

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ DOÇ DR BÜLENT SÖZMEN



**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ**

**DR. ESİN ÇEVİK  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
UZM. DR. MUSTAFA ÖZMEN**

**İZMİR - 2010**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ DOÇ DR BÜLENT SÖZMEN



**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ**

**DR. ESİN ÇEVİK  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
UZM. DR. MUSTAFA ÖZMEN**

**İZMİR - 2010**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Klinik Özellikler	6
2.1.5. Laboratuvar	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Tedavi	11
2.1.8. Ankilozan Spondilitte Klinik Değerlendirme ve İzleminde Kullanılan Ölçütler	14
2.2. AKUT FAZ REAKTANLARI	15
2.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	15
2.2.2. C Reaktif Protein	16
2.3. PROKALSİTONİN	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	28
6. ÖZET	37
7. SUMMARY	39
8. KAYNAKLAR	41
9. EKLER	47

## ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Bölümünde 2004 yılında başlamış olduğum uzmanlık eğitimim süresince ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, klinik şefim sayın Doç. Dr. Bülent Sözmen'e ve klinik şef yardımcımız sayın Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a;

Bu çalışmada değerli fikirleriyle bana yol gösteren, teşvik ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Mustafa Özmen'e;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve değerli uzman hekimlere;

Hem uzmanlık sınavına hem de tez yazımı sırasında bana dostluğu ile destek olmuş sevgili arkadaşlarım Ayşeğül Yıldırım, Şerife Medeni ve Utku Oflazoğlun'a;

Çalışmamın başlangıç aşamasından son noktayı koyduğum ana kadar bana sonsuz destek veren eşim Çetin Çevik'e, sevgili anneme ve babama ayrıca biran önce uzman olmamı bekleyen tatlı oğlum Tuna Çevik'e teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS-28	: Hastalık Aktivite İndeksi (Disease Activity Score- 28)
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	: İnsan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen)
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
RA	: Romatoid artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematoz
SpA	: Spondilartrit
SSZ	: Sulfasalazin
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
VAS	: Görsel Analog Ölçeği (Visual Analog Score)

## TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Ankilozan spondilit modifiye New-York tanı kriterleri (1984).

Tablo 2: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI).

Tablo 3: Demografik özellikler tablosu.

Tablo 4: Anti-TNF alan veya almayan gruptaki aktif veya remisyonadaki hasta sayılarının karşılaştırması.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun ESH;CRP,ortalama lökosit sayısı açısından karşılaştırması.

Tablo 6: Aktif veya remisyonda olan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 7: Anti TNF alan ve almayanların sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 8: BASDAI,BASFI,BASMI'nin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 9: Korelasyonların değerlendirilmesi.

Tablo 10: CRP ve ESH düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 11: Romatolojik hastalıklarda prokalsitonin ile yapılmış çalışmaların karşılaştırılması.

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri tutan, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, sistemik, kronik, inflamatuvar ve romatizmal bir hastalıktır. Spondilartritlerin prototipidir (17,23).

AS multifaktöriyel bir hastalık olup genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörlerin, enfeksiyon ve immünolojik bozuklukların etkisiyle ortaya çıkar. Yatkınlık için tanımlanan, ilk ve üzerinde en çok durulan gen insan lökosit antijeni B27 'dir (*Human Leukocyte Antigen*, HLA). *Campylobacter*, klamidy, salmonella ve shigella gibi pek çok gastrointestinal ve genitoüriner patojen sorumlu tutulmuş ve araştırılmıştır. AS'te görülen inflamatuvar lezyonlarda hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın elemanları yer alır. Sakroiliak eklemden tümör nekroz faktör-alfa'nın (TNF-alfa) fazla ekspresyonunun tespit edilmesi ve TNF inhibitörleri ile tedavide elde edilen devrim niteliğindeki sonuçlar patogeneze TNF-alfa'nın önemli rolü olduğunu göstermiştir (2,3,4).

İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda, hastalığın kendisi ve kullanılan immünsüpresif ilaçlar enfeksiyona yatkınlığı artırır. Genellikle ortak klinik (ateş, halsizlik, döküntü, öksürük, akciğerde yeni infiltrasyonlar gibi) ve laboratuvar özellikleri (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve lökosit sayısında artış) enfeksiyon ile hastalık alevlenmesi arasında ayırıcı tanı yapmayı zorlaştırmaktadır. Oysa tedavi yaklaşımları tamamen farklı olduğu için hızlı ve doğru ayırıcı tanı yapmak oldukça önemlidir. Patofizyolojisini daha iyi bilmemize, yeni antibiyotiklerin gelişimine ve yoğun bakımdaki gelişmelere rağmen sepsise bağlı mortalite, hala yüksektir. Ayrıca yeni monoartrit gelişen bir inflamatuvar romatizma hastasında, bunun septik artrit olmadığını söylemek her zaman kolay olmamaktadır (17,22,23,66,112).

Prokalsitonin, moleküler ağırlığı yaklaşık 14,5 kDa olan ve 116 aminoasit içeren bir polipeptittir. Normal koşullarda tiroid bezi C hücrelerinde üretilen kalsitoninin öncül proteinidir. Enfeksiyonda kanda kalsitonin düzeylerinde artış olmaksızın yüksek bulunur. Tiroidektomili olgularda ciddi inflamatuvar durumlarda prokalsitonin düzeylerinde artış olması, inflamasyona yanıt olarak tiroid bezi dışında üretildiğini göstermektedir ve bu üretim yeri tam olarak bilinmemektedir (67).

Prokalsitoninin serum düzeyleri, özellikle sistemik bakteriyel enfeksiyonda, sepsiste ve fungal enfeksiyonda artmaktadır (68,69).

Prokalsitonin yapımında çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler belirgin uyarıcı etki yapmaktadır. Prokalsitonin üretimini uyaran en güçlü etken sırasıyla endotoksin ve TNF-alfa'dır (6,7).

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda prokalsitoninin; romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, dev hücreli arterit, ANCA-ilişkili vaskülit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivasyonuna bağlı olarak artmadığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarla beraber sistemik bakteriyel enfeksiyon veya septik artrit varlığında prokalsitonin artmaktadır (70,71,72,73,74).

TNF-alfa'nın patogenezinde önemli rol oynadığı AS'te prokalsitonin düzeylerinin artması beklenebilir fakat bu konuda literatürde bilgi yoktur.

Bu çalışmada AS'li hastalarda serum prokalsitonin düzeylerini ölçmek ve hastalık aktivitesi ile olası ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

#### 2.1.1. TANIM

Ankilozan spondilit (AS) öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, spondilartrit (SpA) grubu hastalıkların prototipini oluşturan kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Omuz, kalça ve nadiren periferik eklemler tutulabilir.

İlk kez 1691'de Dr. Bernard Connor bildirmiştir. 1930'larda Krebs, Scott ve Forrestier sakroiliiti radyolojik olarak tanımlamışlardır. 1970'lerde AS ve ilgili diğer hastalıkların romatoid artrit (RA) farklı bir grup hastalık olduğu kabul edilmiştir. 1976'da Wright ve Moll seronegatif spondilartrit görüşünü ortaya koymuşlardır. Günümüzde halen 1984 yılında modifiye edilen New York sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1; sayfa 11).

#### 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Prevalansı genel olarak %0.1-0.2 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de AS prevalansı % 0.14 olarak bildirilmiştir (16).

Kadın: erkek oranı 1:3'tür (17). Kadınlarda periferik eklem tutulumu daha sık, spinal ankiloz daha nadirdir (18). Başlangıç yaşı adolesandan 35 yaşa kadar değişir, 28 yaşta pik yapar.

Hastalığın etiyojisi bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. İnsan lökosit antijeni (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) Sınıf-I geni olan HLA-B27 ile kuvvetli ilişkisi vardır. AS hastalarının % 50-90'ında HLA-B27 pozitifdir ve bu oran en yüksek beyaz ırkta görülmektedir. Normal bireylerde HLA-B27 frekansı % 8-14'dür. AS'li hastaların %20'sinde pozitif aile öyküsü vardır. HLA-B27 pozitif AS'li hastanın HLA-B27 pozitif yakını için, AS gelişme riski %20'dir ve HLA-27 negatif yakınlarına bir risk eklemes (1).

### 2.1.3. PATOGENEZ

AS multifaktöriyel bir hastalık olup genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörlerin, enfeksiyon ve immünolojik bozuklukların etkisiyle ortaya çıkar. Bu farklı faktörler arasındaki bağ hala bilinmemektedir.

#### 1-Genetik yatkınlık

Spondilartritte hastalığa yatkınlık için tanımlanan ilk genetik faktör doku antijeni HLA-B27'dir. 1973'te Brewerton ve Schlosstein HLA-B27 ile AS ilişkisini bildirmişlerdir. 1990'larda B27-transgenik ratlarda yapılan çalışmalarda B27'nin doğrudan hastalık yatkınlığında yer aldığı doğrulanmıştır. Fakat hala B27'nin hastalık patofizyolojisindeki kesin rolü bilinmemektedir. HLA-B27 ağır zincirleri, beta2-mikroglobulin hafif zinciri (HLA-B27 yanlış kıvrılma olarak da bilinir) içermeyen homodimerler oluşturabilir. Bu homodimerler proinflamatuvar yanıtı yönlendirebilir veya yanıtı hedef olabilir (17-19).

Hasta olanların akrabalarında AS gelişme riski normal popülasyona göre %20-40 artmıştır. Fakat B27 hastalığa yatkınlığın hepsinden sorumlu değildir ve ilave genetik faktörler gibi diğer ailesel faktörlerin de olduğunu gösterir. Normal popülasyonda B27 taşıyıcılarda AS gelişme riski %1.3 iken birinci derece akrabasında hastalık olan B27 pozitif hastalarda bu risk 20 kat artmıştır (17,18,19).

HLA-B27 'nin bir çok genotipik alt grubu spondiloartropatilerle ilişkilidir. En kuvvetli bağlantıyı HLA-B2705 gösterir. Klebsiella pneumonia bakterisinin nitrogenaz geni ile bir çok alt grubun özellikle de HLA-B2705'in aminoasit benzerlikleri mevcuttur. Bu enterik bakteri ile AS 'in ortaya çıkışı arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu henüz ispatlanmış değildir. HLA-B27 açısından homozigot olan bireylerde, heterozigotlara göre AS gelişme riski çok daha fazladır (54,55).

Interlökin-1 (IL-1) gen lokusu önemli derecede, CYP 2D6 geni ise daha az olmak üzere AS gelişiminde ilişkilidirler (56,57).

ARTS1 de AS ile ilişkili bir genidir. Bu gen endoplazmik retikulum endopeptidazlarını kodlar. Endopeptidazların görevi ise IL-6, TNF-alfa ve IL-1 'in reseptörlerini hücre yüzeyinden ayırmaktır. Bu durum MHC sınıf-1 moleküllerinin antijen sunumu için önemlidir (58-60).

IL23R geni de IL-23 için reseptör kodlayan bir gendir. IL- 23 de AS patogenezinde rol oynar. IL-23 T-helper17 CD-4 hücrelerinin yaşam sürelerini uzun olmasını destekler. T-helper17 ise inflamasyon sırasında IL-17, IL-6 ve TNF-alfa gibi bir çok sitokin üretir ve nötrofiller gibi diğer inflamatuvar hücreleri toplanmasına sebep olur (58-64).

## **2- Enfeksiyon**

Campylobacter, klamidy, salmonella ve shigella gibi pek çok gastrointestinal ve genitoüriner patojenler insanlarda HLA-B27 ilişkili reaktif artrit tetiklenmesinde önemli rol alırlar.

Bu organizmaların DNA'sı PCR ile sinovyal hücre ve sıvı örneklerinde bulunmuştur. Salmonella, yersinia ve shigella lipopolisakkaridleri de reaktif artritli hastaların eklemlerinde bulunmuştur. Eklemlerde bakteriyel ürünlerin bulunması barsak enfeksiyonu ile eklem inflamasyonu arasında potansiyel bir bağı işaret eder (118).

## **3- İnflamasyon**

AS'te inflamasyonun en sık görüldüğü yerler sakroiliak eklemler, entezisler, intervertebral diske yakın vertebral cisimler, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal kanal ve gözdür. Histopatoloji hakkında bilgi sınırlıdır. Erken sakroiliitte miksoid görünümlü kemik iliği ile beraber sinovit ve takip eden pannus oluşumu ve granülasyon dokusu görülür.

T hücreleri (CD4>CD8) ve CD68+ makrofajlara, proliferasyon gösteren fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik eder. TNFalfa ve TGFbeta'nın mRNA'sının ekspresyonu artmıştır. Hasarlanmış kemik uzaklaştırılır ve endokondral kemikleşme kemik ankilozu ile sonuçlanır (118).

Periferik sinovit, adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin artmış ekspresyonu ile birlikte artmış vaskülarite ve endotel hücre aktivasyonu gibi diğer inflamatuvar artritlerin özelliklerini gösterir. İnfiltrate eden hücreler aktive T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, B hücreleri ve CD68+ makrofajlardan oluşur. Bazı olgularda daha fazla vaskülarite, daha fazla CD4+ T hücre ve CD20+ B hücre infiltrasyonu ve daha az lenfoid agregatı gibi farklılıklar vardır. Toplam CD68+ makrofaj sayısı spondilartritlerde benzer veya hafif düşük görünürken, CD163 eksprese eden makrofajların arttığı bildirilmiştir. CD163 hemoglobin çöpçü reseptörüdür ve Th1 yanıtını organize edebilen daha fazla proinflamatuvar TNFalfa ve daha az IL10 üreten bir hücre popülasyonunu tanımladığı düşünülmektedir. Spondilartritli

hastaların sinovyal makrofajlarında daha düşük MARCO çöpçü reseptörü ekspresyonu da bildirilmiştir (118).

Spondilartritlerin özelliği olan entezit, altta yatan kemik iliğinin infiltrasyonu ile hiperosteoklastik, inflamatuvar, eroziv lezyonları içerir. Erken entezitte (hastalık süresi 1 ay-1 yıl) CD68+ makrofaj egemenliği varken yerleşmiş hastalığı olan hastaların lezyonlarında CD8+ ve CD4+ T hücrelerini içeren lenfositler artmıştır.

Bu çalışmalar spondilartritli hastaların inflamatuvar lezyonlarında hem doğal hem de kazanılmış immun yanıtın varlığını göstermektedir. Spondilartrit ve diğer inflamatuvar artritler arasında farklılıklar olmakla beraber, benzerlikler de fazladır. Hastalığın erken döneminde patogenezde makrofajlar önemli rol oynarlar, fakat aynı zamanda T hücreleri de olaya katılmaktadır. Sakroiliak eklemden TNF alfa'nın fazla eksprese edildiğinin bulunması, TNF $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı için güçlü bir gerekçe oluşturmuştur. Tedavi sonuçları da oldukça etkileyicidir. Fakat inflamasyon ve kemik oluşumunun aksiyel iskelete spesifik olmasının sebebi gibi önemli sorular hala yanıt beklemektedir (65,118).

#### **2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

İlk semptom sıklıkla kronik bel ağrısı (%75) ve tutukluktur (20,21). Sinsi ve yavaş başlangıçlı künt karakterli ağrı bir veya iki kalçada, gluteal bölgede olabilir. Posterior uyluğa yayılabilir ve siyatalji ve kalça patolojisi ile karışabilir. İnflamatuvar bel ağrısının karakteristik özelliği ağrı ve tutukluğun sabah belirgin olması ve istirahat ile artması (jel fenomeni), egzersiz ile azalmasıdır. Sabah tutukluğu 3 saate kadar uzayabilir. 40 yaş altında bir hastada bu bulgular AS düşündürür (18,22,23). Bel hareketlerindeki tutukluk başlangıçta adale spazmına bağlıdır. Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu göğüs ağrısına neden olur ve atipik anjina ile karışabilir. Kemik mineral dansitesinde azalma olabilir. Hastaların bir kısmında bambu omurga gelişir. Füzyon olan omurgada kırıklar olabilir. Spontan veya hafif travmayı takiben aniden artan ağrı kırığa bağlı olabilir (23).

Daha nadiren hastalar periferik artrit ile başvurabilir. Mono veya oligoartikülerdir. Kalça ve omuz tutulumu % 15 ilk belirtidir, hastalık seyri boyunca

%35'e çıkar (22). Periferik eklem tutulumu olanların % 86'sında kalça eklemi etkilenmiştir (24). Juvenil başlangıçlı olanlarda kalça tutulumu daha sıktır ve sakatlığa neden olur. Limitasyon, atrofi ve kontraktür gelişebilir. Kalça replasmanı gerektiren hastalar genellikle juvenil başlangıçlıdır (23). İlk 10 yıl içinde kalça tutulumu yok ise genellikle tutulum olmaz (18,28). Bir veya iki dizi etkileyebilir. Temporomandibular eklem disfonksiyonu %10 olguda görülür. Periferik artrit HLA-DR4 ile ilişkilidir (23).

Entezitler özellikle aşil ve plantar tendon insersiyosunda sıktır ve topuk ağrısına neden olur (17). AS'te inflamatuvar olay öncelikle entezislerde görülür. Yeni kemik oluşumu ve fibrozis ile devam eder. Kemik çıkıntılar kalkaneus, kostokondral birleşim, spinöz çıkıntılar, iliak krista, büyük trokanter, iskial tuberosit ve tibial tüberkülede olabilir (22,25). New Castle Entezit İndeksinde palpasyonla hassasiyet skorlaması yapılır (26).

HLA-B27 negatif hastalarda artiküler belirtiler benzerdir. Ancak başlangıç daha geçtir, aile öyküsü yoktur, iritis ve kalp hastalığı daha az görülür (17).

## **EKSTRAARTİKÜLER BULGULAR**

**Genel:** Yorgunluk, kilo kaybı ve ateş genellikle ilk belirtilerdir. Hastaların %50-65'inde yorgunluk ana yakınmadır (26, 27).

**Göz:** Göz tutulumu en sık görülen ekstraartiküler belirtilerden biridir. Akut anterior üveit veya iritis hastaların %25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Sıklıkla tek taraflıdır. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon suprese edilmezse anterior kamarada birikim olur, pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmeye bulanıklık olur. Makuler ödem olabilir, ancak kalıcı körlük nadirdir. Akut anterior üveit HLA-B27 ile ilişkilidir (17,18,20).

**Kardiyovasküler sistem:** Kardiyak tutulum %5 oranındadır. Aort yetmezliği, asendan aortada aortit, atrioventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir. Nadiren mitral yetmezlik eşlik eder ve kalp yetmezliği gelişebilir (18,20,23,28). Uzun süreli AS olanlarda ve periferik eklem tutulumu olanlarda kardiyovasküler sistem tutulumu daha sıktır (28).

**Solunum sistemi:** AS'te göğüs ekspansiyonu azalır, ancak diafragmatik fonksiyonlar nedeniyle total akciğer ve vital kapasite bozulmaz. Öksürük, balgam, dispne olabilir. % 1 oranında bilateral apikal pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Yıllar sonra kavitasyon olabilir (17,18,23).

**Renal:** Hastaların %1-3'ünde sekonder amiloidoz oluşur. Proteinüri ile belirti verir. Proteinüri aynı zamanda IgA nefropati belirtisi olabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı olarak renal fonksiyon bozukluğu gelişebilir (17,18,20).

**Nörolojik:** Servikal omurga kırık ve dislokasyonu özellikle atlantoaksiyal eklemlerde olabilir. Kauda ekuina sendromu genellikle yavaş gelişir, lomber ve sakral duyu kaybı olur, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı, üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı vardır. Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerlidir (17,18,20). Bulbokavernöz refleksin elektrofizyolojik incelemesinin tanıda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (38).

**Gastrointestinal sistem:** Proksimal kolon ve terminal ileumda makro ve mikroskopik inflamasyon % 60 hastada ileokolonoskopi ile gösterilmiştir (17,18).

## **FİZİK MUAYENE**

Fizik muayenede saptanan ilk patolojik bulgu sakroiliak eklemlerde hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yönde tutukluk vardır (22). Düz bacak germe testi negatiftir ve nörolojik muayene normaldir. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir. İntermalleolar mesafe ölçümünde hasta sırtüstü yatırıldıktan sonra her iki bacağın mümkün olduğunca yana açılır ve her iki ayak bileği iç malleol arası mesafe ölçülür (17,29).

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler FABERE ve sakroiliak kompresyon testidir (17,18,26).

Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Atlantoaksiyal eklem subluksasyon riski RA'ten fazladır (26).

Bath AS Metroloji indeksinde (BASMI) kullanılan ölçümler; 1) servikal rotasyon, 2) tragus-duvar mesafesi, 3) lateral fleksiyon, 4) modifiye Schober, 5) intermalleolar mesafedir. Spinal mobilite konusunda yeterli fikir verdiği, kısa sürede uygulanabildiği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir (26,29).

Entezitlerin muayenesinde iskiyal tuberosite, büyük trokanter, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, aşil tendonu ve plantar fascia palpe edilmelidir. Kalkaneusta beş farklı lokalizasyonda olabilir (18,25,30).

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir (18,22).

### **2.1.5. LABORATUVAR**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve akut faz göstergelerinde yükselme en karakteristik laboratuvar bulgusudur. C-reaktif protein (CRP) hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir (41). Trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Hafif normokrom, normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir (18). Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz göstergeleri ile koreledir (18,32). Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. HLA-B27 %90 pozitifdir ve akut üveiti olanlarda bu oran %100'e çıkar. Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir (17,18).

### **RADYOLOJİK BULGULAR**

Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur ve genellikle bilateralidir. Evre 1-2'de ilk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur. Evre 3'te ilk bulgular iliak kanatta görülür. Skleroz ve erozyon eklemin her iki kenarında olur. Evre 4'te kemik füzyon oluşur (17). Bilgisayarlı tomografi kemikteki değişiklikleri göstermede duyarlı ve spesifiktir. MRG artiküler kırıkta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (17,33,34). Ayrıca spinal kırıklar, araknoid divertikül ve kauda ekuina tanısında da yardımcıdır.

Vertebralarda kareleşme, konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur. Parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskiyaal tuberositelerde erozyon,

iliak krsta ve proksimal trokanterlerde entezitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve bambu kamışı görünümüne neden olan sindesmofitler oluşur. AS'te simetrik ve bilateraldir (17,22). Zigoapofizeal eklemler kemik füzyonu ile oblitere olur. Generalize spinal osteopeni oluşur (35). İmmobilite, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir (36). Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırık düşündürür. Ayrıca spondilodiskit (Andersson lezyonu) olabilir ve %8'e varan oranlarda bildirilmiştir.

### 2.1.6. TANI

Modifiye New York sınıflama kriterleri kullanılmaktadır (tablo 1). HLA-B27 tanısasal bir test olarak kabul edilmemelidir. HLA-B27 negatif olsa bile semptomatik sakroiliit varsa bu test AS'i ekarte ettirmez. Tanı konusunda şüphe varsa HLA-B27 bakılabilir (23).

**Tablo 1.** Ankilozan spondilit modifiye New York sınıflandırma kriterleri (1984)

Klinik kriterler	1- 3 aydan fazla süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahatle geçmeyen bel ağrısı ve tutukluğu 2- Lomber omurganın sagittal ve frontal planda hareket kısıtlılığı göğüs ekspansiyonunda azalma 3- Radyolojik kriterler; bilateral evre 2 veya unilateral evre 3-4 sakroiliit
Radyolojik kriterler	Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3-4 sakroiliit
Kesin AS tanısı	En az 1 klinik kriter + radyolojik kriter
Muhtemel AS tanısı	Klinik kriterler evre 3 veya 4 sakroiliit

## **AYIRICI TANI**

Sakroiliit yapan reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artrit gibi spondilartritler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri dışlanmalıdır. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroililite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Forestier hastalığı daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'ten ayrılabilir. Uzun süreli retinoid kullanımı Forestier hastalığı benzeri tablo yapabilir (17).

### **2.1.7. TEDAVİ**

Bu gruptaki hastalıklar için henüz radikal tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi, inflamasyonu baskılama, ağrı ve tutukluğu kontrol etme ve olası gelişebilecek sekel değişiklikleri önlemeye yöneliktir. İlk aşamada hasta eğitimi gelir. Eklemelerin korunmasına yönelik olarak agresif yaklaşımlar yapılmalıdır. Böylece fonksiyonel bozukluklar önlenir ya da geciktirilir, immobilitenin progresyonu ve eklem deformatelerinin oluşması en aza indirgenir (37).

Tüm hastalara egzersiz programı önerilmeli, fizik tedavi, diyet ve sosyal danışmanlık hizmetleri verilmelidir.

#### **A-Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon**

Fizyoterapi SpA'lerin ve özellikle de AS tedavisinin en önemli bileşenidir. Hastaların durumuna göre derin ısıtıcı ajanlar, analjezik akımlar, yüzeysel soğuk-sıcak uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının artırılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur.

AS'li hastalarda belli aralıklarla özellikle omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, postür ve solunum ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilerek bu tür egzersizlerin yaşam boyu gerekli olduğu fikri hastaya

kazandırılmalıdır. Deformitelerin ve eklem komplikasyonlarının oluşması durumunda boyunluk, baston gibi destekleyici ve yardımcı cihazlar kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda, fizyoterapi ve hastaların yaptığı egzersizlerin eklem hareketliliği ve ağrı üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (38,39).

## **B- İlaç Tedavileri**

### **a- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkinliğinin fazla ve yan etkilerinin az olması nedeniyle salisilatların yerini almıştır. Bu ilaçların ağrı ve katılığı gidermede ve inflamasyonu baskılamada etkin oldukları bilinmektedir. NSAİİ'lara yanıt Amor kriterleri içinde yer almaktadır. Bu ilaçlar AS, Reiter sendromu ve psoriatik artritte sıklıkla kullanmalarına karşın enteropatik artropatilerde bağırsak permeabilitesinde değişiklik yaparak kolitin alevlenmesine yol açması nedeniyle kullanılması risklidir. Herhangi bir NSAİİ'a yanıtızsızlık durumunda 1-2 haftalık bir deneme süresi sonunda o ilaç kesilmeli ve başka bir NSAİİ başlanmalıdır. COX-2 inhibitörlerinin de bu bağlamda yararlı olduğunu düşündüren veriler mevcuttur. Bu ilaçlar, konvansiyonel NSAİİ'lara göre daha az gastrointestinal komplikasyona yol açar. NSAİİ'ların hastalık seyrini etkilediğine dair bir kanıt yoktur. Ancak ağrıyı keserek hastanın daha fazla ve rahat hareket etmesini sağlarlar. Bu yolla yeni kemik oluşumunu ve ankilozu engellediklerine inanılır (40).

### **b- Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler SpA tedavisinde nadiren kullanılır. NSAİİ'lara cevap alınamayan olgularda denenebilir. Lokalize sendromları gidermede daha etkilidir. Bu amaçla primer olarak monoartiküler ya da oligoartiküler tutulumlu hastalarda eklem içine uygulanmaktadır. Oküler lezyonlarda (konjunktivit veya uveit) topikal, entezit de ise intralezyonel uygulanabilmektedir (41).

### **c- Hastalık Modifiye Edici İlaçlar**

Temel etkili ilaçlar olarak da adlandırılan bu ilaçlar NSAİİ'lara cevap vermeyen kronik periferik artritler, entezit ve spondilitte kullanılmaktadır. Başlıca dezavantajları

SpA tedavisinde etkinliklerinin düşük bulunması ve etkilerinin geç başlamasıdır (2–6 ay).

**Sulfasalazin**: Plasebo kontrollü çalışmalarda periferik artritli olgularda etkili bulunmuştur. Fakat aksiyel tutulumda, sınırlı etkisi olduğunu gösteren veriler olmakla birlikte, kullanımı önerilmemektedir. 2-4 gr/gün dozlarında etkilidir (42).

**Metotreksat**: Bugüne kadar yapılan çalışmalarda gerek aksiyel gerekse periferik tutulumda etkisiz bulunmakla beraber özellikle periferik tutulumda etkili olabileceği düşünülmekte ve konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **d-TNF-alfa İnhibitörleri**

TNF-alfa inhibitörleri hem semptom ve bulguları hızla düzeltmesiyle, hem de sakroiliak eklem ve omurgada akut inflamasyonu azaltmasıyla AS tedavisinde bir devrim oluşturmuşlardır. AS tedavisinde 3 TNF-alfa inhibitörünün etkinliği kanıtlanmış ve kullanım onayı almıştır. İnfliksımab, kimerik monoklonal IgG1 antikorudur ve 5mg/kg dozunda 6 haftada bir intravenöz uygulanır. Etanercept, rekombinan 75-kD TNF reseptör IgG1 füzyon proteini olup haftada 2 gün 25 mg dozunda subkütan olarak uygulanır. Adalimumab, tamamen insan monoklonal antikorudur ve 2 haftada bir 40 mg dozunda subkütan olarak kullanılır.

## **C- Cerrahi Tedavi**

**Artroplasti**, ağrı ve immobilité hastaların yaşam aktivitelerini etkilemeye başladığında düşünülmelidir. Bu tür operasyonların başarısı heterotropik ossifikasyon gelişebildiği için azalabilir. Spinal deformite ve kırıklarda da cerrahi tedavi uygulanabilir.

## **PROGNOZ**

Özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder (18). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra sakatlık gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu varsa ve erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal bölgede tam ankiloz ile kifoz olanlarda sakatlık daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir. Spinal radyoterapi alanlarda artmış

malignansi riski vardır (17). Gebelik hastalık seyrini etkilemez. Fertilité, gebelik seyri ve doğum genellikle normaldir (18, 36).

### **2.1.8. ANKİLOZAN SPONDİLİTTE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE İZLEMDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER**

Hastalık aktivitesini, fonksiyonel durumu ve hastalığın fiziksel ve ruhsal etkilerini değerlendirmek için çeşitli ölçütler geliştirilmiştir:

**1. BASDAI:** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) hastalık aktivitesini en iyi değerlendiren göstergedir. Yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklem ağrısı ve/veya şişliği ve sabah tutukluğunun süre ve şiddetini içeren altı görsel analog ölçeğinden (*visual analog scale*, VAS) oluşur (5) (EK-1).

**2. BASFI:** (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi) çeşitli günlük aktivitelerle ilişkili 10 VAS içermektedir(5) (EK-2).

**3. Douđados Fonksiyonel İndeksi (DFI):** farklı 20 günlük aktiviteye ilişkin sorular yer alır.

**4. AS için Sağlık Değerlendirme Anketi (*Health Assessment Questionnaire for AS; HAQ-S*):** hastanın sağlığı ve hastalığı ile ilgili algılamasını değerlendiren VAS'lar içerir.

**5. BASMI:** (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi) hastalığın omurga üzerindeki fiziksel etkisini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (Tablo 2). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (43).

Klinik pratikte hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI, fonksiyonel durumu değerlendirmek için BASFI ve fiziksel durumu değerlendirmek için BASMI kullanılır. Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada

modifiye Schober, el-yer uzaklığı ve servikal rotasyonun hastalık ile ilişkili değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu saptanmıştır (44).

**Tablo 2.** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) (45)

SKOR	0	1	2
Servikal rotasyon	>70	20-70	<20
Tragus – duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Modifiye Schober	>4 cm	2–4 cm	<2 cm
Lateral lomber fleksiyon	>10 cm	5–10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70–100 cm	<70 cm
Toplam Skor (0-10)			

## 2.2. AKUT FAZ REAKTANLARI

### 2.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) tanı koydurucu test olmamasına rağmen hastalık varlığının anlaşılmasında, bilinen hastalığın seyrini ve sürecini izlemeye ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yaygın olarak kullanılan ucuz bir testtir. Akut faz cevabının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testtir. Akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki yükselmeyi indirekt olarak gösterir. ESH'nın major belirleyicisi eritrosit agregasyonudur. Bu agregasyon eritrositlerin elektrostatik güçleri tarafından belirlenir. Normalde eritrositler negatif yüklüdür ve birbirlerini iterler. Bununla birlikte birçok plazma proteini pozitif yüklüdür ve eritrosit membran yükünü nötralize ederler. Bu sayede itici aktiviteyi azaltarak agregasyona katkıda bulunurlar (46). Eritrosit çökme hızına en çok katkıda bulunan plazma proteinleri fibrinojen, alfa ve beta globulin ve albumindir. Bunların içerisinde en fazla payı olan ise asimetrik yapıya sahip bir molekül olan fibrinojendir (46,47). Fibrinojen düzeyinde orta derecede artış ESH'nda önemli artmaya neden olur. ESH her zaman akut faz yanıtını doğru olarak yansıtmayabilir. Monoklonal immunglobulin düzeyinde önemli miktarda artış, multipl myelomada olduğu gibi, akut faz cevabından bağımsız olarak ESH'nda artışa yol

açar. Eritrositlerin şekil değişiklikleri de ESH'nı etkiler. Polisitemide eritrosit fazla olduğundan bu durum rulo ağının sertliğini azaltarak ESH'nı azaltır. Bunun yanında sekonder polisitemiler, orak hücre hastalığı, herediter sferositoz, akantositoz, mikrositoz ve ve hemoglobinopatilerde ESH azalabilir. Düşük serum fibrinojen düzeyine yol açan hepatik nekroz, kaşeksi, anoreksi, malnütrisyon ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi durumlarda da ESH azalır. Ayrıca antiinflamatuvar ajanlar ve yüksek düzey steroidler de ESH'nda düşmeye yol açabilirler (46,48,49). Anemi ve makrositoz ise ESH'nı yükseltir.

ESH'nın normal değeri cinsiyete ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Ancak kabaca erkeklerde "yaş/2", kadınlarda "yaş+10/2" formülleri ile hesaplanır. ESH ölçümü için klinikte en çok kullanılan iki yöntem Westerngren ve Wintrobe metodudur (50).

İnfeksiyon, malignite, bağ doku hastalıklarında ESH 100 mm/saat üzerine çıkabilir. Nadiren de olsa böylesine yüksek değere rağmen altta yatan her hangi bir hastalığa rastlanmaz (46-48,50).

ESH, CRP'ye benzer şekilde romatolojik hastalıklarda tanıdan çok hastalık aktivitesinin takibinde yararlıdır. Polimiyaljika romatikada hastalık aktivitesinin tam göstergesidir ve tanı kriteridir. RA'te ve juvenil kronik artrit tutulan eklem sayısı ile ESH arasında çok iyi korelasyon vardır. Bazen RA ve juvenil kronik artrit gibi kronik seyirli romatolojik hastalıklarda hastanın kliniği ile uyumlu olmayan aşırı yüksek ESH olduğunda amiloidoz olasılığı da akılda tutulmalıdır. Sistemik lupus eritematozda (SLE) klinikle ESH arasındaki korelasyon daha azdır. Osteoartritte ESH genel olarak normaldir, ancak yaşla ESH artacağından yaşlı hastalarda RA-osteoartrit ayırıcı tanısında dikkatli kullanılmalıdır (50).

### **2.2.2. C-Reaktif Protein**

C- Reaktif Protein (CRP) insan akut faz proteinlerinin prototipi ve en çok çalışılmış olanıdır. Pnömonokların kapsül (*capsule*) antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Plazma CRP üretimi başlıca IL-6 uyarımıyla karaciğerde gerçekleşmektedir. Hasara uğramış konak hücrelerinin ve yabancı patojenlerin

tanınmasında ve temizlenmesinde rol oynar. CRP ligandına bağlandıktan sonra klasik yoldan kompleman aktivasyonuna yol açar ve fagositozu artırır. Plazmada eser miktarda bulunurken akut inflamatuvar uyarıyı takiben birkaç saat içinde yükselir ve 2-3 günde pik yapar. Yarı ömrü 19 saattir. CRP düzeyindeki artma inflamatuvar uyarının şiddeti ile doğru orantılıdır. Şiddetli uyarın ile daha uzun süreli CRP yüksekliği ortaya çıkar. İnflamatuvar uyarının ortadan kalkmasını takiben CRP düzeyi hızla düşer (51,52).

Sağlıklı kişilerde 0,2 mg/dl altındadır. Günlük hayatta oluşan mikro travmalara bağlı olarak 1 mg/dl'ye çıkabilir. Tek bir uyarıyı takiben 6 saat içinde 5 mg/dl'ye kadar yükselir ve 48 saat içinde ortalama pik düzeyine yükselir. 1-10 mg arası orta derece, 10 mg/dl üzeri şiddetli CRP yüksekliği olarak kabul edilir. Her zaman olmasa bile çoğunlukla inflamasyonu ve doku hasarını akut faz cevabının diğer parametrelerinden daha fazla doğrulukla gösterir. Akut faz CRP cevabı diurnal varyasyon göstermez ve yemekten etkilenmez (51-53). CRP başlıca inflamatuvar aktivitenin eşlik ettiği organik hastalıkların ve inflamasyon azalmasına bağlı olarak tedaviye cevabın izlenmesinde faydalıdır.

CRP belirli bir hastalığa spesifik değildir. İnflamatuvar olayı ve bunun derecesini gösterir. Bu nedenle romatolojik hastalıklarda da tanıdan çok aktivite takibinde yararlıdır. RA'te aktif hastalığı olanların hemen hepsinde CRP yüksekliği gözlenir ve titresi hastalık aktivite indeksleri ile korelasyon gösterir. Hastalık başlangıcında CRP'in yüksek olması hastalığın ilerleyici, eroziv hastalık şeklinde seyredeceğini düşündürür ve tedavi planının oluşturulmasında yol gösterir. RA'te CRP düzeyi NSAİİ tedavisi ile düşmez, remisyon sağlayıcı ilaçlarla düşer. SLE'lu hastaların ise ancak %20-30 gibi bir kısmında CRP yüksekliği gözlenmektedir. Bu nedenle CRP düzeyi SLE'da hastalık aktivitesinin takibinde pek yararlı değildir. SLE'da CRP düzeyi yüksek olan hastaların özellikle sinovit ve seroziti olan hastalar olduğu görülmüştür. Önceden CRP negatif olduğu bilinen bir SLE hastasında CRP pozitifliği veya hastanede yatan bir SLE hastasında CRP pozitifliği saptanması bakteriyel infeksiyonu akla getirmelidir. SLE'da CRP'nin neden yükselmediği iyi bilinmemektedir ancak karaciğerde IL-6'nin reseptörüne bağlanmasında veya postreseptör düzeyde bir direnç olduğu düşünülmektedir. RA ve SLE dışındaki pek çok romatolojik hastalıkta da CRP düzeyi hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir (51-53).

### 2.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin moleküler ağırlığı 14,5 kDa olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Tiroid bezinin C hücrelerinde üretilen ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörüdür. Kalsitonin, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bir hormondur. Prokalsitonin üretimi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p15.4) yer alan Calc-1 geni tarafından düzenlenir. Calc-1 geni, 6 ekson içerir. 1-4. eksonlar, 141 aminoasit içeren preprokalsitonini oluşturur. Preprokalsitonin 25 aminoasit içeren hidrofobik bir peptid dizisi ve tiroid bezi C hücrelerinde üretilen 57 aminoasitlik prokalsitoninin N-terminal bölgesi, 32 aminoasitlik kalsitonin dizisi, 21 aminoasitlik katakalsin olarak adlandırılan prokalsitoninin C-terminal bölgesini içerir. Bu protein spesifik proteolitik enzimler ile parçalanır ve kalsitonin oluşur. Sağlıklı insanlarda prokalsitonin kanda çok düşük seviyede bulunur. (6-11)

Prokalsitonin üretim yeri halen tam olarak belirlenememiştir. Prokalsitonin septik hastalarda kanda kalsitoninden bağımsız olarak artar. Tiroidektomize septik hastalarda da artar. Bu da bize esas üretim yerinin tiroid bezi C hücreleri olmadığını göstermektedir. Prokalsitonin medüller tiroid karsinomunda, akciğerin küçük hücreli karsinomunda (nöroendokrin hücrelerde) üretildiği gösterilmiştir. (6-8,11)

Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile periferik kan mononükleer hücrelerinde prokalsitonin gösterilmiştir. İntrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, T ve B lenfositleri) prokalsitonin salınımı gösterilmiştir. Bir çalışmada lökopeni sırasında prokalsitoninin düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. Çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler prokalsitonin yapımında belirgin uyarıcı etki yapmaktadır. Prokalsitonin üretimini uyaran en güçlü etken endotoksin iken, daha sonra TNF-alfa'dır. İnsan karaciğer hücrelerine IL-6 ve TNF-alfa uygulandığında prokalsitonin üretiminin olduğu gösterilmiştir. IL-1, IL-2 gibi başka sitokinler de prokalsitonin yapımını uyarabilmektedir (6-8,11). Yapımın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sitokinlerin prokalsitoninin kalsitonine proteolizini endoplazmik retikulumda bloke ettiği düşünülmektedir. Fakat periferik dolaşımdaki prokalsitoninin üretimi farklıdır ve muhtemelen daha karışık mekanizmalarla olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde E. coli endotoksininin enjeksiyonu sonrasında prokalsitonin 4 saat içinde belirgin ölçülebilir düzeye gelmiştir, 6 saat içinde hızla artmıştır ve 8-24 saat boyunca aynı düzeyde kalmıştır. 2-3 günde normal

düzeyine inmiştir. Oysa TNF-alfa endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika ve IL-6 endotoksin enjeksiyonundan 3 saat sonra en yüksek seviyeye ulaşmış ve 6-8 saat sonra bazal düzeylere gerilemişlerdir. CRP ise 12-24 saatte artmış, 20-72 saatte plato yapmıştır. 3-7 gün yüksek düzeyde kalmıştır (6,7,9,11). Septik hamsterlarda prokalsitonin karaciğer, böbrek, pankreas, beyinde ve yağ hücrelerinde gösterilmiştir (9). Prokalsitonin salınım mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin artarken kalsitonin düzeyi ve aktivitesinde değişiklik olmamaktadır. Kalsiyum düzeyi ile prokalsitonin arasında da herhangi bir ilişki bulunamamıştır (6,9,11).

Sağlıklı kişilerde prokalsitonin normal değeri  $<0,1$  ng/ml'dir (10,11). Enfeksiyon sırasında bu değer  $0,5$  ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda  $1000$  ng/ml'nin üzerinde serum prokalsitonin düzeyleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, prokalsitonini ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir (6-8,11).

Prokalsitoninin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada prokalsitonin uygulamasının sağkalım oranını azalttığı, prokalsitonin nötralizasyonunun ise artırdığı gözlenmiştir (7,8).

Yeni yapılan araştırmalar, prokalsitoninin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (6,7). Buradaki sorumlu mekanizma olasılıkla siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, ciddi bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste prokalsitoninin ulaştığı serum konsantrasyonunda olmaktadır (11).

Prokalsitonin değerleri, septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış göstermektedir. Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki, septik şoktaki prokalsitonin artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona karşı olan inflamatuvar reaksiyondur (11).

Prokalsitoninin eliminasyonu spesifik proteazlar ile olmaktadır. Böbrek yetmezliğinde prokalsitoninin birikmediği gösterilmiştir. Prokalsitonin yarı ömrü 25-30 saat iken kalsitonin yarı ömrü 4-5 dakikadır.

Prokalsitonin ölçümünde günümüzde en sık uygulanan metodlardan biri olan ve ticari olarak da uygulanan metod sandviç immünoluminometrik yöntemdir (Brahms Diagnostica, Berlin, Almanya). Bu yöntemde iki antijene spesifik monoklonal antikordan bir tanesi C-terminale (katakalsin) bağlanırken, floresan etiketli akrinyum

ester yapısında olan diğer antikor kalsitonine bağlanır. Tüpün iç yüzeyi katakalsin ile kaplıdır ve hastadaki prokalsitonine bağlanır. Bu oluşumda sandviç kompleks oluşturan luminisan etiketli antikor luminometrik ölçümle değerlendirilir. Bu ölçüm prokalsitoninin doğrudan konsantrasyonu ile orantılıdır ve standart eğim üzerine yerleştirilerek ölçülebilir. Normal serum değeri 0.1 ng/mL'dir. Bu metot için 20 µL plazma gereklidir ve işlem iki saat sürmektedir.

Diğer bir yöntem ise Time Resolved Amplifid Cryptate Emission (TRACE)] yöntemidir (Kryptor® prokalsitonin, Brahms, Hennigsdorf, Almanya). Bu metotta koyun poliklonal anti-kalsitonin ve monoklonal anti-katakalsin antikor olmak üzere iki antikor vardır. Ana mekanizması; kalsitoninin öncü moleküllerinin kalsitonin ve katakalsin sekansına bağlanmasına dayanır. Bu işlem fonksiyonel duyarlılığa sahiptir (0.06 µg/L, normal ortalama değerlerin 3 ila 10 kat aşağısını ölçebilir) ve bu işlemin süresi 19 dakikadır. Klinikte rutin testler için 20 ila 50 µL plazma veya serum yeterlidir ve klinik uygulama bir saat sürebilir.

Geliştirilen yeni bir metot ise hızlı ölçüme olanak veren kalorimetrik ve hızlı yatak başı testidir (prokalsitonin®-Q, Brahms, Hennigsdorf, Almanya). Yaklaşık olarak 30 dakika içinde dolaşımdaki prokalsitonin düzeyini tespit edebilme avantajı olmasına rağmen bu testin semikantitatif olması ve orta derecede yükselen prokalsitonin düzeylerini tespit edememesi gibi dezavantajları vardır (7,9,12,13).

Pek çok klinik çalışma, prokalsitoninin çeşitli tıbbi durumların tanısall ve terapötik yaklaşımındaki yararlılığını göstermiştir. Prokalsitoninin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır;

#### **Dahili Bilimler;**

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin tayininde,
- Akut pankreatitte enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede,
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde,
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede,
- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede kullanılır.

#### **Hematoloji ve Onkoloji;**

- İmmünoşüprese hastaların takibinde,

- Kemoterapi sonrasında nütropenik hastaların takibinde,
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında kullanılır.

#### **Transplantasyon;**

- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede,
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanmasında kullanılır.

#### **Pediyatri;**

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsis oluşumunu nonseptik hastalıklardan ayırt etmede kullanılır.

#### **Cerrahi ve Yoğun Bakım Ünitesi;**

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının takibinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin takibinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların takibinde
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kullanılır(11,14,15).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **1-Hasta seçimi**

Çalışmaya; İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takip ve tedavi edilen, modifiye 1984 New York kriterlerine göre tanı konmuş 61 AS hastası alındı. Olgu seçiminde eşzamanlı enfeksiyöz bir hastalığın olmamasına ve son bir ay içerisinde enfeksiyöz hastalık geçirmemiş olmasına dikkat edildi. Malign hastalık tanısı olan olgularla, son bir ay içerisinde major cerrahi veya ciddi travma geçirmiş vakalar çalışmaya alınmadı. Hastaların 30'u anti-TNF tedavi alırken, 31'i konvansiyonel tedavi almaktaydı. Kontrol grubu olarak da son bir ay içerisinde enfeksiyöz hastalık ve majör cerrahi girişim ya da travma geçirmemiş olan, malign hastalık tanısı bulunmayan sağlıklı 24 gönüllü çalışmaya alındı.

Çalışma için hastanemiz etik kuruluna başvuruldu ve izin alındı.

#### **2-Hastaların değerlendirilmesi**

Hastaların genel fizik muayenesi yapıldı, özgeçmişi ve ek hastalıkları sorgulandı. Çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan olgular çalışmaya alındı.

Hastalara BASDAI, BASFI formları doldurtuldu ve BASMI ölçümleri yapıldı.

#### **3-Laboratuvar testleri**

AS takibinde rutin olarak kullanılan tetkikler olan açlık kan şekeri, kreatinin, ALT düzeylerine, hemogram değerlerine (özellikle lökosit sayısı), ESH ve CRP düzeylerine bakıldı.

Her hastadan prokalsitonin için 2 cc kan alındı, santrifüj edildi ve daha sonra toplu halde çalışılmak üzere elde edilen serum -80 °C'de saklandı. İstenilen sayıya ulaşıldıktan sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarında Mini Vidas cihazında (Biomerieux Diagnostik) BRAHMS PCT kiti kullanılarak immunoassay sandviç yöntemiyle çalışıldı. Vidas B.R.A.H.M.S PCT reaktifinin ölçüm aralığı 0.05- 200

ng/mL'dir. Prokalsitonin'in analitik tespit limiti, sıfır konsantrasyondan %95 olasılık ile anlamlı olarak ayırt edilebilen en düşük konsantrasyonu 0.05 ng/mL'dir.

#### **4-İstatiksel yöntem**

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında oran karşılaştırırken Ki-kare testi, ortalamalar karşılaştırılırken Student T veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyonlar değerlendirilirken Pearson veya Spearman bağıntı analizi kullanıldı. p değeri 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analizler yapılırken SPSS 13.0 istatistik programı kullanıldı.



#### 4. BULGULAR

AS hasta grubunun 52'si erkek, 9'u kadındı. Yaş ortalaması  $36\pm 9$  (21-59) yıl idi. Kontrol grubunun ise 21'e erkek, 3'ü kadındı ve yaş ortalaması  $36\pm 8$  (26-55) yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu; p değerleri sırasıyla 0.79 ve 0.91. Hasta grubunun hastalık süre ortalaması  $96\pm 83$  (9-420) ay idi (tablo 3).

**Tablo 3.** Demografik özellikler tablosu

	AS'li hasta grubu	Kontrol grubu
Erkek	52	21
Kadın	9	3
Ortalama hastalık süresi	$96\pm 83$	-
Yaş ortalaması	$36\pm 8$	$36\pm 8$
p değerleri	0,79	0,91

61 hastanın 30'u anti-TNF tedavi alıyor, 31'i almıyordu. BASDAI değerine göre 61 hastanın 17'si aktif, 44'ü remisyondaydı. Anti-TNF alanların 5'i (%16.7) aktif, 25'i (%83.3) remisyondayken almayanların 12'si (%38.7) aktif, 19'u (%61.3) remisyondaydı ( $p=0.055$ ; tablo 4).

**Tablo 4.** Anti-TNF alan veya almayan gruptaki aktif veya remisyondaki hasta sayılarının karşılaştırması

	Hastalığı aktif olan grup	Remisyonda olan grup
Anti-TNF alan grup	5 (%16,7)	25 (%83,3)
Anti-TNF almayan grup	12 (%38,7)	19 (%61,3)

Hasta grubunun ESH ortalaması  $24\pm 24$  mm/saat, kontrol grubunun  $5\pm 4$  mm/saattir ( $p<0.001$ ). CRP düzeyi ortalaması hasta grubunda  $1.61\pm 1.70$  mg/dL, kontrol grubunda  $0.35\pm 0.62$  mg/dL idi ( $p<0.001$ ). Lökosit sayısı ortalaması hasta grubunda  $8100\pm 1810$  K/uL iken kontrol grubunda  $7520\pm 1910$  K/uL idi ( $p=0.09$ ; tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunun ESH;CRP,ortalama lökosit sayısı açısından karşılaştırması

	Hasta grubu	Kontrol grubu
ESH	24±24 mm/saat	5±4 mm/saat
CRP	1.61±1.70 mg/dL	0.35±0.62 mg/dL
Ortalama lökosit sayısı	8100±1810 K/uL	7520±1910 K/uL

Hasta ve kontrol grubundaki herkesin prokalsitonin değerleri normal sınırlarda ve <0.05 ng/ml olarak ölçüldü. Bu nedenle prokalsitonin düzeyleri açısından grupları karşılaştırmak için her hangi bir istatistiksel analiz yapılamadı. Hastalık süresi açısından hastalığı aktif olan grup ile remisyonda olan grup arasında fark yoktu; sırasıyla 92±57 ay ve 98±92 ay (p=0.64). Aktif olanlarda ESH 32±19 mm/h iken, remisyonda olanlarda 20±26 mm/h idi (p=0.01). Aktif olanlarda CRP düzeyi 2.28±1.76 mg/dL iken, remisyonda olanlarda 1.34±1.63 mg/dL idi (p=0.009). Aktif olanlarda lökosit sayısı 8290±1600 K/uL iken, remisyonda olanlarda 8020±1890 K/uL idi (p=0.43; tablo 6).

**Tablo 6.** Aktif veya remisyonda olan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması

	Hastalığı aktif olan grup	Remisyonda olan grup
Hastalık süresi	92±57 ay	98±92 ay
ESH	32±19 mm/h	20±26 mm/h
CRP	2.28±1.76 mg/dL	1.34±1.63 mg/dL
Lökosit sayısı	8290±1600 K/uL	8020±1890 K/uL

Anti-TNF alan hasta grubu ile almayan hasta grubu arasında hastalık süresi açısından fark yoktu; sırasıyla 112±91 ay ve 81±73 ay (p=0.14). Anti-TNF alan grupta ESH 16±19 mm/h iken almayanlarda 31±27mm/h idi (p=0.014). Anti-TNF alan grupta CRP düzeyi 1.39±1.91 mg/dL iken almayan grupta 1.81±1.48 mg/dL idi (p=0.33). Anti-TNF alan grupta lökosit sayısı 8400±1860 K/uL iken, almayan grupta 7810±1730 K/uL idi (p=0.20 tablo 7).

**Tablo 7.** Anti TNF alan ve almayanların sonuçlarının karşılaştırılması

	Anti-TNF alan grup	Anti-TNF almayan grup
Hastalık süresi	112±91 ay	81±73 ay
ESH	16±19 mm/h	31±27mm/h
CRP	1.39±1.91 mg/dL	1.81±1.48 mg/dL
Lökosit sayısı	8400±1860 K/uL	7810±1730 K/uL

AS hastalarının BASDAI değerlerinin ortalaması  $3.9\pm 2.1$  idi. Bu değerlerin ortalaması hastalığı aktif olanlarda  $6.6\pm 1.1$  iken, remisyonda olanlarda  $2.8\pm 1.3$  idi ( $p<0.001$ ). Yine bu değerlerin ortalaması anti-TNF alan grupta  $3.2\pm 1.9$  iken, almayan grupta  $4.6\pm 2.2$  idi ( $p=0.01$ ). AS hastalarının BASFI değerlerinin ortalaması  $2.9\pm 2.4$  idi. Bu değerlerin ortalaması hastalığı aktif olanlarda  $4.7\pm 2,6$  iken, remisyonda olanlarda  $2.2\pm 1.9$  idi ( $p<0.001$ ). Yine bu değerlerin ortalaması anti-TNF alan grupta  $2.7\pm 2.2$  iken, almayan grupta  $3.1\pm 2.6$  idi ( $p=0.55$ ). AS hastalarının BASMI değerlerinin ortalaması  $3.3\pm 2.4$  idi. Bu değerlerin ortalaması hastalığı aktif olanlarda  $3.8\pm 2.1$  iken, remisyonda olanlarda  $3.1\pm 2.5$  idi ( $p=0.20$ ). Yine bu değerlerin ortalaması anti-TNF alan grupta  $3.4\pm 2.5$  iken, almayan grupta  $3.2\pm 2.4$  idi ( $p=0.82$  tablo 8).

**Tablo 8.** BASDAI, BASFI, BASMI'nin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	AS hastalarındaki ortalama değer	Hastalığı aktif olan gruptaki ortalama değer	Remisyonda olan gruptaki ortalama değer	Anti-TNF alan gruptaki ortalama değer	Anti-TNF almayan gruptaki ortalama değer
BASDAİ	$3.9\pm 2.1$	$6.6\pm 1.1$	$2.8\pm 1.3$	$3.2\pm 1.9$	$4.6\pm 2.2$
BASFI	$2.9\pm 2.4$	$4.7\pm 2,6$	$2.2\pm 1.9$	$2.7\pm 2.2$	$3.1\pm 2.6$
BASMI	$3.3\pm 2.4$	$3.8\pm 2.1$	$3.1\pm 2.5$	$3.4\pm 2.5$	$3.2\pm 2.4$

Hasta grubundaki sayısal değerler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde aşağıdaki ilişkiler tespit edildi;

BASDAI ile BASFI arasında iyi derecede ilişki vardı;  $r=0.587$ ,  $p<0.001$ .

Hastanın yaşı ile BASMI arasında orta derecede ilişki vardı;  $r=0.375$ ,  $p=0.003$ .

BASDAI ile CRP ve ESH arasında orta derecede ilişki vardı; sırasıyla  $r=0.264$   $p=0.040$ ,  $r=0.311$   $p=0.015$ .

BASFI ile BASMI arasında iyi derecede, hastalık süresi, CRP ve ESH arasında ise orta derecede ilişki vardı; sırasıyla  $r=0.658$   $p<0.001$ ,  $r=0.378$   $p=0.002$ ,  $r=0.312$   $p=0.014$ ,  $r=0.369$   $p=0.003$ .

Lökosit sayısı ile BASMI, CRP ve ESH arasında orta derecede ilişki vardı; sırasıyla  $r=0.286$   $p=0.026$ ,  $r=0.306$   $p=0.016$ ,  $r=0.273$   $p=0.033$ .

BASMI ile hastalık süresi, CRP ve ESH arasında orta derecede ilişki vardı; sırasıyla  $r=0.428$   $p=0.001$ ,  $r=0.375$   $p=0.003$ ,  $r=0.380$   $p=0.003$ .

ESH ile CRP arasında çok iyi derecede ilişki vardı;  $r=0.754$   $p<0.001$  (tablo 9).

**Tablo 9.** Korelasyonların değerlendirilmesi

	BASFI	BASMI	CRP	ESH
BASDAI	$r=0.587$ , $p<0.001$		$r=0.264$ $p=0.040$	$r=0.311$ $p=0.015$
BASFI	<b>x</b>	$r=0.658$ $p<0.001$	$r=0.312$ $p=0.014$	$r=0.369$ $p=0.003$
CRP	$r=0.312$ $p=0.014$	$r=0.375$ $p=0.003$	<b>x</b>	$r=0.754$ $p<0.001$
ESH	$r=0.369$ $p=0.003$	$r=0.380$ $p=0.003$	$r=0.754$ $p<0.001$	<b>x</b>
Lökosit sayısı		$r=0.286$ $p=0.026$	$r=0.306$ $p=0.016$	$r=0.273$ $p=0.033$
Hastalık süresi	$r=0.378$ $p=0.002$	$r=0.428$ $p=0.001$		

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AS hastalarında prokalsitonin düzeyleri normal olarak tespit edildi. Bu durumu hastalık aktivitesi ve aldığı tedaviden etkilenmiyordu.

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki prokalsitonin düzeyleri oldukça düşüktür; <0.1 ng/mL. Prokalsitoninin yarı ömrü 22-35 saattir (75). Sistemik enfeksiyonlarda prokalsitonin düzeyleri 3 saat gibi erken sürede birkaç bin katına kadar yükselir ve birkaç gün boyunca yüksek kalır (76). Son 15 yılda serum prokalsitonin düzeyi bakteriyel, parazitik ve fungal enfeksiyon göstergesi olarak (77-81) ve pnömoni,menenjit,pankreatit ve postoperatif ateşin tedavi kararında bir araç olarak kullanılmıştır (82-87). Serum prokalsitonin düzeyleri viral, lokal bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda veya neoplastik hastalıklarda yükselmez veya çok hafif yükselebilir (88-91).

Prokalsitonin, diğer sık kullanılan göstergelere göre daha üstün olarak, sepsis varlığıyla ilişkisi olan en yararlı göstergedir (68,69). Günümüzde prokalsitonin düzey ve trendinin sepsisin yaygınlık ve şiddeti ile ilişkisi olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Durumu ciddi septik hastalarda mortalite riskini tahmin etmede prokalsitoninin prognostik değeri olduğu defalarca gösterilmiştir (68,88,92-94). Yoğun bakım ünitelerinde yatan septik hastaların antibiyotik seçiminde prokalsitonine dayanan klavuzların faydalı olduğu bildirilmiştir (95,96).

Prokalsitoninin sepsis patofizyolojisindeki olası rolü bilinmemektedir. Deneysel çalışmalar lipopolisakkarid, TNF-alfa ve interferon-gama ile tetiklenmiş inflamatuvar yanıtı arttıran bir modülatör molekül olduğunu düşündürmektedir Hatta bu çalışmalar prokalsitoninin sepsis ve sistemik inflamasyon ciddiyetinin sadece önemli bir göstergesi olmadığını, aynı zamanda bilinmeyen mekanizmalarla potansiyel zararlı bir mediyatör rolü olabileceğini ileri sürmektedir (94,97,98).

Sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olan birisinde ateş geliştiğinde bunun yeni gelişen bir enfeksiyona mı bağlı olduğu yoksa mevcut hastalığın alevlenmesine mi işaret ettiğini söylemek her zaman kolay olmaz. Yine akut artrit gelen bir romatizma hastasında hastalığa bağlı bir artrit veya septik artrit ayırıcı tanısını yapmak kolay olmamaktadır. Bu hastalarda yapılan ve beraber olan sistemik veya lokal enfeksiyonu göstermede prokalsitoninin olası faydalarını değerlendiren çalışmaların ümit verici sonuçlarına rağmen bu konu hala tartışmalıdır. Sonuçlar

genel bir değerlendirmeden ziyade, her romatizmal hastalığı kendi içerisinde değerlendirmenin daha uygun olacağına işaret etmektedir.

Yapılan bu çalışmada AS patogenezinde TNF-alfa'nın rolünden yola çıkılmış ve AS hastalarında prokalsitonin düzeyleri araştırılmıştır. Bu nedenle anti-TNF tedavi alan 30 hasta ve almayan 31 hasta çalışmaya dahil edilmişti. Bu hastaların 17'si aktif, 44'ü remisyondaydı. Anti-TNF alanlarda remisyon oranı biraz daha iyi görünmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0.055$ ) (tablo). Çalışmada anti-TNF tedavi alsın veya almasın, hastalığı aktif olsun veya olmasın tüm hastaların ve kontrol grubunun prokalsitonin değerlerini normal, hatta ölçülemez değerlerde bulduk ( $<0.05$  ng/mL).

Klasik akut faz göstergeleri olan ESH ve CRP düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (ikisi için de  $p<0.001$ ). Hastalar aktif ve remisyonda olarak 2 grupta incelendiğinde her ikise de aktif grupta anlamlı olarak daha yüksekti (ESH için  $p=0.01$ , CRP için  $p=0.009$ ). Anti-TNF alan grupta ise sadece ESH yüksekti ( $p=0.014$ ; tablo 10).

**Tablo 10.** CRP ve ESH düzeylerinin karşılaştırılması

	CRP	ESH
Hasta grubu	1.61±1.70 mg/dL ( $p<0.001$ ).	24±24 mm/saat ( $p<0.001$ ).
Kontrol grubu	0.35±0.62 mg/dL	5±4 mm/saat
Hastalığı aktif olan grup	2.28±1.76 mg/dL ( $p=0.009$ )	32±19 mm/h ( $p=0.01$ )
Remisyondaki grup	1.34±1.63 mg/dL	20±26 mm/h
Anti-TNF alan grup	1.39±1.91 mg/dL	16±19 mm/h ( $p=0.014$ )
Anti-TNF almayan grup	1.81±1.48 mg/dL	31±27mm/h

Literatürde AS hastalarında yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadığımız için prokalsitonin sonuçları açısından karşılaştırma yapamadık. Diğer romatizmal hastalıklarla yapılmış çalışmalarda hastalığa bağlı olarak değişen sonuçlar bildirilmiştir.

Eberhard ve arkadaşları, sistemik otoimmün hastalık aktivitesini invaziv bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede prokalsitoninin faydasını değerlendiren ilk çalışmalardan birini yayınlamıştır (82). 18 sistemik lupus eritematoz (SLE) ve 35 ANCA-ilişkili vaskülit hastası olmak üzere toplam 53 hastanın serum örneklerini retrospektif olarak çalışmışlardır. 11 vaskülit hastasında eş zamanlı sistemik enfeksiyon tanısı konulmuştur. Sistemik enfeksiyonu olmayan 42 hastanın hepsinde

prokalsitonin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (<0.5 ng/mL). Çalışmada enfeksiyonu olmayan fakat altta yatan hastalığı aktif olanlarda CRP düzeyleri yüksek çıkmıştır. Eş zamanlı enfeksiyonu olan 11 hastanın serum prokalsitonin düzeyleri belirgin olarak yükselmiş ve bu düzeyler enfeksiyonun kontrolünden sonra düşmüştür.

Shin ve arkadaşları ateşi olan SLE hastalarında prokalsitonin düzeylerindeki değişimi prospektif olarak gözleyen ilk çalışmayı yapmışlardır. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonu olan SLE hastalarında (n=9), viral enfeksiyonu olanlarla(n=3), lupus alevlenmesi (n=7) veya remisyonda olan (n=11) SLE hastalarına göre prokalsitonin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (71). Nonviral enfeksiyonu olan grupta serum prokalsitonin düzeyleri sürekli yükselme eğiliminde gözlenmiş ve enfeksiyonun tedavisi sonrası düşmüştür.

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada Quintana ve arkadaşları 2 grup SLE hastasının; belirgin lupus aktivitesi olmayan 21 hasta ile aktif hastalığı olan 32 hastanın prokalsitonin düzeylerini karşılaştırmışlardır (99). İki grup arasında prokalsitonin düzeylerinin ortalaması açısından istatistiksel olarak fark bulunmamışken, sadece 3 hastada prokalsitonin düzeyleri belirgin olarak yüksek çıkmıştır. Bunların da aktif hastalığıyla beraber pnömoni (n=1), böbrek yetmezliği (n=1) veya üriner enfeksiyonu (n=1) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde ciddi bakteriyel enfeksiyon, sepsis veya sistemik çoklu organ yetmezliği yoktur. Bu çalışma SLE aktivitesinin serum prokalsitonin düzeylerini yükseltmediğini, yüksek prokalsitonin düzeyi olan bir SLE hastasında olası eşlik eden bir enfeksiyondan kuvvetle şüphelenilmesi gerektiğini göstermektedir.

Başka bir çalışmada aktif SLE (n=8) ve romatoid artrit (RA) (n=14) hastalarında prokalsitonin düzeyleri normal sınırın altında (<0.5 ng/mL), fakat aktif Wegener granülomatoz (WG) ve mikroskopik polianjitli 22 hastanın 4'ünde enfeksiyon olmadan normal değerlerden yüksek tespit edilmiştir (72). Aktif WG ve mikroskopik polianjitli hastalardan eş zamanlı enfeksiyonu olanların prokalsitonin düzeyleri enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada aktif ANCA+ vaskülit hastaları için sınır değer 0.89 ng/mL olarak hesap edilmiştir. Bu nedenle 1 ng/mL değerini yazarlar vaskülit alevlenmesi ile sistemik bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmek için sınır değer olmasını önermişlerdir.

Kuuliala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut reaktif artrit ve erken RA'te prokalsitonin düzeyleri normal bulunmuştur (100). Sistemik vaskülit

hastalarında yüksek prokalsitonin düzeylerinin dikkatli yorumlanması önerilmiştir. Çalışmalarda, WG (70,101), Kawasaki hastalığı (102) gibi vaskülitli hastalarda, enfeksiyon olmaksızın, sıklıkla da yüksek hastalık aktivite skoru ile korele olan artmış prokalsitonin düzeyleri bulunabildiği bildirilmiştir; Benzer sonuçlar erişkin still hastalığı için de bildirilmiştir (73,103). Bu hastalarda invaziv bakteriyel enfeksiyonu gösteren prokalsitoninin sınır değeri henüz bilinmemektedir.

Yeni yapılan bir çalışmada Schmidt ve arkadaşları, yeni tanı almış dev hücreli arterit (DHA) (n=36) ve polimiyalji romatika (n=10) hastalarında klasik inflamatuvar göstergeler yükselirken (ESH  $75\pm 23$  mm/h, CRP  $8.9\pm 57$  mg/dL) prokalsitonin düzeylerinin normal olduğunu ve 0.124 ng/mL'nin üzerine çıkmadığını gösterdiler (74). Delevaux ve arkadaşları da benzer sonuç bildirdiler (104). Onların yaptığı çalışmada ateş ve inflamatuvar sendrom (yüksek ESH ve/veya CRP) ile hastaneye başvuran 173 hasta 2 gruba ayrılmıştır; Dökümanite edilmiş bakteriyel veya fungal enfeksiyonu olan grup (n=60) ve nonbakteriyel inflamatuvar hastalığı olan grup (n=113). DHA tanısı alan 13 hastanın hepsinde ESH ve CRP düzeyleri yüksekken prokalsitonin düzeyleri 0.5 ng/mL'nin altındadır. Farklı olarak sistemik bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ise prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (>1.2 ng/mL).

Goodpasture sendromlu (GPS) hastalarda enfeksiyon olmadan yüksek prokalsitonin düzeyleri gösterilmiştir. Morath ve arkadaşlarının bildirdiği bir olgu serisinde hayatı tehdit eden tutulumu (akciğer tutulumu ve/veya ciddi böbrek yetmezliği) olan ve enfeksiyonu olmayan 5 hastanın 3'ünde yüksek, 1'inde orta derecede prokalsitonin artışı tespit edilmiştir (105).

Enfeksiyon yokluğunda prokalsitonin salınımı için yazarların değişik açıklamaları vardır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda prokalsitonin birikimi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle böbrek hastalarında da prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyon ve sepsis için doğru bir gösterge olduğu bildirilmiştir (106,107). Deneysel çalışmalarda böbrekler ve akciğerlerin yüksek prokalsitonin konsantrasyonu olan organlar olduğu gösterilmiştir (108,109). WG ve GPS ile ilişkili olarak bu organların otoimmün olayla ağır hasarı, anlamlı olarak salınımına ve serum prokalsitonin düzeylerinde artışa neden olabilir şeklinde yorum yapılmıştır. Çok az sayıda hastayı içermesine rağmen bu olgu serilerindeki sonuçlar, yüksek prokalsitonin düzeylerinin her zaman enfeksiyona işaret etmediğini düşündürmektedir. Sadece artmış prokalsitonin düzeylerine dayanarak (sistemik enfeksiyondan ziyade sadece ağır

organ hasarını yansıtabilir) ağır GPS'lu hastalarda immünsüpresif tedavi ve/veya plazmaferez kullanımında bir gecikme, böbrek iyileşmesi ve yaşam şansını düşürebilir.

Tamaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çeşitli sistemik otoimmün hastalığı olanlarda enfeksiyon tanısı için prokalsitoninin genel olarak iyi bir özgüllüğü olduğu gösterildi(110). Hastalığı alevli olan grupta yer alan 6 aktif RA'li hastanın (1'inde vaskülit varmış) median prokalsitonin düzeyi 0.05 ng/mL ve CRP düzeyleri 9.96 mg/L saptanmıştır. Fakat enfeksiyon grubundaki 7 RA'lı hastanın sadece 2'sinde prokalsitonin düzeyleri yüksektir. Diğer 5 hastanın prokalsitonin düzeyleri enfeksiyona rağmen normal bulunmuştur. Sayı çok az da olsa bu çalışma RA'li immünsüprese hastalarda negatif prokalsitoninin enfeksiyonu dışlamayabileceğini düşündürmektedir.

Schwenger ve arkadaşları bakteriyel enfeksiyonu olmayan 14 aktif RA hastasında prokalsitonin düzeylerini normal değerlerde (<0.5 ng/mL) bulmuşlardır(72). Romatoid faktör pozitif ve negatif hastalar arasında fark yoktur. Median CRP düzeyi 18 mg/L gibi yüksek bir değerdedir ve Hiç bir hastada enfeksiyon yoktur.

İnflamatuvar romatizmal hastalarda prokalsitoninin potansiyel kullanım alanlarından biri, akut inflamatuvar artrit septik artritтен ayırt etmektir. Bu, ayırıcı tanının hızlı ve doğru şekilde yapılmasının gerektiği ve sıklıkla da kolay olmayan bir durumdur. Prokalsitonin esas olarak sinovyal sıvıda yer alan monositlerde üretilir. Bu nedenle, sinovyal sıvıda prokalsitonin değerlendirilmesinin umut veren tanı koydurucu bir araç olduğu düşünülmüştür. Martinot ve arkadaşları akut artrit olan 42 hastada serum ve sinovyal prokalsitonin düzeylerini ölçmüşler (11 bakteriyel artrit, 18 RA ve 13 kristal artrit) ve bunları diğer klasik inflamatuvar göstergelerle (CRP, ESH, sinovyal sıvı selülaritesi, serum ve sinovyal IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri) karşılaştırmışlardır (111). Sinovyal prokalsitonin, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz artrit birbirinden ayırt edememiş, fakat artmış serum prokalsitonini, bakteriyel artrit tanısı için %55 duyarlılık ve %94 özgüllüğe sahipken, artmış CRP'nin %100 duyarlılık fakat %40 özgüllüğe sahip olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu durum başka çalışmalarla da doğrulanmıştır (112,113). İlginç olarak serum prokalsitonin düzeyleri, direkt inokulasyonla oluşan olgulara göre sistemik enfeksiyona bağlı septik artritli hastalarda daha yüksek gözlenmiştir.

Otoimmün hastalığı olanlarda bakteriyel enfeksiyon için prokalsitoninin tanısal doğruluğu, hasta ve kontrol seçimine göre değişebilmektedir. Örnek olarak Tamaki ve arkadaşlarının 29 bakteriyel enfeksiyonu olan hasta ile 70 sistemik otoimmün hastalık alevlenmesi olan hastanın prokalsitonin düzeylerini karşılaştırdığı çalışma verilebilir. Bu çalışmada, prokalsitoninin enfeksiyon için duyarlılığını önceki çalışmalara göre daha düşük (%53) bulmuşlardır(110). Bunun olası açıklamalarından birinin 29 hastanın 7'sinde sadece lokal enfeksiyon olduğu düşünülmüştür.

**Tablo 11.** Romatolojik hastalıklarda prokalsitonin ile yapılmış çalışmaların karşılaştırılması.

Romatolojik hastalıklarda prokalsitonin ile yapılmış çalışmalar	Prokalsitoninin hastalık aktivitesi ile ilişkisi	Prokalsitonin enfeksiyon ayırımındaki rolü
Sistemik otoimmün hastalık aktivitesini invaziv bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede prokalsitoninin faydasını değerlendiren çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	Enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitonin düzeyi yüksek, enfeksiyonu olmayanlarda düşük bulunmuş.
SLE hastalarında prokalsitonin düzeylerindeki değişimi prospektif olarak gözleyen çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	Nonviral enfeksiyonu olanlarda yüksek, diğerlerinde düşük bulunmuş.
2 grup SLE hastasının prokalsitonin düzeylerini karşılaştırıldığı çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	Sadece enfeksiyon tesbit edilen 3 hastada prokalsitonin değeri yüksek bulunmuş.
SLE ,romatoid artritli hastalar ile aktif Wegener granülomatoz ve mikroskopik polianjitli hastalarda prokalsitonin düzeyini karşılaştıran çalışma	Aktif Wegener granülomatoz ve mikroskopik polianjitli 22 hastanın 4'ünde enfeksiyon olmadan normal değerlerden yüksek tespit edilmiş. Ama aktif SLE ve RA da düşük bulunmuş.	Aktif WG ve mikroskopik polianjitli hastalardan eş zamanlı enfeksiyonu olanların prokalsitonin düzeyleri enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekmiş. Bu çalışmada aktif ANCA+ vaskülit hastaları için sınır değer 0.89 ng/mL olarak hesap edilmiş. Bu nedenle 1 ng/mL değerini yazarlar vaskülit alevlenmesi ile sistemik bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmek için sınır değer olmasını önermişler.

Sistemik vaskülit hastalarında yüksek prokalsitonin düzeylerini araştıran çalışma	Vaskülitli hastalarda, enfeksiyon olmaksızın, sıklıkla da yüksek hastalık aktivite skoru ile korele olan artmış prokalsitonin düzeyleri bulunabildiği bildirilmiştir; WG, Kawasaki, erişkin Still hastalığı için benzer sonuçlar bildirilmiştir.	Bu hastalarda invaziv bakteriyel enfeksiyonu gösteren prokalsitoninin sınır değeri henüz bilinmemektedir.
Yeni tanı almış dev hücreli arterit ve polimiyaljiya romatika hastalarında prokalsitonin düzeyini inceleyen çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	Sistemik bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ise prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak yüksekmiş; >1.2 ng/mL.
Goodpasture sendromlu hastalarda prokalsitonin düzeyini inceleyen çalışma	Hayatı tehdit eden tutulumu (akciğer tutulumu ve/veya ciddi böbrek yetmezliği) olan ve enfeksiyonu olmayan 5 hastanın 3'ünde yüksek, 1'inde orta derecede prokalsitonin düzeylerinde artış tespit edilmiş.	Enfeksiyon olmadığı halde prokalsitonin düzeyleri yüksek bulunmuş.
Çeşitli sistemik otoimmün hastalığı olanlarda enfeksiyon tanısı için prokalsitoninin kullanılmasını araştıran çalışma	Hastalığı alevli olan grupta median prokalsitonin düzeyi 0.05 ng/m bulunmuş.	Enfeksiyon grubunda 7 hastanın sadece 2'sinde prokalsitonin düzeyleri yüksekmiş. Diğer 5 hastanın prokalsitonin düzeyleri enfeksiyona rağmen normalmiş. Sayı çok az da olsa bu çalışma RA'li immünsüprese hastalarda negatif prokalsitoninin enfeksiyonu dışlamayabileceğini düşündürmektedir.
Bakteriyel enfeksiyonu olmayan aktif RA hastasında prokalsitonin düzeylerini gösteren çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	Bakteriyel enfeksiyonu olmayan 14 aktif RA hastasında prokalsitonin düzeylerini normal değerlerde (<0.5 ng/mL) bulmuşlar.
Akut inflamatuvar artrit septik artritden ayırt etmek için prokalsitoninin kullanımı ile ilişkili çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmamış.	Sinovyal prokalsitonin, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz artrit birbirinden ayırt edememiş. Fakat artmış serum prokalsitonin, bakteriyel artrit tanısı için %55 duyarlılık ve %94 özgüllüğe sahip bulunmuş. Serum prokalsitonin düzeyleri, direkt inokulasyonla oluşan olgulara göre sistemik enfeksiyona bağlı septik artritli hastalarda daha yüksekmiş.

Akut reaktif artrit ve erken RA'te prokalsitonin düzeylerini araştıran çalışma	Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuş.	prokalsitonin düzeyleri normal bulunmuş.
Bakteriyel enfeksiyonu olan hasta ile sistemik otoimmün hastalık alevlenmesi olan hastanın prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma	Hastalık aktivitesi ile enfeksiyon ayırımında duyarlılık düşük bulunmuş.	Prokalsitoninin enfeksiyon için duyarlılığı önceki çalışmalara göre daha düşük (%53) bulunmuş. Bunun nedeninin 29 hastanın 7'sinde sadece lokal enfeksiyon olduğu düşünülmüş.

Sistemik inflamatuvar romatizmal hastalıkları tedavi ederken kullanılan immünsüpresif ilaçlar prokalsitonin düzeylerini etkilememektedir (114). Ayrıca cerrahi veya travmaya bağlı strese de (69) prokalsitonin düzeylerinin yükselebildiği akılda tutulmalıdır. Ayrıca enfeksiyonun erken döneminde prokalsitonin düzeyinin düşük olabileceği veya kullanılan tekniğin sensitivitesindeki düşüklük nedeniyle oluşan yüksekliğin ölçülebilemediği unutulmamalıdır. Bu nedenle gereğinde tekrar ölçümler yapılabilir. Prokalsitoninin yükselmediği viral enfeksiyonların da özellikle immünsüprese hastalarda önemli fırsatçı komplikasyonlara yol açabileceği ve otoimmün hastalık alevlenmesini tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Prokalsitoninin romatolojik hastalıklarda kullanımını özetlersek öncelikle prokalsitoninin doğru ve güvenli kullanımında gücünü ve zayıflıklarını iyi tanımak gerekir. Henüz eldeki verilerle enfeksiyon hastalıklarındaki gibi sistemik otoimmün hastalıklarda prokalsitonine dayanan bir algoritma oluşturulmuş değildir (116,116). Farklı otoimmün hastalıklarda değişik sınır değer kullanmak özellikle bazı vaskülitik hastalıklar söz konusu olduğunda makul karşılanabilir. Tanıya ve klinik duruma (enfeksiyon ve hastalık alevlenmesi olasılığını yansıtan) göre yüksek duyarlı teknik yanı sıra daha düşük veya daha yüksek sınır değer kullanarak duyarlılık ve özgüllük artırılabilir. Bu arada dikkatli klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme en önemli yaklaşımdır.

Özellikle enfeksiyonun erken döneminde olduğu gibi yalancı düşük prokalsitonin düzeylerinin görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle kesin karar vermeden önce prokalsitonini gerektiğinde birkaç kez ölçmek daha doğru sonuç verecektir(117). Prokalsitonin normal sınırlarda olduğunda viral ve hatta mikobakteriyel enfeksiyon olasılığını akıldan çıkarmamalıdır.

Klinikte önemli bir sorun olan inflamatuvar artrit ve septik artrit ayırımında sinovyal sıvı prokalsitonin düzeyinin katkısı yok denecek kadar azken serum

prokalsitonin düzeyi daha faydalı bilgiler vermektedir. Fakat yine lokal enfeksiyon olduğundan değerlendirirken dikkatli olmak gerekir.

Bu çalışmada AS hastalarında normal bireylerdeki gibi prokalsitonin düzeyini ölçülemez düzeylerde tespit ettik. Bu durumda özellikle bakteriyel enfeksiyon geliştiğinde bunu prokalsitonin yüksekliği ile tanımak kolay olabilir. Literatürde bildirilen diğer romatizmal hastalıklardaki prokalsitonin düzeyleri ile kıyaslandığında ortaya çıkan bu tablo, yani tespit edilemeyecek kadar düşük düzeyde prokalsitonin, AS'in, prokalsitonin üretiminde etkili olan farklı bir sitokin profiline, daha az TNF-alfa gibi, sahip olmasıyla açıklanabilir.

Bu çalışmanın kısıtlıklarının başında eş zamanlı enfeksiyonu olan AS hastalarının ve romatizmal hastalığı olmayıp enfeksiyonu olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması gelmektedir. Aynı hasta grubunun takibinde enfeksiyöz bir hastalık geliştiğinde prokalsitonin düzeyleri tekrar çalışılabilir. Ayrıca özellikle akut artrit ile gelen hastalardan oluşan bir grup da çalışmaya dahil edilebilirdi. Mevcut grupların hasta sayısı da daha fazla olabilirdi.

Sonuç olarak aktiviteden ve kullanılan ilaçtan bağımsız olarak AS hastalarında prokalsitonin düzeyi yükselmemektedir. Özellikle bakteriyel veya fungal enfeksiyon düşünülen AS hastasında yüksek prokalsitonin düzeyi tanı açısından yardımcı olabilir. Bunun için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda, hastalığın kendisinden ve kullanılan immünsüpresif ilaçlardan kaynaklanan bir enfeksiyona yatkınlık vardır. Genellikle ortak klinik ve laboratuvar özellikler nedeniyle enfeksiyon ile hastalık alevlenmesi arasında ayırıcı tanı yapmak zorlaşmaktadır. Oysa tedavi yaklaşımları tamamen farklı olduğu için hızlı ve doğru ayırıcı tanı yapmak oldukça önemlidir. Ayrıca yeni monoartrit gelişen inflamatuvar romatizma hastasında bunun septik artrit olmadığını söylemek her zaman kolay olmamaktadır.

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki prokalsitonin düzeyleri oldukça düşüktür (<0.1 ng/mL). Serum prokalsitonin düzeyi bakteriyel, parazitik ve fungal enfeksiyon göstergesi olarak ve pnömoni, menenjit, pankreatit ve postoperatif ateşin takip ve tedavisinde önemli bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Serum prokalsitonin düzeyleri viral, lokal bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda veya neoplastik hastalıklarda yükselmez veya çok hafif yükselebilir. Prokalsitonin, diğer sık kullanılan inflamatuvar göstergelere göre, sepsis varlığıyla ilişkisi en güçlü ve yararlı belirteçtir.

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda prokalsitoninin, erişkin still hastalığı dışında romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, dev hücreli arterit, ANCA-ilişkili vaskülit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivasyonuna bağlı olarak artmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada AS'li hastalarda serum prokalsitonin düzeylerini ölçmek ve hastalık aktivitesi ile olası ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya; İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takip ve tedavi edilen, 30'u anti-TNF tedavi, 31'i konvansiyonel tedavi alan toplam 61 AS hastası ve 24 sağlıklı gönüllü kontrol alınmıştır. Hastaların genel fizik muayenesi yapılarak, hastalık aktivasyonunu ölçmeye yönelik BASDAI, BASFI formları doldurtulmuş ve BASMI ölçümleri yapılmıştır. AS takibinde rutin olarak kullanılan inflamatuvar belirteçlere ek olarak, her hastadan prokalsitonin için 2 cc kan alınarak serumu ayrılmış ve -80°C 'de saklanmıştır. Olguların toplanmasından sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarında prokalsitonin düzeyleri Mini Vidas cihazında (Biomerieux Diagnostik) BRAHMS PCT kiti kullanılarak immunoassay sandviç yöntemiyle çalışılmıştır.

Hastalığın tedavi biçiminden ve remisyonda olup olmamasından bağımsız olarak tüm hastaların ve kontrol grubunun prokalsitonin değerleri normal, hatta ölçülemez değerlerde bulunmuştur ( $<0.05$  ng/mL).

Literatürde AS hastalarında yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadığımız için prokalsitonin sonuçları açısından karşılaştırma yapılamamış diğer romatizmal hastalıklarla yapılmış çalışmalarda hastalığa bağlı olarak değişen sonuçlar bildirilmiştir.

Sonuç olarak aktiviteden ve kullanılan ilaçtan bağımsız olarak AS hastalarında prokalsitonin düzeyi yükselmemektedir. Özellikle bakteriyel veya fungal enfeksiyon düşünülen AS hastasında yüksek prokalsitonin düzeyi tanı açısından yardımcı olabilir. Bunun için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. SUMMARY

There is a susceptibility to infection caused by the disease itself and are used drugs in inflammatory rheumatic disease. Usually differential diagnosis between infection and the exacerbation of the disease is difficult because of the common clinical and laboratory features. On the other hand, the treatment is completely different and to make rapid and accurate differential diagnosis is important. In addition, in inflammatory rheumatic patients developing new monoarthritis, it is not easy to tell if septic.

In healthy individuals, circulating levels of procalcitonin is very low. Serum procalcitonin is used as an important determinant in bacterial, parasitic and fungal infections and is also used in the treatment and follow up of postoperative fever, pneumonia, meningitis, pancreatitis. Serum procalcitonin levels may rise only slightly or not in viral, mycobacterial, local bacterial or neoplastic diseases. Comparing to other inflammatory markers, the relationship between procalcitonin and sepsis is the most powerful and useful. Recently in various studies have been shown that procalcitonin was not increased in rheumatoid arthritis, systemic lupus, giant cell arteritis, systemic inflammatory disease such as ANCA-associated vasculitis except in adult still disease depending on the disease activity.

The aim of this study to measure the levels of serum procalcitonin in patients with AS and to investigate the possible relation with disease activity.

The study was done in 61 AS patients (30 treating with anti-TNF agent and 30 conventionally) being treated and followed in our hospital rheumatology outpatient clinic and 24 healthy volunteers. After general physical examination BASDAI, BASFI and BASMI scores of patients were determined for making a decision about the disease activity. In addition to inflammatory markers being used routinely in follow up, 2 cc blood for each patient was picked and their serum separated and stored at -80°C. After the collection of serums, procalcitonin levels were studied in our hospital biochemistry laboratory, using Mini Vidal device and Bhrans PCT kit the method of sandwich immunassay.

In all patients and control group, procalcitonin levels were found in normal ranges and procalcitonin levels were no related to treatment form or disease activity.

A similar study in patients with AS were not encountered in the literature for comparison of our study, that's why study results in other rheumatic disease have been reported.

In conclusion, procalcitonin levels in patients with AS, regardless of therapy and disease activity don't increase. High level of procalcitonin can help in diagnosis in AS patients especially with suspected bacterial or fungal infection.

For this, further studies are needed.



## 8. KAYNAKLAR

- 1- Maksymowych WP. Spondyloarthropathies : Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In : Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Philadelphia : Elsevier Limited ; 2003;1183-92
- 2- Crew MD , Effros RB , Walford RL et al. Transgenic mice expressing a truncated Peromyscus leucopus TNF- alfa gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. J Interferon Cytokine Res, 1998 ; 18:219-225
- 3- Redlich K, Gortz B, Hayer S, et al. Over expression of tumor necrosis factor causes bilateral sacroiliitis. Arthritis Rheum. 2004;50:1001-1005
- 4- Brown J, Ballou M, neuro L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis , Arthritis Rheum 1995; 38:499-505 .
- 5- La loux L, Voisin M-C, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2001;60:316-321.
- 6- Maruna P, N.K., Gürlüch R, Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res, 2000. 49 (Suppl 1): p. 57-61.
- 7- Whicher J, B.J., Monneret G, Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem, 2001 38(5): p. 483-93.
- 8- Russwurm S, W.M., Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K, Molecular aspects and natural source of procalcitonin. Clin Chem Lab Med, 1999 37(8): p. 789-97.
- 9- Schneider HG, L.Q., Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. Pathology, 2007 39(4): p. 383-90.
- 10- Bhatia BD, B.S., Newer diagnostic tests for bacterial diseases. Indian J Pediatr, 2007 74(7): p. 673-7.
- 11- Ertuğrul Ö, E.M., Prokalsitonin ve enfeksiyon. Klimik Dergisi, 2005. 18(2 ) : p. 59-62.
- 12- Meisner M, B.F., Reith HB, et al, Clinical experience with a semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. Clin Chem Lab Med, 2000. 38: p. 989-95.
- 13- Devrim İ, S.G., Prokalsitoninin çocukluk döneminde kullanımı. Hacettepe Tıp Dergisi, 2006. 37: p. 217-222.
- 14- Van Rossum AM, W.R., Oudesluys-Murphy AM, Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis, 2004. 4(10): p. 620-30.
- 15- Meisner M, Procalcitonin in different medical fields. In: Meisner M, ed. Procalcitonin: a new innovative infection parameter, biochemical and clinical aspects. 3rd edition. Stuttgart: Brahm's Diagnostica, 2000: p. 13.
- 16- Yenil O, Usman ON, Yassa K, et al. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. Z Rheumatol 1977; 36: 294-98.
- 17- Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ(ed). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197-1208.
- 18- Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St. Louis: Mosby 1994; 25.1-10.
- 19- Akkoç N, Khan MA,. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. APLAR Journal of Rheumatology 2005, 8: 146-53
- 20- Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Disease. Atlanta: Arthritis Foundation 1997; 189-195.
- 21- Çolak B, Çelik Ş, Kirazlı Y, et al. Ankilozan spondilitle bulgu ve belirtilerin epidemiyolojik dökümü. Ege Fiz Tıp Reh Der 1997; 3(3): 157-165.

- 22- Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philâdelphia: W.B. Saunders Company 1997; 969–982.
- 23- Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN (eds). *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press 1998; 1058–1070.
- 24- Sarpel T, Şahin G, Güzel R, et al. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1996; 2(4):247–249.
- 25- McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, et al. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244–50.
- 26- Ryall NH, Hellivell PS. A critical reviewv of ankylosing spondylitis. *Critical Reviewvs in Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 10(3): 265–301.
- 27- Calin A, Edmurjds L, Kennedy G. Fatigue in ankylosing spondylitis- Why is it ignored? *J Rheumatol* 1993; 20: 991–995.
- 28- Kılınç Ş, Dinçer F, Kes S, Kabukçu M. Ankilozan spondilitte kalp tutulumunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1997; 8(1): 15–19.
- 29- Jenkinson TR, Mallorie PA, VWhitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694–98.
- 30- Ölmez N, Günaydın R, Gürgan A, et al. Ankilozan spondilitte kalkaneus lezyonları. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; 3(3):167–171.
- 31- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 971–974.
- 32- Özel S, Ünal B, Tetik S, et al. Ankilozan spondilitte Ig A ve CRP düzeyleri: hastalık aktivitesi ile ilişkileri. *Romatizma* 1995; 10(2): 72–75.
- 33- Çoğalgi Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K, et al. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(1): 10–14.
- 34- Battafarano DF, West SG, Rak KM, et al. Comparison of bone scan, computedTomography and magnetic resonans imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993; 23: 161–176.
- 35- Uzun Ü, Uçan H, Bodur H, et al. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(4): 230–233.
- 36- Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 235–237.
- 37- Leirasolo-Repo M. Therapeutic aspects of spondyloarthropathies. *Scand J Rheumatol* 1998;27: 323-8.
- 38- Veys EM, Mielents H. CHnical aspects of spondyloarthropathies: What is new? *Rheumatology in Europe* 1995; 24(suppl2): 247-249.
- 39- Lau CS, Vargas RB, Louthrenoo W, et al. Spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases. Clin NorthAm* 1998; 24: 753-70.
- 40- Braun J. Therapy of spondyloarthritides. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:133-47.
- 41- CreemersMCW, van Riel PL, Franssen MJ, van de Putte LB, GribnauFW. Second-line treatment in seronegative spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24: 71-81
- 42- Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56: 32-6
- 43- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9): 1694–8.
- 44- Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(6): 750–7.
- 45- Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(4): 280–4.
- 46- Sox HC and Liang MH:The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Int med* 1986; 104:515-23

- 47- Bedell SE and Bush BT : Erythrocyte sedimentation rate,from folklore to facts.Am J Med 1985;78:1001-9
- 48- Henry JB: Clinical diagnosis and Management . WB Saunders , Philadelphia, PA, pp662-3
- 49- Fiscbach Ft:A Manual of Labaratory Diagnostic Tests.JB Lippincott, Philadelphia PA1980.pp50-54
- 50- Öztürk T, Egemen A: Birinci basamakta bir laboratuar testi:eritrosit sedimentasyon hızı. Sted 2003;12:10:383-86
- 51- Pepys,M.B. and Gideon M.H.C. C-reactive protein:a critical update.J Clin.Invest. 2003;111:12.1805-11
- 52- Pepys,M.B. and Baltz, M.L.Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins and serum amiloid A proteins.Adv. Immunol.1983;91:1351-57
- 53- Hutchinson,W.L.et al Immunoradiometrik assay of circulating C reactive proteinage-related values in the adult general population.Clin. Chem. 2000;46:934-38
- 54- Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. Baillieres Clin Rheumatol. Aug 1989;3(2):321-38
- 55- Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. Baillieres Clin Rheumatol. Aug 1989;3(2):321-38.
- 56- Timms AE, Crane AM, Sims AM, Cordell HJ, Bradbury LA, Abbott A, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. Am J Hum Genet. Oct 2004;75(4):587-95
- 57- Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, Gladman DD, Peddle L, Inman RD. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. Arthritis Rheum. Mar 2006;54(3):974-85
- 58- Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nat Genet. Nov 2007;39(11):1329-37
- 59- Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. Jul 2008;20(4):384-91
- 60- Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). Feb 2008;47(2):132-7.
- 61- Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. Apr 2008;58(4):1020-5.
- 62- Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. Oct 2008;67(10):1451-4.
- 63- Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD, et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. Rheumatology (Oxford). Apr 2009;48(4):386-9.
- 64- Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. Jul 2008;20(4):392-7.
- 65- McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. Oct 3 1998;352(9134):1137-40.
- 66- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. J AmMed Assoc 1995;273:117-23.
- 67- Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidecto-mized patient. Intensive Care Med 1999;25:1031.
- 68- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004;39:206-17.

- 69- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34(7):1996-2003
- 70- Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheuma* 1997;40(7):1250-6.
- 71- Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(10):988-9
- 72- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in auto-immune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26(5):274-6.
- 73- Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):123-8
- 74- Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, Salle V, Smail A, Chatelain D, et al. Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(2):158-9.
- 75- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):17-29.
- 76- Preas HL 2nd, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001;184(3):373-6.
- 77- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
- 78- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin—a marker of bacterial infection. *Infection* 1997;133-4.
- 79- Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *J Infect Dis* 1995;20:641–5.
- 80- Richard-Lenoble D, Duong TH, Ferrer A, Lacombe C, Assicot M, Gendrel D, et al. Changes in procalcitonin and interleukin-6 levels among treated African patients with different clinical forms of malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1997;91:305–6
- 81- Çocukluk çağı menenjitlerinde viral ve bakteriyel menenjit erken ayırıcı tanısında serum ve beyin omurilik sıvısı prokalsitonin düzeylerinin yeri ve akut faz göstergeleri ile karşılaştırılması. Derya Özmen. *Uzmanlık Tezi, İzmir* 2009
- 82- Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
- 83- Nylén ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996;312(1):12-8.
- 84- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000;28:1828-32.
- 85- Marc E, Ménager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guérin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during outbreak. *Arch Pediatr* 2002;9:358-64.
- 86- Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54.
- 87- Laifer G, Wasner M, Sendi P, Graber P, Gratzl O, Huber P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(8):679-81
- 88- Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):875-81.

- 89- Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol* 2002;72(4):643-9.
- 90- Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? I Delèvaux, M André, M Colombier, E Albuisson, F Meylheuc, R-J Bègue, J-C Piette, O Aumaître *Ann Rheum Dis* 2003;62:337–340
- 91- Zarka V, Valat C, Lemarié E, Boissinot E, Carré Ph, Besnard JC, et al. Procalcitonine sérique et pathologie infectieuse respiratoire. *Rev Pneumol Clin* 1999;6:365–9.
- 92- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- 105- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):396-404.
- 93- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396-404.
- 94- Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002;30(9):2091-5.
- 95- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
- 96- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
- 97- Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000;14(1):73-8.
- 98- Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26(6):1001-6.
- 99- Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14(3):138-42.
- 100- Scand J Rheumatol. 2004;33(1):13-8. Cellular and humoral markers of systemic inflammation in acute reactive arthritis and early rheumatoid arthritis. Kuuliala A, Takala A, Siitonen S, Leirisalo-Repo M, Repo H).
- 101- Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross W. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1998;25(8):1531-3.
- 102- Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2004;48(2):199-205.
- 103- Clin Rheumatol. 2009 Jun;28 Suppl 1:S3-6. Epub 2008 Oct 7. Multi-organ failure in adult onset Still's disease: a septic disguise. Ames PR, Walker E, Aw D, Marshall D, de Villiers F, Staber M.
- 104- Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bègue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):337-40.
- 105- Morath C, Sis J, Haensch GM, Zeier M, Andrassy K, Schwenger V. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2701-4.
- 106- Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(24):849-53.

- 107- Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2003;15(3):297-301.
- 108- Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992;24(9):439-43.
- 109- Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in nonthyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003;35(5):290-5.
- 110- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008; 35(1):114-9.
- 111- Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puéchal X, Saraux A, Lioté F, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(3):303-10.
- 112- Hügle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):453-6.
- 113- Fottner A, Birkenmaier C, von Schulze Pellengahr C, Wegener B, Jansson V. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthroscopy* 2008;24(2):229-33.
- 114- Serum Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases-Where Are We Now? Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb 2.
- 115- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin guided antibiotic use vs a standard approach in lower respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168(18):2000-8.
- 116- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
- 117- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600-7.
- 118- M Dougados, R Landewe. Spondyloarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *Eular compendium on rheumatic diseases*. Editor JWW Bijlsma. 2009, 108-110.

## 9. EKLER

### EK 1: BASDAİ FORMU

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



## EK 2: BASFI FORMU

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

\*\* Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.

ÖRNEK:



1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek



2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek



3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak



4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak



5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak



6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

