disease whose etiology is not fully understood. In this study, we aimed to investigate Copeman nodules, which is a physical examination finding that can be used to track disease activity in patients diagnosed with AS. The diagnosis of ankylosing spondylitis is applied by the blood tests of CRP, ESR, hemogram, HLA B27, radiologically, sacroiliac joint MR and physical examination methods. In our study, we investigated Copeman nodules which palpated at the sacroiliac joint level in FM have a relationship with disease activation.

METHODS: Thirty six Ankylosing spondylitis patients who applied to Maltepe University Hospital Rheumatology outpatient clinic were included in the study. Subcutaneous Copeman nodules that we detected by palpation at the level of the sacroiliac joint of AS patients were also evaluated ultrasonographically. We also

calculated BASDAI scores based on subjective complaints of patients, looked at the CRP and ESR values in the blood, recorded the HLA B27, sacroiliac MR results.

RESULTS : We included 36 AS patients in our study. 44.4% of the patients were male (n = 16), 55.6% were female (n = 20), no significant difference was found in terms of gender. The mean BASDAI score of the cases was 4.1 ± 2.3 and sedimentation rates were 14.9 ± 13.1 mm / hour, CRP 18.1 ± 3.3 mg / dL. Body mass indexes of 16 cases with Copeman nodules was 25.65 ± 4.07 Kg / m², sedimentation rate was 19.63 ± 15.76 mm / hour, CRP was 2.56 ± 4.13 mg / dL, BASDAI score was 4.4 ± 1 . On ultrasound, we found that Copeman Nodules are of adipose tissue. Body mass indexes of 20 cases without copeman nodules were 23.92 ± 3.94 Kg / m², sedimentation rate was 11.25 ± 11.11 mm / hour, CRP 1.29 ± 1.58 mg / dL, and BASDAI score was 3.9 ± 2.7 . In the study group, while the Copeman nodule positive group was significantly correlated with BASDAI (p = 0.009) and CRP (p = 0.0098), no correlation was found with the sedimentation rate.

CONCLUSION: The high determination of BASDAI and CRP values in AS patients with nodules included in our study indicates that Copeman nodules may be associated with disease activation as a physical examination finding.

KEY WORDS: Ankylosing Spondylitis, Copeman Nodules, BASDAI Score

7.KAYNAKÇA

1. Chen, H.-H., et al., *Gender differences in ankylosing spondylitis-associated cumulative healthcare utilization: a population-based cohort study*. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2011. **66**(2): p. 251-254.
2. Dean, L.E., et al., *Global prevalence of ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(4): p. 650-7.
3. Fan, X., et al., *Screening of underlying genetic biomarkers for ankylosing spondylitis*. Mol Med Rep, 2019. **19**(6): p. 5263-5274.
4. Costantino, F., M. Breban, and H.-J. Garchon, *Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 2933-2933.
5. Brown, M.A., *Progress in spondylarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(5): p. 254.
6. Yang, T., et al., *Association of HLA-B27 genetic polymorphisms with ankylosing spondylitis susceptibility worldwide: a meta-analysis*. Mod Rheumatol, 2014. **24**(1): p. 150-61.
7. Lin, H. and Y.Z. Gong, *Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis*. Rheumatol Int, 2017. **37**(8): p. 1267-1280.
8. Costantino, F., M. Breban, and H.J. Garchon, *Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2933.
9. Chen, B., et al., *Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review)*. Mol Med Rep, 2017. **15**(4): p. 1943-1951.
10. Harrison's Romotology 2017 4 th Edition Joel D. Taurog, John D. Carter page 140-141)
11. Brown MA: Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther., 11(5):254, 2009
12. Yamazaki, K., et al., *Association analysis of genetic variants in IL23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients*. J Hum Genet, 2007. **52**(7): p. 575-83.
13. Zhang, L., et al., *The correlation between intestinal dysbiosis and the development of ankylosing spondylitis*. Microb Pathog, 2019. **132**: p. 188-192.
14. Sieper, J., 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**(6): p. 784-8.
15. Ishida, S.N., et al., *Ultrasound of entheses in ankylosing spondylitis patients: The importance of the calcaneal and quadriceps entheses for differentiating patients from healthy individuals*. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2019. **74**: p. e727-e727.
16. Hamdi, W., et al., *Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(3): p. 270-4.
17. El Maghraoui, A., *Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications*. European Journal of Internal Medicine, 2011. **22**(6): p. 554-560.
18. Rosenbaum, J.T., *Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(6): p. 999-1002.

19. El Maghraoui, A., *Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications*. Eur J Intern Med, 2011. **22**(6): p. 554-60.
20. Goupille, P., *Psoriatic arthritis*. Joint Bone Spine, 2005. **72**(6): p. 466-70.
21. Lavie, F., et al., *Prognosis and follow-up of psoriatic arthritis with peripheral joint involvement: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(5): p. 540-6.
22. El Maghraoui, A., *Osteoporosis and ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2004. **71**(4): p. 291-5.
23. Lehtinen, K., *Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1993. **52**(3): p. 174-6.
24. Poddubnyy, D. and J. Sieper, *Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment*. Curr Opin Rheumatol, 2014. **26**(4): p. 377-83.
25. Wanders, A., et al., *Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation?* Ann Rheum Dis, 2005. **64**(7): p. 988-94.
26. Sieper, J., et al., *Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS)*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(8): p. 1438-43.
27. Robinson, P.C., R. Sengupta, and S. Siebert, *Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy*. Rheumatol Ther, 2019. **6**(2): p. 165-177.
28. Sieper, J., et al., *Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 101-7.
29. Haibel, H., et al., *Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 243-6.
30. Braun, J., et al., *Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1147-53.
31. Navarro-Compan, V., et al., *Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review*. RMD Open, 2017. **3**(2): p. e000524.
32. Maneiro, J.R., et al., *Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000017.
33. Proft, F. and D. Poddubnyy, *Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018. **10**(5-6): p. 129-139.
34. Maurizio Benucci MD, Arianna Damiani MD, Francesca Bandinelli MD, Valentina Grossi MD, Maria Infantino MD,

Mariangela Manfredi MD, Francesca Li Gobbi MD, Piercarlo Sarzi-Puttini MD and Fabiola Atzeni MD PhD Ankylosing Spondylitis Treatment after First

Anti-TNF Drug Failure IMAJ 2018; 20: 119–122

35. Langevin, H.M., et al., *Ultrasound evidence of altered lumbar connective tissue structure in human subjects with chronic low back pain. BMC Musculoskelet Disord*, 2009. 10: p. 151.
36. Hatice Rana ERDEM, Barış NACIR, Zuhâl ÖZERİ, Aynur KARAGÖZ Episakral lipoma: Bel ağrısının tedavi edilebilir bir nedeni AĞRI 2013;25(2):83-86
37. Singewald, M.L., *Another cause of low back pain: lipomata in the sacroiliac region. Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1966. 77: p. 73-9.
38. Öznur ÖKEN, Mine KÖYBAŞI, IŞILI TUNÇBİLEK , Figen AYHAN, Rezan Z. YORGANCIOĞLU Bel Ağrılı Hastalarda Copeman Nodüllerinin Lomber Bölge Biyomekaniği ve Lomber Diskopati ile İlişkisi Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2010;56:18-20
39. Visvanathan, S., et al., *Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(4): p. 511-517.