



Frequency of Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis Patients

Seda Atik^{a,*}, Özlem Şahin^b

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Türkiye

*Corresponding author

Research Article

ABSTRACT

Ankylosing Spondylitis is a common chronic inflammatory rheumatological disease. It is known that neuropathic pain, as well as inflammatory pain, increases in rheumatic diseases. In our study, we aimed to investigate the presence of neuropathic pain in Ankylosing Spondylitis patients, which we frequently encounter in clinical practice. 52 Ankylosing Spondylitis patients were included in the study. HLA-B27 genetic test results, C-reactive protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate values of the study participants were recorded. LANSS pain scale was applied to all participants to determine neuropathic pain, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was applied to evaluate disease activity. The average age of the individuals participating in the study was 42.57. According to the results of the LANSS pain scale, neuropathic pain was detected in 24 (46.2%) of the individuals. According to BASDAI results, 61.5% of the patients had active disease. A statistically significant relationship was detected between active disease and neuropathic pain ($p = 0.001$). It was concluded that neuropathic pain may accompany the clinic in a large proportion of patients with Ankylosing Spondylitis. We believe that detailed questioning of neuropathic complaints in these patients and treatment if necessary will contribute positively to the patient's quality of life, and excessive anti-inflammatory treatment can be prevented by improving the disease activity parameters, some of which cannot be evaluated objectively.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Disease activity, Neuropathic pain

History

Received: 22/03/2024

Accepted: 16/04/2024

Ankilozan Spondilit Hastalarında Nöropatik Ağrı Sıklığı

Öz

Ankilozan Spondilit kronik inflamatuvar sık görülen bir romatolojik hastalıktır. Romatolojik hastalıklarda inflamatuvar ağrının yanı sıra nöropatik ağrının da arttığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda klinik pratikte sıkça karşılaştığımız Ankilozan Spondilit hastalarında nöropatik ağrı varlığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 52 Ankilozan Spondilit hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin HLA-B27 genetik test sonucu, c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı değerleri kaydedildi. Tüm katılımcılara nöropatik ağrıyı belirlemek için LANSS ağrı skalası, hastalık aktivitesini değerlendirmek için ise Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) uygulandı. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 42,57'di. LANSS ağrı skalası sonuçlarına göre bireylerin 24'ünde(%46,2) nöropatik ağrı tespit edildi. BASDAI sonuçlarına göre hastaların %61,5'i aktif hastalığa sahipti. Aktif hastalık ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı($p=0.001$). Ankilozan Spondilit hastalarında büyük oranda nöropatik ağrının kliniğe eşlik edebileceği sonucuna varıldı. Bu hastalarda nöropatik şikayetlerin ayrıntılı sorgulanmasının ve gerekirse tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesine olumlu yönde katkı yapar ve bir kısmı çok da objektif olarak değerlendirilemeyen hastalık aktivite parametrelerinde iyileşme görülerek aşırı anti-inflamatuvar tedavinin de önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Hastalık aktivitesi, Nöropatik ağrı

Süreç

Geliş: 22/03/2024

Kabul: 16/04/2024

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

^a sedaunutmus@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-7164-6592>

^b sahinftr@yahoo.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-9346-5477>

How to Cite: Atik S, Sahin O (2024) Frequency of Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis Patients, Journal of Health Sciences Institute, 9(1): 68-71

Giriş

Ankilozan Spondilit (AS) tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanan spondiloartropatilerin prototipi olan otoimmün bir hastalıktır. Aksiyel iskeletin tamamını etkileyebildiği gibi periferik eklem tutulumu, tendinit ve entezite de yol açabilir (Zardi ve ark., 2019).

Ankilozan Spondilitli (AS) hastaların çoğunluğu kronik bel ağrısı ile başvurmaktadır. AS hastalarında erken tanı için etkili yöntemler ve anti-inflamatuvar tedavi seçenekleri artmış olmasına rağmen hastaların bir kısmında yeterli ağrı kontrolü sağlanamamaktadır. Bu durum çokta objektif verilere dayanmayan hastalık aktivite skorlarında da yüksekliklere neden olmaktadır.

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki kronik bel ağrılı hastaların %16 ila 54'ünde nöropatik ağrı komponenti de mevcuttur. Nöropatik ağrı somatosensoriyal sistemi etkileyen lezyon veya hastalıklar sonucunda ortaya çıkan bir ağrı türüdür. Şimdiye kadar nöropatik ağrı romatoid artrit, osteoartit ve fibromiyaljiye çokça araştırılmıştır. AS'de bu konuda çok fazla çalışma yoktur (Kim ve ark., 2019). AS hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında nöropatik ağrı olduğu ortaya konulmuştur (Wu ve ark.,2013). Gök ve ark.'nın (2018) yaptığı bir çalışmada nöropatik ağrı hastaların büyük bir oranında tespit edilmiş ve bunun yaşam kalitesini ve hastalık aktivite skorlarını etkilediği sonucuna varılmıştır.

Nöropatik ağrıyı değerlendirmek için çeşitli anketler kullanılabilir. Nöroseptif ağrıdan ayrımını yapabilmek ve objektif bir değerlendirme yapmak için kullanılan skalaların önemi büyüktür. LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) ve Pain Detect anketleri birçok çalışmada nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılmıştır. LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan beşi ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içerir. Diğer ikisi ise allodini ve iğne duyusu testini içeren duysal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar evet-hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürür. LANSS ağrı skalasının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır. Pain Detect anketi, Almanya'da özellikle bel ağrısını değerlendirmek için geliştirilmiştir. 7 tane ağırlıklı duysal tanımlayıcı madde ve hastanın ağrısının yayılım ve zamanıyla ilgili iki maddeden oluşan, hasta temelli bir ankettir. Türkçe validasyonu Alkan ve ark. (2013) tarafından yapılmıştır. LANSS anketi Pain Detect'ten farklı olarak duysal muayene bulgularını da içermesi bakımından daha objektif sonuçlar verebilir.

Biz bu çalışmada kliniğimizde sıklıkla karşılaştığımız AS hastalarında, duysal muayene bulgularını da içeren LANSS anketi ile nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi ve nöropatik ağrının hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Yöntem

Çalışma için yerel etik kuruldan 2019-09/02 sayılı kararla onay alındı. Çalışma protokolü helsinki bildirgesine uygun olarak hazırlandı. Çalışmaya katılan kişilere gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu çalışmada Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına bağlı Romatoloji Bilim Dalına başvuran 1984 Modifiye New York Kriterleri (Linden S Van Der ve ark., 1984) ve ASAS-2010 (Rudwaleit ve ark., 2009) kriterlerine göre AS tanısı almış 83 hasta değerlendirildi. Diabetes Mellitus, hipotiroidi, amiloidoz, alkol alımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, hamilelik, kalıtsal nörolojik hastalık, vitamin B12 eksikliği, fibromiyalji ve radiküler ağrı dışlama kriteri olarak belirlendi. Dışlama kriterleri sonrasında 52 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaç, c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve çalışılmışsa HLA-B27 genetik sonucu kaydedildi.

AS hasta grubunun hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanıldı. BASDAI yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin beş majör semptomuyla ilişkili altı sorudan oluşan bir indekstir. Hastalardan, birden ona kadar ayrılmış birer santimetrelik aralıklardan oluşan görsel analog skalayı kullanarak sorulara yanıt vermesi istenir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Sabah tutukluğu

üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer soruların skorlarıyla toplanır. BASDAI skoru, toplam değer 0-10'luk bir değere dönüştürülmesiyle elde edilir (Zochling, 2011). Dördün altı inaktif hastalık, dört ve üzeri aktif hastalık olarak kabul edilir.

Bu çalışmada nöropatik ağrı varlığı LANSS ağrı skalası ile değerlendirildi. LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan beşi ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içerir. Diğer ikisi ise allodini ve iğne duyusu testini içeren duysal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar evet-hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürür.

İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan nicel veriler için grup sayısına göre bağımsız gruplarda student's t testi yapıldı. Normal dağılıma uygun olmayan nicel veriler için grup sayısına göre Mann-Whitney U kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Nitel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi uygulandı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min-max) olarak verildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya 52 AS hastası katıldı. Hastaların 29'u (%55,8) kadın, 23'ü (%44,2) erkekti. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 42,57'di. Hastaların klinik ve demografik verileri çizelge 1'de özetlenmiştir.

Çizelge 1. AS hastalarının klinik ve demografik verileri

Table 1. Clinical and demographic data of AS patients

Yaş, ortalama (SD)	42,57 (11,14)
Cinsiyet, Kadın, n (%)	29 (%55,8)
Tanı süresi, yıl, ortanca (min-max)	5(1-39)
İlaç kullanımı	
SOAii	6(%11,5)
csDMARD	7(%13,5)
bDMARD	39(%75)
CRP, ortanca (min-max)	3,39(0,37-31)
ESH, ortanca (min-max)	11(2-33)
HLA B27, pozitif, n(%)	33(%63,5)
BASDAI, ortanca (min-max)	5,1(0,2-10)
LANSS ağrı skalası, ortanca (min-max)	10,5(0-21)

SOAii: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, csDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaç, bDMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici ilaç, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

LANSS ağrı skalasına göre 12 puan ve üzerinde alan 24 hasta (%46,2) nöropatik ağrıya sahip olarak bulundu. BASDAI sonuçlarına göre 32 hasta (%61,5) 4 ve üzeri puan aldığı için aktif olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, aktif hastalığa sahip olan bireylerde, LANSS ağrı skalası ile tespit edilen nöropatik ağrı

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan gruplar arasında hastalık süresi, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 2).

Çizelge 2. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan gruplar arasında hastalık süresi, CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırılması
Table 2. Comparison of disease duration, CRP and ESR values between groups with and without neuropathic pain

	LANSS Ağrı Skalası		p
	Nöropatik Ağrı Yok (n=28)	Nöropatik Ağrı Var (n=24)	
Hastalık süresi, ortalama (min-max)	6,5 (1-39)	4,5 (1-20)	0,193
CRP,ortalama (min-max)	4,02 (0,37-22,7)	3,06 (0,56-31)	0,304
ESH,ortalama (min-max)	10,5 (2-33)	11 (3-24)	0,927

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Bu çalışmada AS hastalarında nöropatik ağrı varlığı LANSS ağrı skalası ile değerlendirilmiş ve hastaların %46,2'inde nöropatik ağrı olduğu saptanmıştır. Aktif hastalık ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Romatoloji hastalarında inflamasyon ağrısının oluşmasında anahtar rol oynamaktadır. Ancak inflamasyonun baskılanmasına rağmen inatçı ağrıların devam ettiğini gösteren, dolayısı ile ağrı algılanmasında başka faktörlerin de rolü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (Lee ve ark.,2011). Son zamanlarda AS hastalarında da nöropatik ağrı komponenti üzerinde durulan çalışmalar yapılmıştır. (Wu ve ark., 2013, Garip ve ark., 2015; Mesci ve ark., 2015; Choi ve ark., 2018; Geler ve ark., 2018; Gök ve ark., 2018).

Çalışmamızda LANSS ağrı skalası sonuçlarına göre hastaların %46,2'inde nöropatik ağrı olduğunu tespit ettik. Garip ve ark'nın(2015) çalışmasında AS hastalarının %28'inde, Mesci ve ark.(2015) AS hastalarının %30'unda, Geler ve ark(2018) ise hasta grubunun %14'ünde nöropatik ağrı tespit etmiştir. Bu çalışmalarda nöropatik ağrıyı değerlendirmek için bizim çalışmamızdan farklı olarak Pain Detect anketi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda LANSS anketi kullanmamızın amacı, değerlendirmede objektif bulgu niteliğinde olan hekim tarafından yapılan duyu muayenesi değerlendirmesinin de bu ankette yer almasıdır. Wu ve ark (2013) AS hastalarının %64,7'inde nöropatik ağrı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalar arasındaki farklılığın diğer çalışmalarda 19 ve üzeri puan alan hastaların nöropatik ağrılı kabul edilmesine rağmen Wu ve ark'nın (2013) çalışmasında 13-19 arası puan alan, nöropatik ağrı olabilir ancak belirsiz olarak tanımlanan, grubu da içine almasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Ayrıca diğer üç çalışmada yer alan hastaların, Wu ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışma ve bizim çalışmamıza katılan bireylere göre daha düşük BASDAI değerlerine (BASDAI<4) sahip olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonucunda BASDAI'e göre aktif hastalık ile nöropatik ağrı arasında ilişki saptanması bu görüşü destekler niteliktedir.

Ankilozan Spondilit hastalığının başlangıcında inflamatuvar süreçlere bağlı olarak nosiseptif ağrı meydana gelse de hastalığın kronikleşmesi ile beraber periferik ve santral sensitizasyon mekanizmaları aracılığı ile nöropatik ağrı komponenti de nosiseptif ağrıya eşlik edebilmektedir. İnflamatuvar kaskatta yer alan sitokinler kronik ağrı ve santral sensitizasyonun sürdürülmesinde rol oynayabilirler (Clauw ve Witter, 2009). İnflamasyona bağlı sinovyumda prostaglandin ve bradikinin seviyesinde artış ve myelinsiz C liflerinin uyarılması ile ağrı meydana gelir (Schaible ve ark., 2002). Bu sonuçlardan da yola çıkarak AS hastalarında nöropatik ağrının ortaya çıkması beklenmedik bir sonuç değildir.

Bizde çalışmamızda inflamatuvar hastalıklarda çok sık karşılaşılan ancak, AS hastalarında çok fazla çalışmaya rastlamadığımız nöropatik ağrı varlığı üzerinde durduk. AS hastalarında yüksek oranda nöropatik ağrı bulunduğunu ve aktif hastalık ile nöropatik ağrının ilişkili olduğunu tespit ettik. Ancak daha fazla hasta sayısı ile, prospektif olarak yapılan, gerekirse tedavi verilip yanıtın gözlenebildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç

Sonuç olarak nöropatik ağrının AS'li hasta değerlendirmesinde her zaman akılda tutulması gereken bir komponent olduğunu vurgulamak gereklidir. Nöropatik ağrı varlığı hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. AS hastalarında nöropatik ağrı takibi ve tedavisi ile yaşam kalitesi ve fonksiyonellik artırılabilir. Hastalık aktivitesi parametrelerindeki iyileşme ile aşırı anti-inflamatuvar tedavinin de önüne geçilebilir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Araştırmaya fon desteği sağlayan kuruluş yoktur.

Kaynaklar

- Alkan, H., Ardic, F., Erdogan, C., Sahin, F., Sarsan, A., & Findikoglu, G. (2013). Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Medicine*, 14(12), 1933-1943. <https://doi.org/10.1111/pme.12222>
- Choi, J. H., Lee, S. H., Kim, H. R., & Lee, K. A. (2018). Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 37(11), 3077-3086. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4125-z>
- Clauw, D. J., & Witter, J. (2009). Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis and rheumatism*, 60(2), 321-324. <https://doi.org/10.1002/art.24326>
- Garip, Y., Filiz, E. S. E. R., KILIÇARSLAN, A., & Bodur, H. (2015). Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: association with disease activity, functional status and quality of life. *Archives of Rheumatology*, 30(3), 231-237. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2015.5295>
- Geler-Külcü, D., Batıbay, S., Öztürk, G., & Mesci, N. (2018). The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Turkish journal of medical sciences*, 48(2), 257-265. <https://doi.org/10.3906/sag-1707-147>
- Gok, K., Cengiz, G., Erol, K., & Ozgocmen, S. (2018). Neuropathic Pain Component in Axial Spondyloarthritis and the Influence on Disease Burden. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 24(6), 324-327. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000711>
- Kim, T. W., Son, S. M., & Lee, J. S. (2020). Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Neuropathischer Schmerz bei ankylosierender Spondylitis – eine Metaanalyse. Zeitschrift für Rheumatologie*, 79(1), 95-102. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0654-3>
- Lee, Y. C., Nassikas, N. J., & Clauw, D. J. (2011). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 13(2), 211. <https://doi.org/10.1186/ar3306>
- Mesci, E., Mesci, N., Madenci, E., & Kadioğlu, A. İ. (2015). Ankilozan spondilitli hastalarda nöropatik ağrı. *Boğaziçi Tıp Dergisi*.
- Rudwaleit, M., Haibel, H., Baraliakos, X., Listing, J., Märker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J., & Sieper, J. (2009). The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism*, 60(3), 717-727. <https://doi.org/10.1002/art.24483>
- Schaible, H. G., Ebersberger, A., & Von Banchet, G. S. (2002). Mechanisms of pain in arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966, 343-354. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x>
- van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*, 27(4), 361-368. <https://doi.org/10.1002/art.1780270401>
- Wu, Q., Inman, R. D., & Davis, K. D. (2013). Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis and rheumatism*, 65(6), 1494-1503. <https://doi.org/10.1002/art.37920>
- Yucel, A., Senocak, M., Kocasoy Orhan, E., Cimen, A., & Ertas, M. (2004). Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *The journal of pain*, 5(8), 427-432. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.07.001>
- Zardi, E. M., Pipita, M. E., Giorgi, C., Afeltra, A., Maffulli, N., & Franceschi, F. (2019). Strain Ultrasound Elastography in the Achilles Tendon of Ankylosing Spondylitis Patients Treated With Anti-TNF- α : A Preliminary Study. *In vivo (Athens, Greece)*, 33(5), 1635-1640. <https://doi.org/10.21873/invivo.11648>
- Zochling, J. (2011). Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL), bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), bath ankylosing spondylitis global score (BAS-G), bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), Dougados functional index (DFI), and health assessment questionnaire for the spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis care & research*, 63(S11), S47-S58. <https://doi.org/10.1002/acr.20575>