

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLİ OLGULARDA
HASTALIK AKTİVİTE BELİRTECİ OLARAK
FEKAL KALPROTEKTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevil Derya ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN

ISPARTA - 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SpA'lara Genel Bakış	3
2.2. Alt Tipler	4
2.2.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit	4
2.2.2. Psöriatik Artrit	5
2.2.3. Enteropatik Artrit.....	5
2.2.4. Reaktif Artrit.....	6
2.2.5. Juvenil Başlangıçlı SpA.....	6
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. Patogenez.....	7
2.4.1. Genetik.....	7
2.4.1.1. HLA-B27 Geni.....	7
2.4.1.2. B27 Dışı MHC Genleri	8
2.4.1.3. MHC Dışı Genler	8
2.4.2. Enfeksiyonlar	8
2.4.3. İnflamasyon	8
2.5. Klinik Özellikler.....	9
2.5.1. Romatolojik	9
2.5.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı.....	9
2.5.1.2. Ankiloz.....	10
2.5.1.3. Kırık	10
2.5.1.4. Periferik Artrit	10
2.5.1.5. Daktilit (Sosis Parmak)	11
2.5.1.6. Ön Göğüs Duvarı Ağrısı ve Aksiyel Eklem Tutulumu (Kalça ve Omuz).....	11
2.5.1.7. Entezit	11
2.5.2. Eklem Dışı Özellikler	11
2.5.2.1. Üveit.....	11

2.5.2.2. Kardiyak Tutulum	12
2.5.2.3. Akciğer Tutulumu	12
2.5.2.4. Böbrek Tutulumu	12
2.5.2.5. Gastrointestinal Tutulum.....	12
2.5.2.6. Cilt Tutulumu	13
2.6. Komorbidite.....	13
2.7. Laboratuvar	13
2.8. Görüntüleme	14
2.9. Sınıflandırma Kriterleri	15
2.10. Tedavi	16
2.10.1. Aksiyel SpA.....	16
2.10.1.1. NSAİİ	16
2.10.1.2. Analjezikler	17
2.10.1.3. Glukokortikoidler	17
2.10.1.4. Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARDlar).....	17
2.10.1.5. Anti-TNF Tedavi.....	18
2.10.1.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar	18
2.10.1.7. Farmakolojik Olmayan Tedavi	19
2.10.1.8. Cerrahi.....	19
2.10.2. Periferel SpA – Psöriatik Artrit	19
2.10.2.1. NSAİİ	19
2.10.2.2. Glukokortikoidler	20
2.10.2.3. DMARDlar.....	20
2.10.2.4. Anti-TNF Tedavi.....	20
2.11. Değerlendirme/Takip.....	20
2.12. Hastalık Aktivitesini Değerlendirme	21
2.13. Hastalık Şiddeti	22
2.14. Hareket Açıklığı	22
2.15. SpA’larda Bağırsak İnflamasyonu	22
2.16. Kalprotektin.....	23
3. MATERYAL- METOD	25
3.1. İstatistiksel İncelemeler	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34

ÖZET.....	38
ABSTRACT	39
KAYNAKLAR	40
EKLER.....	44
Ek 1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	44
Ek 2. Romatoid Artrit İçin Hastalık Aktivite Skoru (DAS 28)	45



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assesment of spondiloartropati international society
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	: C-reaktif protein
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drugs
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA B27	: Human leukocyte antigen B27
İBH	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
MHC	: Major histocompatibility complex
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuar ilaç
PsA	: Psöriyatik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
SI	: Sakroiliak
SpA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sulfasalazin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α
USG	: Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. SpA’larda görülen klinik özellikler ve prevalansı	3
Tablo 2. AS için modifiye New York kriterleri 1984	4
Tablo 3. PsA için CASPAR sınıflama kriterleri.....	5
Tablo 4. Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri	15
Tablo 5. Periferel SpA için ASAS kriterleri.....	15
Tablo 6. Bath AS fonksiyonel indeks (BASFI).....	21
Tablo 7. Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI)	21
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	26
Tablo 9. SpA tanısı ile izlenen hasta ve sağlıklı grubun demografik özellikleri.....	27
Tablo 10. Hastaların hastalık süresi ve hastalık aktivitesi dağılımı	28
Tablo 11. Sağlıklı ve hasta grubun klinik ve laboratuvar değerlendirmesi	28
Tablo 12. Hastaların almakta olduğu tedaviler.....	29
Tablo 13. Hasta ve sağlıklı grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırması	30
Tablo 14. Hastaların hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin korelasyon analizi.....	33
Tablo 16. Fekal kalprotektin ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorlarının ilişkisi	33

1. GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA); kronik, temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferik ve eklem dışı belirtilerin de görülebildiği bir grup hastalıktır. SpA, aksiyel ve periferik olarak ayrılır. Aksiyel SpA, ankilozan spondilit (AS); periferik SpA, reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), enteropatik artrit ve juvenil SpA'yı kapsar. AS, SpA'ların prototipi olarak kabul edilir (1). SpA'ların temel klinik özellikleri, aksiyel iskeletin inflamasyonu (sakroiliak eklem ve omurga), periferik artrit ve entezittir.

SpA toplumda sık görülen, sıklıkla genç nüfusu etkileyen, ağrı, hareket kısıtlılığı ve işlev kaybına neden olarak hayat kalitesini önemli ölçüde azaltan hastalıklardır. Günümüzde artış gösteren tedavi seçeneklerine rağmen, hem kas-iskelet sistemi tutulumları hem de diğer sistemlerin tutulumu ile hastalar için önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir.

Hastalığın patogenezi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır. Sitokinler, hastalığı başlatıcı faktörler üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (1). SpA ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) benzer bir etyopatogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. SpA'lı hastalarda %60'a varan oranda subklinik bağırsak inflamasyonu tanımlanmıştır (2). Halen, SpA'lı hastalarda bağırsak inflamasyonunun varlığını gösteren, invaziv olmayan, kesin bir analiz yöntemi bulunmamaktadır.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için günümüze kadar birçok skorlama sistemi geliştirilmiş, çeşitli fizik muayene ve laboratuvar değerleri kullanılmıştır. ESH ve CRP'nin özellikle aksiyel SpA'lar için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (3).

Kalprotektin, S100 protein ailesinin bir üyesidir ve S100A8 ve S100A9 proteinlerinin bir heterodimerik kompleksidir. Lokal inflamasyonda, aktive olmuş hücreler inflamatuvar bölgeye göç eder ve kalprotektini lokal olarak serbest bırakır; bağırsak iltihabı durumunda, kalprotektin bağırsak lümenine ve dışkıya salınır. Fekal kalprotektin, hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın ve hastalık relapsının ya da postoperatif nüksün öngörülmesinde, İBH'da sıklıkla kullanılan bir biyobelirteç (4).

Fekal kalprotektin tayini invaziv değildir ve kolay uygulanan, güvenilir bir test yöntemidir. Literatürde, SpA'larda bir biyobelirteç olarak kalprotektinin potansiyelini destekleyen bazı kanıtlar vardır. Çalışmaların çoğu SpA'lı hastalarda, sağlıklı

kontrollere göre kalprotektin düzeyinin arttığını göstermiştir. Bazı çalışmalar, CRP kullanılarak değerlendirilen hastalık aktivitesi ile serum kalprotektin düzeyini ilişkili bulmuştur (4). Devam eden çalışmalarda, kalprotektinin de hastalığın bağırsak tutulumunu ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir.

Hastalığın prognozunu belirleme ve tedavi seçeneklerini değerlendirmede hastalığın aktivitesi önemli bir parametredir. Biz de bu çalışmamızda kalprotektinin hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek güvenilir bir biyobelirteç olup olmadığını saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SpA'lara Genel Bakış

SpA'lar; kronik, temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferik ve eklem dışı belirtilerin de görülebildiği bir grup hastalıktır. SpA, aksiyel ve periferik olarak ayrılır. Aksiyel SpA, AS; periferik SpA, ReA, PsA, enteropatik artrit ve juvenil SpA'yı kapsar. AS, SpA'ların prototipi olarak kabul edilir (1).

SpA, özellikle major histocompatibility complex (MHC) I molekülü olan HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) pozitif, genetik olarak yatkın kişilerde görülür. Bununla birlikte; patogeneizde çevresel etkenlerin de rol aldığı düşünülmektedir (1).

Tablo 1. SpA'larda görülen klinik özellikler ve prevalansı

Klinik Özellikler/ Hastalıklar	Aksiyel SpA	Psöriatik artrit	Enteropatik artrit	Reaktif artrit	Juvenil SpA	Periferik SpA
Aksiyel tutulum	+++	++	++	++	+	+
Periferik artrit	+	+++	+	+	+	+++
Entezit	+	+	+	+	+	++
Eklem dışı tutulum						
Üveit	++	+	+	+	+	+
Psöriazis		+++				+
İshal			+++			
Konjonktivit, Üretrit				+++		
Aort yetmezliği	+	+	+	+	+	+

Bu hastalıkların takip ve tedavisi; kesin tanısından çok, klinik prezentasyona göre yapılmaktadır. Omurga ve sakroiliak (SI) eklemlerin inflamasyonu, periferik artrit ve entezit görülür. Entezit, SpA'nın ayırıcı patolojik bulgusudur. Eklem dışı bulgular alt tiplerde benzerlik gösterebilir ya da belli bir alt gruba özgü olabilir. Örneğin PsA'da cilt lezyonları, enteropatik artritte bağırsak tutulumu, klasik reaktif artritte okülo-üretro-sinovial tutulumun görülmesi alt gruba özgü bulgulardır (1).

2.2. Alt Tipler

SpA'ların klinik özellikleri geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Bazı özellikler, bazı alt tiplerde daha sık görülür. Bununla birlikte belirtiler çakışabilir ve bütün klinik özellikler bütün alt tiplerde görülebilir (1).

2.2.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit

AS, aksiyel SpA'nın prototipidir. Omurga hareketinin kısıtlanması ile sonuçlanan spinal ağrı, SI eklemler ve omurgada radyolojik olarak gösterilen yapısal değişiklikler ile karakterizedir. Bununla birlikte; entezit (%40-60), akut ön üveit (%30-50) gibi bulgular da görülebilir. Aksiyel SpA'nın gidişatı oldukça değişkendir. Devamlı aksiyel inflamasyon, omurgada hareket kısıtlılığı ve azalmış fonksiyonla ilişkili radyografik progresyon karakteristik özellikleridir. Aksiyel SpA genellikle genç erişkinlik döneminde başlar (1).

Modifiye New York kriterleri, klinik pratikte ve çalışmalarda hastaları AS olarak sınıflandırmada sık kullanılır. Bununla birlikte; Modifiye New York kriterleri, ilerlemiş hastalıkta iyi sonuç verirken, hastalığın erken evrelerini belirlemekte yetersizdir (1). Bu nedenle; aksiyel ve periferik SpA için, Assessment of SpA international Society (ASAS) tarafından yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (5).

Tablo 2. AS için modifiye New York kriterleri 1984

Tanı	Evreleme
Klinik kriterler - Hareketle azalan, istirahatle rahatlamayan, 3 aydan uzun süren bel ağrısı ya da katılığı - Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı - Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlere göre azalmış olması Radyolojik kriterler - İki taraflı 2. dereceden yüksek dereceli sakroiliit ya da tek taraflı 3-4. derece sakroiliit	Kesin AS: Radyolojik kriterler varken, en az bir klinik kriterin bulunması Olası AS: - Üç klinik kriterin bulunması - Klinik kriterlerin hiçbiri olmadan, radyolojik kriterin bulunması

2.2.2. Psöriatik Artrit

Psöriazis, sık görülen bir cilt hastalığıdır (beyaz ırkta %1-3 prevalans). Kadın ve erkekleri eşit derecede etkiler. Hastaların %10-20'sinde PsA görülür. Psöriazis genellikle artritiden önce ortaya çıkar, hastaların %20'sinde aynı anda görülebilir, %15 hastada ise artrit, psöriazis tanısından önce bulunur. Artrit genellikle 30-50 yaşlar arasında görülmekle birlikte, çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Periferik eklem tutulumu poliartiküler ya da oligoartiküler olabilir. Psöriatik eklem hastalığının tipik şekli, asimetrik distal interfalangeal tutulum ve daktilittir. %5 hasta predominant spondilit ile karşımıza çıkabilir. PsA, eklem çevresinde yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Periartiküler osteopeni görülmez ve eklem boşluğu kısmen korunmuştur. PsA kronik eroziv bir hastalıktır ve tedavisi romatoid artrit tedavisi ile benzerlik gösterir (1).

CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleri PsA için %91 duyarlılık ve %99 özgüllüğe sahiptir (6).

Tablo 3. PsA için CASPAR sınıflama kriterleri

CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)
• Mevcut psöriazis – 2 puan • Psöriazis öyküsü (halen mevcut değilse) – 1 puan • Birinci veya ikinci derece akrabalarda psöriazis öyküsü (kendisinde mevcut değilse) – 1 puan • Daktilit – 1 puan • Jukstaartikuler yeni kemik oluşumu – 1 puan • Negatif romatoid faktör (RF) – 1 puan • Tırnak distrofisi – 1 puan Toplam puanın en az 3 olduğu durumda hasta PsA olarak düşünülür.

2.2.3. Enteropatik Artrit

Enteropatik artrit; ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan inflamatuvar artrit tanımıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) artrit görülme prevalansı %17-20'dir. Crohn hastalığında daha sık görülür (1).

Enteropatik artrit en sık olarak diz ve ayak bileğinde ortaya çıkar, genellikle geçici ve gezicidir, eklemde erozyon oluşturmaz. Aksiyel tutulum ve entezit bulunabilir. Bazı vakalarda artrit kronik ve destrüktif bir hal alabilir. İntestinal belirtiler genellikle artritten önce veya artrit ile birlikte görülür ancak artrit daha önce de ortaya çıkabilir (1).

2.2.4. Reaktif Artrit

ReA, vücuttaki herhangi bir enfeksiyondan sonra 1 ay içerisinde ortaya çıkan aseptik periferik artiriti tanımlar. Bu enfeksiyon genellikle *Chlamydia trachomatis* ile oluşan genitoüriner sistem enfeksiyonu veya gram negatif bakterilerle (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) oluşan enterittir. Olguların %25'inde ReA'ya neden olan mikroorganizma tespit edilemez (1).

ReA tipik olarak akut, asimetrik oligoartrit şeklindedir ve sıklıkla eklem dışı bulgular eşlik eder. Oküler inflamasyon (konjonktivit veya akut iritis), entezit, mukokutanöz lezyonlar, üretrit ve nadiren kardit gibi eklem dışı bulgulardan bir veya daha fazlası görülebilir (1).

Hastaların %15-30'unda kronik veya rekürren periferik artrit, sakroiliit veya spondilit meydana gelebilir. Kronik ReA olan hastaların çoğunda SpA aile öyküsü veya HLA-B27 pozitifliği bulunur (1).

2.2.5. Juvenil Başlangıçlı SpA

Juvenil başlangıçlı SpA genellikle 8-12 yaş arasında periferik artrit veya entezit olarak ortaya çıkar. Klinik olarak erişkin SpA'ya benzer ancak bazı farklılıklar mevcuttur. Başlangıçta oligoartrit görülmesi tipiktir ve daktilit daha sık görülür. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler çocuklarda daha sıktır. Prognozu, erişkin SpA'ya göre daha kötüdür (1).

2.3. Epidemiyoloji

AS'nin Caucasian ırkta tahmini prevalansı %0,5 ile %2 arasındadır. AS'nin prevalansı HLA-B27 ile paralellik gösterir. Beyaz ırkta sağlıklı kişilerin %8'i HLA-B27 pozitifdir, AS popülasyonunda ise bu oran %92'dir. ReA, PsA ve enteropatik spondilit olguları %60 oranında HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme olasılığı %1-5 iken, birinci derece akrabada hastalık öyküsü olması, riski %15-20 düzeyine çıkarmaktadır (1).

AS, erkeklerde 2:1-3:1 oranında daha sık görülür. Semptomların ortalama başlangıç yaşı 26'dır. Özellikle HLA-B27 negatif olan hastalarda tanıda sıklıkla gecikme yaşanabilir (1).

2.4. Patogenez

2.4.1. Genetik

SpA'ların etiyolojisi hala çoğunlukla bilinmemekte olup genetik ve çevresel etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Olguların sıklıkla ailesel olarak kümelenmesi nedeniyle, genetik geçiş olduğu düşünülmektedir. Tanımlanan ilk genetik faktör doku antijeni HLA-B27'dir. İleri genetik araştırmalar; hastalıkla ilişkili olabilecek çeşitli B27 alt tipleri, B27 dışı MHC ve MHC dışı genler bulunmasını sağlamıştır. Ancak halen bu genlerin hangi yolla hastalığa neden olduğu net değildir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1).

2.4.1.1. HLA-B27 Geni

HLA-B27 geni ile AS ilişkisi ilk olarak 1973'te tanımlanmıştır ancak genin patofizyolojideki yeri hala net olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda son zamanlarda yapılan çalışmalarda HLA-B27'nin diğer sınıf 1 molekülleri gibi davranmadığı, içerdiği ağır zincirlerin β 2-mikroglobulin içermeyen hafif zincirlere dönüşebildiği gösterilmiştir. Bu durumun proinflamatuvar cevaba aracılık ettiği düşünülmektedir, bu hipotez hala araştırma aşamasındadır (1).

2.4.1.2. B27 Dışı MHC Genleri

MHC; çoğu immünregülasyonda rol alan 220 gen içerir. Günümüzde, AS ile ilişkili B27 dışı MHC geni henüz bulunmamıştır (1).

2.4.1.3. MHC Dışı Genler

Son dönemde, AS ile ilişkili MHC dışı gen tanımı yapan iki önemli çalışma bulunmaktadır. 2010'da yapılan, ilk çalışma olan TASC, interlökin 23 reseptörü (IL-23R) ve endoplazmik retikulum amino-peptidaz 1 (ERAP1) ile hastalık ilişkisini göstermiştir. IL-23R İBH ve PsA ile de ilişkili bulunmuştur. Bu durum, sözü edilen hastalıkların sıklıkla beraber görülmesini kısmen açıklayabilir (1).

TASC tarafından yürütülen ikinci çalışmada 2p15 ve 21q22 kromozomları, IL-IR2 ve ANTXR2 genleri hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TNFSF15 ve TNFR1 genleri ile TRADD genini içeren 16q kromozomunun da hastalıkla ilişkili olabileceğinin gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur (1).

2.4.2. Enfeksiyonlar

B27-Tg olan sıçanlar probiyotik ortamda yetiştirildiğinde SpA benzeri hastalık geliştiği, bakteri bulunmayan ortamda yetiştirildiğinde ise hastalık gelişmediği görülmüştür. Hastalığın şiddetinin HLA-B27 ekspresyonu ile orantılı olduğu bulunmuştur (1).

Birçok gastrointestinal ve genitoüriner patojenin (*Campylobacter* spp, *Chlamydia* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp gibi) HLA-B27 ilişkili ReA'da tetikleyici rolü olduğu gösterilmiştir. AS gelişmesi için ise bağırsak patojenleri ve bağırsak inflamasyonu bulunma gerekliliği net değildir (1).

2.4.3. İnflamasyon

AS'de en sık inflamasyon görülen bölgeler; SI eklemler, entesis bölgeleri, vertebraların intervertebral disklere bağlandığı bölgeler, periferik eklem sıvıları, gastrointestinal sistem ve gözlerdir (1).

Sakroiliitte histolojik olarak T hücre infiltrasyonu, CD68 pozitif makrofajlar, fibroblast proliferasyonu, neovaskularizasyon, TNF α (tumour necrosis factor α) blokörü ve TGF β (transforming growth factor) mRNA'larında artmış ekspresyon görülür (1).

SpA görülen sinovitin özellikleri diğer inflamatuvar artritler ile benzerdir. Artmış adhezyon molekülleri ve kemotaktik faktörler ile birlikte artmış damarlanma ve endotelial hücre aktivasyonu görülür (1).

Entezit, SpA'da bir diğer tutulum şeklidir ve kıkırdak dokusu, inflamasyonun en önemli hedeflerinden biridir. İnflamatuvar lezyonlar; yumuşak doku inflamasyonunun yanı sıra, CD8, CD4 T hücreler, B hücreler, makrofaj ve osteoklastlar tarafından kemik iliğinin infiltrasyonu ile karakterizedir. Entezitin erken fazında CD68 ve makrofajlar baskın iken ilerlemiş hastalıkta lenfosit artışı görülür (1).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Romatolojik

2.5.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı

Aksiyel SpA bulunan hastaların %75'inde hastalığın ortaya çıkış şekli inflamatuvar bel ağrısıdır. Klasik olarak; ağrı, lomber bölgede ya da lumbosakral bileşkede başlar. Tipik olarak, başlangıçta sinsidir ve birkaç ay içinde sürekli hale gelir. İstirahat ile artar, egzersiz ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile azalır. 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu görülür, geceleri uykudan uyandıran ağrı görülebilir. Görüntülemelerde sakroiliit ya da spondilit baskın bulgudur. Ankiloz gelişmesiyle birlikte genellikle ağrı azalır ancak fonksiyon kaybında artış görülür. İntermittan alevlenme ve remisyonlarla birlikte semptomlar daha hafif olabilir. Akut başlangıçlı ağrı, hareketle artan semptomlar mekanik veya dejeneratif nedenlerin varlığını düşündürür ancak hastada her iki patoloji de bulunabilir (1).

İnflamatuvar bel ağrısı SpA'daki ana semptomlardan biridir ancak tanı/sınıflandırma ve taramadaki değeri henüz kanıtlanmamıştır. Kronik bel ağrısı olan hastaların %5'inde SpA mevcuttur (1).

2.5.1.2. Ankiloz

Spondiliti olan hastaları ilgilendiren en önemli durumlardan biri de ankiloza progresyon olmasıdır. Kostovertebral ve sternokostal eklemlerin, bağların ossifikasyonu, aksiyel iskeletin ankilozu ile sonuçlanır. Anormal postürün ilk belirtisi lomber lordozun kaybolmasıdır, sonrasında torakal kifozda artış görülür. Ağır olgularda boyun ileri doğru eğilir. Spinal hareket her yönde kısıtlanır. Eşlik eden kas spazmı nedeniyle hareket kısıtlılığı ve ankilozun derecesi korelasyon göstermeyebilir (1).

Göğüs duvarı hareketinin kısıtlandığı hastalarda hava akım ölçümleri normaldir ancak vital kapasite azalmıştır. Ağır olgularda solunum yetmezliği görülebilir (1).

2.5.1.3. Kırık

SpA'da inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu meydana gelmesine rağmen, uzun süreli hastalıkta spinal osteoporoz görülebilir, bu da artmış kırık riski ile ilişkilidir. Spinal osteoporoz hastalığa bağlı olarak azalmış aktivite ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu oluşur (1).

2.5.1.4. Periferel Artrit

Periferel artrit tipik olarak asimetrik, oligoartikülerdir ve alt ekstremitayı tutar. Üst ekstremita tutulumu tipik olarak PsA ile ilişkilidir. Bilateral simetrik poliartiküler tutulum da mümkündür, romatoid artritlen farklı olarak distal interfalangeal eklemler tutulur (1).

2.5.1.5. Daktilit (Sosis Parmak)

Daktilit; tamamıyla spesifik olmasa da PsA'nın karakteristik özelliğidir. Sinovitten farklı olarak şişme sadece eklemdedir, tüm parmağa yayılır. Sinovit, entezit, tenosinovit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur (1).

2.5.1.6. Ön Göğüs Duvarı Ağrısı ve Aksiyel Eklem Tutulumu (Kalça ve Omuz)

Göğüs duvarı ağrısı hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve sternoklavikular, manubriosternal veya sternokostal artrit bir sonucudur. Göğüs kafesinde hareket kısıtlılığı yaratabilir (1).

Kalça ve omuz eklemlerinin artrit genellikle hastalığın ilk 10 yılı içinde görülür ve hastaların üçte biri etkilenir. Kalça tutulumu genellikle iki taraflıdır, sıklıkla şiddetli destrüksiyon ve hareket kısıtlılığına yol açar (1).

2.5.1.7. Entezit

Entezisin (tendon, bağlar, fasya ve eklem kapsüllerinin kemiğe yapıştığı bölgeler) ağırlı inflamasyonu, SpA'nın ayırt edici patolojik özelliğidir. Tipik entezit, aşıl tendonunun veya plantar fasyanın inflamasyonuna bağlıdır ve topuk ağrısı olarak kendini gösterir. Entezit, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) ile görüntülenebilir. Düz grafide görülebilmesi için yeni kemik oluşumunun başlanmış olması gerekir (1).

2.5.2. Eklem Dışı Özellikler

2.5.2.1. Üveit

Akut anterior üveit, AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusudur. Hastaların %20-30'unda görülür ve bu hastaların %25-40'ında tekrarlayan üveit mevcuttur. HLA-B27 pozitif olan olgularda insidans daha yüksektir. Erken tanı ve tedavi geri dönüşümsüz görme kaybını önlemek açısından önemlidir. Tipik olarak tek taraflı göz

ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış lakrimasyon ile karakterizedir. Tedavi ile ataklar genellikle 2-3 ay içinde geriler. PsA ve enteropatik SpA'da üveit, daha kronik ve bilateral gelişme eğilimindedir ve sıklıkla gözün arka elemanlarını etkiler (1).

2.5.2.2. Kardiyak Tutulum

Kardiyak özellikler nadir görülür ancak ağır seyredebilir. Kalp bloğu en sık görülen durumdur. Aseptik endokardite sekonder gelişen aort yetmezliği ciddi bir kardiyak bulgudur (1).

2.5.2.3. Akciğer Tutulumu

İleri hastalıkta, kostovertebral ve kostosternal bileşkelerin tutulumuna bağlı olarak restriktif akciğer hastalığı meydana gelebilir. Ağır hastalıkta apikal fibrozis gelişebilir ve Aspergillus gibi mantarların ve bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilir (1).

2.5.2.4. Böbrek Tutulumu

AS'de IgA nefropatisi bildirilmiştir. Uzun süren ağır hastalıkta nadiren amiloidoz gelişebilir (1).

2.5.2.5. Gastrointestinal Tutulum

Bağırsakta inflamatuvar lezyonlar genellikle görülür ve sık olarak kanlı ve mukuslu ishale neden olabilir. Kilo kaybı yaygın bir semptomdur. Bu hastaların daha önceden İBH tanısı olabilir veya olmayabilir. AS'li hastaların %20-70'inde; gastrointestinal semptom olmadan, subklinik inflamatuvar lezyonlar olduğu kolonoskopik biyopsilerde gösterilmiştir. Bu hastaların izleminde, %6 hastada İBH gelişmiştir. Enteropatik artriti olan hastaların %28-35'inde aksiyel hastalık bulunur: %1-20 hastada sadece sakroiliit, %7-12 hastada spondilit bulunur, %10 hasta ise SpA'nın klasik özelliklerini gösterir. Radyolojik bulgular AS'ye benzerdir. Aksiyel

tutulum, genellikle bağırsak hastalığından önce başlar ve bağırsak hastalığının aktivasyonu ile korelasyon göstermez (1).

2.5.2.6. Cilt Tutulumu

Dermatolojik tutulum sıktır ancak genellikle psöriazis ve ReA gibi spesifik hastalıklar ile ilişkilidir. SpA'lı hastaların %20-40'ında psöriazis görülür (1).

2.6. Komorbidite

AS'nin komorbiditeleri düşünüldüğünde temel olarak kardiyovasküler bozukluklar ve osteoporoz akla gelmelidir. AS hastalarında ölüm hızı, genel popülasyona göre iki kat artmıştır. Bunun ana nedeni kardiyovasküler riskin artmış olmasıdır. Spesifik patolojiler olan kapak hastalığı ve iletim bozuklukları daha sık görülmekle birlikte, kronik sistemik inflamasyon nedeniyle hızlanan ateroskleroz da kardiyovasküler riskte artışa yol açar (1).

2.7. Laboratuvar

SpA için diagnostik olan bir laboratuvar testi mevcut değildir. Hastaların %40'ında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yükselmiştir. Yüksek CRP, aksiyel SpA için kullanılan ASAS sınıflandırmasında kullanılan özelliklerden biridir ancak diğer bulgularla birlikte bulunmalıdır. CRP düzeyi yüksek olan non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda, SI eklem hasarında hızlı progresyon ve hastalığın AS'ye dönüşme riski daha fazladır. CRP ayrıca, TNF α bloklayıcı tedavi alan hastalarda, tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır (1).

Aksiyel SpA'lı hastalarda hafif düzeyde normokrom normositer kronik hastalık anemisi görülebilir. Alkalen fosfataz düzeyi yüksek bulunabilir ancak bunun hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yoktur (1).

AS'li hastaların %90'ından fazlasında HLA-B27 pozitif bulunur. Bununla birlikte HLA-B27'nin tek başına tanısal değeri yoktur, çünkü sağlıklı bireylerde de %8 oranında pozitif bulunabilir. Klinik değerlendirmede HLA-B27 durumunu belirlemek

şart değildir ancak görüntülemesi negatif olan hastaları sınıflandırmada yardımcıdır. Hem görüntüleme bulgusu olmayan hem HLA-B27 negatif olan hastalarda SpA tanısı olası değildir (1).

2.8. Görüntüleme

Düz grafiler, omurga, SI eklemler ve periferik eklemlerde çeşitli değişiklikleri gösterebilir. Bununla birlikte, hastalığın erken non-radyografik evresinde yararı yoktur çünkü inflamasyondan çok inflamasyonun sonuçlarını yansıtır. Radyografik sakroiliitin düz grafide görülmesi hastalığın başlangıcından yıllar sonra gerçekleşir. Görülebilen en erken değişiklikler arasında subkondral kemiklerin kortikal kenarlarında bulanıklaşma, erozyonlar ve skleroz sayılabilir. Erozyon ilerledikçe, eklem boşluğu daha geniş ve daha sonra fibröz olarak görünür. Daha ileride ise ankiloz nedeniyle eklem boşluğunda daralma gelişir. Hastalık süresince eklem değişiklikleri genellikle simetrik hale gelir (1).

Spinal X-ray bulguları, vertebraların üst ve alt kenarlarının erozyonuna bağlı olarak vertebralarda kareleşme şeklinde kendini gösterir. Annulus fibrosusun ossifikasyonu, sindezmozit oluşumuna neden olur ve zaman içinde bu sindezmozitler köprüleşerek vertebrada bambu kamışı görünümüne yol açar (1).

AS ve enteropatik artritte tipik olarak bilateral simetrik artrit ve devamlı sindezmozit görünümü varken, ReA ve PsA'da asimetrik sakroiliit ve aralıklı sindezmozit görülür. Topuk ve kalça gibi diğer bölgelerin grafilerinde entezit bulguları saptanabilir (1).

Düz grafilerde inflamatuvar lezyonlar görülmeden çok önce MRG'da tespit edilebilir. Aksiyel SpA için ASAS kriterleri içinde, MRG'de görülen SI eklem inflamasyonu majör kriterlerdendir. SI eklemler için pozitif MRG bulguları, SI eklemlerin aktif inflamatuvar lezyonları olan kemik iliği ödemi veya osteitir. Spinal MRG'de üç veya daha fazla vertebrada spondilit bulunması aksiyel SpA'yı kuvvetle düşündürür (1).

2.9. Sınıflandırma Kriterleri

Aksiyel SpA için ASAS kriterleri, aksiyel semptomları belirgin olan hastalarda (periferik semptomları olup olmadığına bakılmaksızın) kullanılırken, periferik SpA kriterleri ön planda artrit, entezit veya daktiliti olan hastalarda kullanılır (5).

Tablo 4. Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

45 yaşından erken başlayan, 3 aydan uzun süren bel ağrısı olan hastalarda En az 1 SpA özelliği* ve sakroiliit bulunması ya da En az 2 SpA özelliği ve HLA-B27 pozitif olması *SpA özellikleri • İnflamatuar omurga ağrısı • Artrit • Entezit (topuk) • Üveit • Daktilit • Psöriazis • Crohn hastalığı/kolit • Non-steroid antiinflamatuar ilaçlara iyi yanıt • SpA aile öyküsü • HLA-B27 • Yüksek CRP ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society
--

Tablo 5. Periferik SpA için ASAS kriterleri

Artrit, entezit ya da daktilit ile birlikte En az 1 SpA özelliği bulunması • Üveit • Psöriazis • Crohn hastalığı/kolit • Geçirilmiş enfeksiyon • HLA-B27 • Görüntülemelerde sakroiliit En az 2 SpA özelliği bulunması • Artrit • Entezit • Daktilit • İnflamatuar bel ağrısı • SpA aile öyküsü
--

Aksiyel ve periferik SpA için kullanılan ASAS kriterleri sınıflandırma ve araştırma amaçları doğrultusunda tasarlanmıştır. Günlük klinik deneyimde ise tanı koyabilmek için daha esnek bir yaklaşım gerekli olabilir (1).

2.10. Tedavi

SpA'lı hastaların tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler birlikte kullanılmalıdır. İlk basamakta NSAİİ ve egzersiz önerilirken, devam eden aktif hastalıkta TNF inhibitörleri uygulanan tedaviler arasındadır (1).

2.10.1. Aksiyel SpA

2.10.1.1. NSAİİ

NSAİİ, aksiyel SpA'lı hastalar için ilk tercih edilecek ilaçlar olarak önerilmektedir. Uygun dozda kullanıldığı zaman, hastaların %60-70'inde ağrı ve tutuklukta fayda sağlamaktadır. Tam doz NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, %15'e varan oranda parsiyel remisyon sağlanabilir. NSAİİ ile sürekli tedavi ve düşük hastalık aktivitesine ulaşan hastalarda NSAİİ tedavisinin devamı, tartışması devam eden konulardır (1).

İnflamatuvar aktivite ve radyografik progresyon üzerinde NSAİİ'lerin etkisi net değildir. Az sayıdaki çalışmada NSAİİ'nin hastalık modifiye etkisi olabileceği öne sürülmektedir. Bu görüşün nedeni; 2 yıl boyunca düzenli olarak NSAİİ kullanan hastalar ile ihtiyaç halinde tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, ilk grupta radyolojik progresyonun daha yavaş olduğunun gözlenmesidir. Özellikle CRP'si yüksek seyreden hastalarda bu durum daha belirgindir (1).

NSAİİ ile tedavi süresince yan etkiler açısından hastalar izlenmelidir. Peptik ülser gibi gastrointestinal yan etkiler, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ve ilacın yemeklerle birlikte alınması ile en aza indirilebilir. Ayrıca selektif Cox-2 inhibitörleri daha az sıklıkla gastrointestinal yan etkilere yol açmaktadır. Kardiyovasküler yan etkiler özellikle yaşlılar olmak üzere hastaların çok az bir kısmında görülür. İbuprofenin aspirinin etkisini antagoneze ettiği bilinmektedir (1).

2.10.1.2. Analjezikler

Basit analjeziklerin tedavide rolü kısıtlıdır. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklerin etkisini inceleyen resmi çalışma olmasa da; NSAİİ ile tedavinin güvenilir olmadığı, kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda tedavi seçeneği olabilir (1).

2.10.1.3. Glukokortikoidler

Romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozus gibi diğer inflamatuvar romatolojik hastalıkların aksine, sistemik glukokortikoidler AS tedavisinde önemli bir role sahip değildir. Bu görüş, klinik deneyim ile elde edilmiştir çünkü oral glukokortikoid tedavisinin etkisini araştıran çalışma yoktur. Periferik artriti olan hastalar orta dozda (20-30 mg/gün) prednizolon ile tedavi edildiklerinde sıklıkla iyileşme görülürken; aksiyel tutulumda, daha yüksek doz kullanılsa bile hafif iyileşme gözlenir (1).

Lokal glukokortikoid enjeksiyonları, periferik eklem tutulumu ve bazen entezit için önerilmektedir. BT veya MR ile görüntüleme eşliğinde SI eklem içine glukokortikoid enjeksiyonu, semptomlarda ve inflamasyonda 6 aya kadar iyileşme sağlayabilir. Görüntüleme eşliğinde yapılmayan enjeksiyonların da (çoğu muhtemelen periartiküler) sıklıkla fayda sağladığı bildirilmiştir ancak resmi çalışma bulunmamaktadır (1).

2.10.1.4. Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARDlar)

AS'li hastalarda DMARDların aksiyel semptomlarda iyileşme sağladığını gösteren bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte, birçok çalışma sulfasalazinin (SSZ) periferik SpA üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Metotreksat, leflunomid, siklosporin, talidomid araştırılan diğer tedavi seçenekleri arasındadır ancak hiçbirinin aksiyel SpA'da kullanımı önerilmez (1).

2.10.1.5. Anti-TNF Tedavi

AS'li hastalar için önemli bir gelişme olan anti-TNF tedavi bu yüzyılın başında onay almıştır. Anti-TNF tedaviye başlanması için hastalar, 4 hafta en az iki NSAİİ ile tedaviye rağmen, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index'e (BASDAI) göre yüksek hastalık aktivitesine (0-10 skalasında en az 4) sahip olmalıdır. Anti-TNF tedaviye başlanmadan önce hastalık modifiye ilaçların kullanımının gerekliliğine dair kanıt yoktur (1).

Anti-TNF tedaviye başlandıktan 3 ay sonra yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Önceki tedaviye göre hastalık aktivitesinde en az %50 düşüş (BASDAI ile değerlendirilen), ya da BASDAI'de 2 birim azalma ve uzman görüşü, tedaviye devam etmede kullanılan parametrelerdir (1).

Yüksek hastalık aktivitesine sahip, hastalık süresi kısa olan, yapısal lezyonları bulunmayan ve CRP'si yüksek olan hastalar anti-TNF tedaviye daha iyi yanıt verme eğilimindedir. Tamamen spinal ankiloz olan hastalarda bile anti-TNF tedavi önemli klinik etkinlik sağlamaktadır. Etanercept, adalimumab, infliksimab gibi çeşitli TNF inhibitör tedaviler arasında etkinlik açısından fark olduğu gösterilmemiştir. Klinik etkinliklerine rağmen, anti-TNF tedavi ile radyografik progresyon engellenemiyor gibi görünmektedir (1).

2.10.1.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar

Secukinumab IL-17 A monoklonal antikordur ve AS'li hastalarda kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da onaylanmıştır. TNF inhibitörü dahil diğer tedavilere yetersiz cevap veren AS'li hastalar için bir tedavi seçeneği sunabilir (7).

Birkaç ajan için, AS'de potansiyel fayda sağladığına dair kanıtlar gösterilmiştir, ancak daha fazla çalışma gereklidir (8). Bu ajanlar; ustekinumab, pamidronate, talidomide, rituximab, apremilasttır (9).

2.10.1.7. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Düzenli egzersiz ve hasta eğitimi farmakolojik olmayan tedavinin en önemli iki unsurudur (1).

2.10.1.8. Cerrahi

Kalça tutulumu, ağır spinal deformitesi veya vertebra kırığı olan hastalarda cerrahiye ihtiyaç duyulabilir (1).

2.10.2. Periferik SpA – Psöriatik Artrit

AS'li hastaların yaklaşık %30-40'ında periferik artrit ve entezit görülür. Aksiyel hastalığın aksine; SSZ, metotreksat ve leflunomid gibi ilaçlar periferik hastalığın tedavisinde rol alıyor gibi görünmektedir (1).

PsA'nın beş farklı tipi tanımlanmıştır: poliartiküler periferik tutulum (RA benzeri), oligoartiküler periferik tutulum (SpA benzeri), distal interfalangeal tutulum, aksiyel tutulum ve artrit mutilans. Tedaviyi şekillendirirken, hastaları spesifik bir gruba dahil etmek yerine periferik artrit, entezit, daktilit, spondilit, cilt ve tırnak tutulumu açısından değerlendirme yapılmalıdır (1).

Psöriazisi olan hastaların yaklaşık %8-40'ında PsA gelişir. Yaklaşık %63 vakada artrit gelişmeden önce psöriazis mevcuttur, %19 vakada psöriazis ve artrit aynı zamanda gelişirken vakaların %18'inde artrit, cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Cilt tutulumunun şiddeti ile artrit arasında korelasyon bulunmaz (1).

2.10.2.1. NSAİİ

NSAİİ, bütün artritlerde olduğu gibi PsA'da da yaygın olarak kullanılır. Cilt lezyonları üzerinde etkisi yoktur (1).

2.10.2.2. Glukokortikoidler

Yapılmış kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen oral ve parenteral glukokortikoidler PsA’da kullanılan tedaviler arasındadır. Ancak glukokortikoidlerin kullanımında; yan etkiler, ilacın azaltılması veya kesilmesinin cilt lezyonlarında artışa yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Lokal kortikosteroid enjeksiyonları da mono veya oligoartritlerde kullanılabilir (1).

2.10.2.3. DMARDlar

Metotreksat, SSZ, leflunomid ve siklosporin PsA’da kullanılan DMARD’lar olmasına rağmen bu tedaviler hakkında geniş, kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Leflunomid, çift kör, kontrollü çalışma ile etkisi kanıtlanmış tek ajandır. Metotreksat ve siklosporin kombinasyonunun etkinliğine dair bilgi kısıtlıdır, metotreksat ve leflunomid kombinasyonu ise tedavide daha etkilidir ve yan etkilerde artışa yol açmaz. Bu tedavilerin radyolojik eklem hasarını önlediği ise çelişkilidir (1).

2.10.2.4. Anti-TNF Tedavi

Anti-TNF ajanlar, aksiyel SpA’da olduğu gibi, PsA’da da kısa ve uzun dönemde etkili bulunmuştur (1).

DMARD ile tedavinin aksine, anti-TNF tedavinin PsA’daki yapısal hasarı durdurduğu kanıtlanmıştır. El ve ayak eklemlerindeki erozyon ve eklem aralığındaki daralmanın ilerlemesinin engellendiği radyolojik olarak gösterilmiştir (1).

2.11. Değerlendirme/Takip

Hem değerlendirme hem takipte dört klinik özellik göz önünde bulundurulmalıdır: aksiyel tutulum, periferal artrit, entezopati ve eklem dışı bulgular. Hastalığın klinik paternine göre uygun değerlendirme ve takip araçları kullanılmalıdır (1).

Fonksiyonel değerlendirme için Bath AS Functional Index (BASFI) ölçeği kullanılmaktadır. BASFI ölçeğinde skor 0 ile 10 arasında değişmektedir. Yüksek değerler daha kötü fonksiyonu göstermektedir (10).

Tablo 6. Bath AS fonksiyonel indeks (BASFI)

Son bir hafta içinde, aşağıdaki aktiviteleri yaparken zorlanma seviyenizi belirtin. Zorluk derecesi 0-10 ölçeğinde değerlendirilmektedir.	
Hiç zorlanmadan yaptım: 0	Hiç yapamadım: 10
• Yardım ya da destek almadan çorap giyebilme • Destek almadan belini eğerek yerden kalem alabilme • Yardım ya da destek almadan yüksek bir rafa ulaşabilme • Ellerini kullanmadan kolsuz bir sandalyeden kalkabilme • Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkabilme • Destek almadan 10 dakika rahatsızlık hissetmeden ayakta durabilme • Destek almadan 12-15 basamak merdiven çıkabilme • Gövdeyi çevirmeden omzun üstünden arkaya bakabilme • Fiziksel aktivite gerektiren işleri yapabilme (örn: fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri, spor) • Evde ya da işte gün içi aktiviteleri gerçekleştirebilme	

2.12. Hastalık Aktivitesini Değerlendirme

BASDAI, hastalık aktivitesi ile ilgili altı sorudan oluşan bir değerlendirme ölçeğidir. Skorlama 0-10 arasında değişir. Yüksek skor, yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (11). BASDAI'nin hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir ölçek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12).

Tablo 7. Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI)

• Genel halsizlik/yorgunluk düzeyinizi nasıl tanımlarsınız? • Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini nasıl tanımlarsınız? • Boyun, sırt, bel ve kalça dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini nasıl tanımlarsınız? • Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız? • Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız? • Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?
--

2.13. Hastalık Şiddeti

Hastalığın şiddeti, hastalığın farklı etkilerinin (hastalık aktivitesi, doku ya da organ hasarı, azalmış mobilite, azalmış fiziksel işlev, azalmış sosyal etkileşim) birlikte değerlendirilmesi ile belirlenir ve fonksiyonel bozukluk, azalmış hareket açıklığı, kalça tutulumu, radyolojik hasar gibi farklı yaklaşımlarla değerlendirilebilir (1).

2.14. Hareket Açıklığı

The Bath AS Metrology Index (BASMI), klinik çalışmalarda en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, spinal lateral fleksiyon, lomber fleksiyon ve intermalleolar mesafe değerlendirilir (1).

2.15. SpA’larda Bağırsak İnflamasyonu

SpA’lı hastalarda %60’a varan oranda subklinik bağırsak inflamasyonu tanımlanmıştır ve bunların da %10’a varan bir kısmında Crohn hastalığı gelişmektedir (2).

SpA’lı hastalarda akut ve kronik olmak üzere iki tip bağırsak inflamasyonu bulunabilir. Akut inflamasyon kendi kendini sınırlayan bakteriyel enterokolite benzer. Bağırsak yapısı korunmuştur, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve diğer inflamatuvar hücrelerin artışı görülür. Kronik inflamasyon ise, Crohn hastalığında olduğu gibi bağırsak dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bunun yanında; müsin artışına yol açan goblet hücre hiperplazisi, antimikrobial peptid ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olan paneth hücre aktivasyonu görülür. Aftöz ülserler ve sarkoid benzeri granülomlar olabilir (13). İnterlökin (IL) 23 başta olmak üzere, IL-17, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa inflamasyonda rol oynayan sitokinlerdir (14).

SpA’da bağırsak mikrobiomu da Crohn hastalığında olduğu gibi değişmiştir. Fırsatçı patojenlerin varlığı, kommensal bakterilerin fonksiyonlarındaki değişim, konağın genetik özellikleri ve bağırsak geçirgenliğindeki artış nedeniyle sürekli antijenik uyarı meydana gelir ve T hücre aktivasyonu görülür. Bu da bağırsaktaki inflamasyona neden olur (14).

SI eklemlerdeki kemik iliği ödemi, aksiyel SpA'nın göstergesi olarak kabul edilir. Yayınlanan bir çalışmada kronik bağırsak inflamasyonu ile kemik iliği ödeminin şiddeti bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (15).

64 PsA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada; 10 hastada ileokolonoskopik olarak bağırsak lezyonları bulunmuştur. Poliartiküler hastalığı olanlarda bağırsak lezyonu saptanmamıştır (16).

177 hasta ile yapılan bir çalışmada; 40 PsA'lı hastanın %5'inde kolonoskopi sırasında, %45'inde histolojik olarak bağırsak inflamasyonu görülmüştür. 23 AS'li hastanın %26'sında makroskopik, %48'inde mikroskopik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır (17).

Bağırsak semptomu olmayan 15 PsA'lı hastanın 9'unda makroskopik olarak bağırsak lezyonu görülürken, histolojik incelemede tamamında mikroskopik inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (18).

Günümüzde SpA'lı hastalarda bağırsak inflamasyonunun varlığını gösteren, invaziv olmayan, kesin bir analiz yöntemi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada CRP düzeyi ile bağırsak inflamasyonu varlığı ilişkili bulunmamıştır (19).

2.16. Kalprotektin

Günümüzde, SpA'larda, hastalık aktivasyon ve prognozunun tayini için, basit ve güvenilir bir biyobelirtece ihtiyaç vardır. Hastalığın patogenezi, IL-23 / Th17 yolunun aktivasyonuna yol açan genetik ve çevresel faktörleri içerir. Bağırsak, bağırsak mikrobiyota modifikasyonları veya disbiyoz ile temsil edilen çevresel faktörler ve bağışıklık sistemi, disbiyoz, bağırsak ve IL-23 / Th17 eksen aktivasyonu arasındaki ilişki bu senaryoda önemli bir rol oynar. Bu bağırsak tutulumunun varlığı, aksiyel SpA'lı hastaların yaklaşık yarısında ileokolonik histolojik inflamasyonun bulunması ile de desteklenmektedir (4).

Kalprotektin, S100 protein ailesinin bir üyesidir ve S100A8 ve S100A9 proteinlerinin bir heterodimerik kompleksidir. Kalprotektin, monositler, makrofajlar ve nötrofillerin sitoplazmasında kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Lokal inflamasyonda, aktive olmuş hücreler inflamatuvar bölgeye göç eder ve kalprotektini

lokal olarak serbest bırakır; bağırsak iltihabı durumunda, kalprotektin bağırsak lümenine ve dışkıya salınır. Fekal kalprotektin, hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın ve hastalık relapsının ya da postoperatif nüksün öngörülmesinde, İBH'da sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçtir. Serum kalprotektin, İBH'de benzer ilgiye sahip olabilir (4).

Fekal kalprotektin tayini invaziv değildir ve kolay uygulanan, güvenilir bir test yöntemidir. Duyarlılığı daha sık olarak İBH'da incelenmiştir. Crohn hastaları ile yapılan bir çalışmada numunenin verilmesinden 4 gün sonra bile testin anlamlı sonuç verdiği görülmüştür (20). İBH ve kolorektal karsinomun birlikte değerlendirildiği başka bir çalışmada; fekal kalprotektinin duyarlılığı %81.8, özgüllüğü %73,2 olarak bulunmuştur (21).

Literatürde, SpA'da bir biyobelirteç olarak kalprotektinin potansiyelini destekleyen bazı kanıtlar vardır. Çalışmaların çoğu SpA'lı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre kalprotektin düzeyinin arttığını göstermiştir. Bazı çalışmalar, CRP kullanılarak değerlendirilen hastalık aktivitesi ile serum kalprotektin düzeyini ilişkili bulmuştur (4). Bir çalışmada, fekal kalprotektin düzeyi AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken; serum kalprotektin düzeyinde iki grup arasında fark gözlenmemiştir (22). 2016 yılında, SpA'lı hastalar ile yapılan bir çalışma fekal kalprotektin düzeyinin bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (23).

3. MATERYAL- METOD

Bu çalışmamız hastane tabanlı bir çalışma olup Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği' ne başvuran, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı (Tablo 2) (5) veya CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı (Tablo 3) (6) alan 18-70 yaş (ortalama yaş: $42,5 \pm 10,9$) arasında, 43'ü AS, 7'si PsA olmak üzere toplam 50 adet hasta ve 18-70 arası (ortalama yaş: $39,5 \pm 14,6$) 30 adet sağlıklı gönüllüde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri Tablo 8'de belirtilmiştir. Çalışmaya katılan bütün katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Bu çalışma protokolü için Etik Kurul onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, eklem tutulum paterni (aksiyal, periferik), ekstraartiküler bulguları olup olmadığı, gastrointestinal semptomu (karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama) olup olmadığı, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Yaş, <30 , $30-49$, ≥ 50 olarak, hastalık süreleri <5 yıl, $5-10$ yıl, ≥ 10 yıl olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların aldığı tedavi; tedavisiz, NSAİİ, DMARD ve Anti-TNF olarak 4 basamağa ayrıldı. DMARD alan grupta NSAİİ kullanımı, Anti-TNF alan grupta DMARD veya NSAİİ kullanımı değerlendirilmedi.

Hastaların AS için aktivitesi BASDAI skoru (Bkz: Ek-1) ile değerlendirildi. BASDAI $\geq 4,0$ aktif hastalık olarak değerlendirildi. PsA için aktivitesi romatoid artrit için hastalık aktivite skoru (DAS 28) (Bkz: Ek-2) ile değerlendirildi (24). DAS 28 skoru değerlendirmesinde $\leq 2,6$ remisyon, $2,6-3,2$ düşük hastalık aktivitesi, $3,2-5,1$ orta şiddette hastalık, $\geq 5,1$ yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi. Ayrıca AS ve PsA tanılı hastalar ayırt edilmeden AS için BASDAI <4 , PsA için DAS28 $\leq 2,6$ olan hastalar remisyonunda, diğer hastalar aktif hastalığa sahip olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı grupta değerlendirildikleri dönemde rutin laboratuvar tetkikleri kaydedildi (Hemogram, açlık kan şekeri, kreatinin, ALT, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP. ESH değerleri, yaş ve cinsiyete göre hesaplanarak normal veya yüksek olarak gruplandırıldı. Her iki grupta fekal kalprotektin düzeyi ölçüldü. ESH, Westergren yöntemi (mm/h) ve CRP seviyesi nefelometri (mg / dl) ile ölçüldü. Fekal kalprotektin düzeyi lateral flow immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan kitin üretici firmasının yönergesi doğrultusunda <50 mg/kg olan değerler negatif, daha yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Akut veya kronik enfeksiyon varlığı
Malign hastalık öyküsü olanlar
Ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz tanısı olanlar
Otoimmün hastalığı olanlar
Diabetes mellitus tanısı olanlar
Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar
18 yaş altı veya 70 yaş üstünde olanlar
İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olanlar

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Araştırma verileri bilgisayar ortamında ve SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Science Version 17.0) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma; tek değişkenli analizlerde ki kare, fisher exact test, bağımsız gruplarda t test, Mann Whitney U, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmada skor şeklinde elde edilen ordinal verilerde parametrik testlerin ön şartları sağlanmadığı için, parametrik olmayan testler kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için sınır değer $p < 0,05$ kabul edildi. Korelasyon analizlerinde korelasyonun derecesi, korelasyon katsayısı (r) ile ölçüldü. Korelasyon katsayısı değerine göre korelasyonun derecelendirmesi aşağıda verilmiştir.

0,05-0,30:	Düşük veya önemsiz korelasyon
0,30-0,40:	Düşük-orta derecede korelasyon
0,40-0,60:	Orta derecede korelasyon
0,60-0,70:	İyi derecede korelasyon
0,70-0,75:	Çok iyi derecede korelasyon
0,75-1,00:	Mükemmel korelasyon

4. BULGULAR

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalında 43 adedi AS, 7 adedi PsA olmak üzere toplam 50 SpA hastası ve 30 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır.

Hastaların (N=50) ve sağlıklıların (N=30) demografik özellikleri tablo 9’da gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerin 10’u (%33) 30 yaşından küçük, 11’i (%37) 30-49 yaşları arasında, 9’u (%30) 50 yaşından büyüktü. Hastaların ise 6’sı (%12) 30 yaşından küçük, 28’i (%56) 30-49 yaşları arasında, 16’sı (%32) 50 yaşından büyüktü. Kadın ve erkek oranı sağlıklı ve hasta grupta sırasıyla %57, %43, %38, %62 idi.

Tablo 9. SpA tanısı ile izlenen hasta ve sağlıklı grubun demografik özellikleri (Ort ± SD)

		Sağlıklı N (%)	Hasta N (%)
Yaş grubu	<30	10 (33)	6 (12)
	30-49	11 (37)	28 (56)
	≥50	9 (30)	16 (32)
Yaş (ortalama)		39,5±14,6	42,5±10,9
Cinsiyet	Kadın	17 (57)	19 (38)
	Erkek	13 (43)	31 (62)

Çalışmaya katılan 50 hastanın hastalık süre ve aktivite bilgisi tablo 10’da gösterilmiştir. 22’sinin (%44) hastalık süresi 5 yıldan az, 11’inin (%22) 5-10 yıl arası, 17’sinin (%34) 10 yıl veya daha uzundu. Ortalama hastalık süresi 7,3±6,1 yıldır.

Hastaların yarısı (N=25) remisyonda iken, diğer yarısı (N=25) aktif hastalığa sahipti.

AS tanılı hastaların ortalama BASDAI skoru 3,4±2,3 olarak bulundu. 43 AS hastasının 24’ü (%56) remisyonda iken, 19’u (%44) aktif hastalığa sahipti. PsA tanılı hastaların ortalama DAS28 skoru 3,7±0,9 olarak bulundu. 7 PsA hastasının 1’i

remisyonda, 1'i düşük aktiviteli, 4'ü orta aktiviteli, 1'i yüksek aktiviteli hastalığa sahipti.

Tablo 10. Hastaların hastalık süresi ve hastalık aktivitesi dağılımı

	Hastalık süresi (yıl)			Hastalık aktivitesi	
	<5	5-10	≥10	Remisyon	Aktif
Sayı (n)	22	11	17	25	25
Oran (%)	44	22	34	50	50

Sağlıklı ve hasta grubun klinik ve laboratuvar değerlendirmesi tablo 11'de özetlenmiştir. Sağlıklı grubun tamamında ESH normal saptandı. Hasta grupta ise ESH, %78 (N=39) oranında normal, %22 (N=11) oranında yüksek bulundu. ESH ortalaması sağlıklı grupta $13,7 \pm 6,8$ iken, hasta grubunda $20,1 \pm 14,1$ idi. Sağlıklı grupta CRP ortalaması $3,3 \pm 1,4$, hasta grupta $6,7 \pm 6,3$ olarak saptandı.

Sağlıklı gönüllülerin hiçbirinde GİS semptomu bulunmazken, hasta grupta %24 (N=12) oranında semptom tariflendi. Sağlıklı grubun tamamında kalprotektin negatif saptanırken hasta grubunda pozitiflik oranı %6 (N=3) olarak bulundu.

Tablo 11. Sağlıklı ve hasta grubun klinik ve laboratuvar değerlendirmesi

		Sağlıklı N (%)	Hasta N (%)
ESH	Normal	30 (100)	39 (78)
	Yüksek	0	11 (22)
ESH (ortalama)		$13,7 \pm 6,8$	$20,1 \pm 14,1$
CRP		$3,3 \pm 1,4$	$6,7 \pm 6,3$
Kalprotektin	Negatif	30 (100)	47 (94)
	Pozitif	0	3 (6)
GİS semptom	Yok	30 (100)	38 (76)
	Var	0	12 (24)

Hastaların almakta olduğu tedavilerin oranları tablo 12’de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar arasında tedavi almayan hasta yoktu. 6 (%12) hasta sadece NSAİİ almaktaydı. 21 (%42) hasta DMARD±NSAİİ, 23 (%46) hasta Anti-TNF±DMARD±NSAİİ tedavisi altındaydı.

Tablo 12. Hastaların almakta olduğu tedaviler

Tedavi grupları	Hasta sayısı N (%)
Tedavisiz	0
NSAİİ	6 (12)
DMARD	21 (42)
Anti-TNF	23 (46)

Sağlıklı ve hasta grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırması tablo 13’te gösterilmiştir. Sağlıklı grup ile hasta grup ESH açısından karşılaştırıldığında, hasta grupta ESH yüksekliği daha sık bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). İki grup arasındaki ESH ortalaması karşılaştırıldığında, hasta grubun ortalaması daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,009$). Sağlıklı ve hasta grupta CRP düzeyleri kıyaslandığında, hasta grubundaki değer istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$).

Sağlıklı ve hasta grupta GİS semptomları varlığı karşılaştırmasında, hasta grubundaki semptom sıklığı daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). İki grubun fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,28$).

Tablo 13. Hasta ve sağlıklı grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırması

		Sağlıklı n (%)	Hasta n (%)	p değeri
ESH	Normal	30 (100)	39 (78)	0,005
	Yüksek	0	11 (22)	
ESH (ortalama)		13,7	20,1	0,009
CRP		3,3	6,7	0,001
Kalprotektin	Negatif	30 (100)	47 (94)	0,28
	Pozitif	0	3 (6)	
GİS semptomu	Yok	30 (100)	38 (76)	0,003
	Var	0	12 (24)	

Hastaların, hastalık aktivite durumuna göre demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması tablo 14’de gösterilmiştir.

Remisyonadaki hastaların yaş ortalaması 38,2 iken aktif hastalığı olanların yaş ortalaması 46,9’du ve hastalık aktivitesinin yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Hastalık aktivitesi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,77$).

Remisyonadaki hastaların ortalama hastalık süresi 6,4 yıl, aktif hastalığı olanların 8,3 yılıdır, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,29$). Remisyonadaki AS hastalarının ortalama BASDAI skoru 1,7, aktif hastalığı olanların 5,6’ydı. Remisyonadaki PsA hastalarının ortalama DAS28 skoru 2,3, aktif hastalığı olanların 4 olarak bulundu.

Hastalar, aldıkları tedaviler ve aktivite durumlarına göre karşılaştırıldığında NSAİİ, DMARD ve Anti-TNF grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,57$).

Remisyonadaki hastalarla aktif hastalığı olanların ESH ve CRP düzeyleri sırasıyla ortalama 15,8, 24,4, 4,2 ve 9,2 olarak bulundu. Hastalık aktivitesi ile ESH

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Hastalık aktivitesi ile CRP arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Remisyonundaki ve aktif hastalığa sahip olan hastalar GIS semptomları açısından karşılaştırıldı. Bağırsak semptomu olan 12 hastanın %25'i ($n=3$) remisyonunda, %75'i ($n=9$) aktif hastalığa sahipti. Semptom görülmeyen 38 hastanın %58'i ($n=22$) remisyonunda iken, %42'si ($n=16$) aktif hastalığa sahipti. Hastalık aktivitesi ve GIS semptom varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).

Hastalar fekal kalprotektin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Fekal kalprotektin düzeyi pozitif saptanan 3 hastanın tamamı aktif hastalığa sahipti. Negatif saptanan 47 hastanın 25'i (%53) remisyonunda, 22'si (%47) aktif hastalığa sahipti. Fekal kalprotektin ve hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,23$).

Tablo 14. Hastaların hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması

		Hastalık aktivitesi		P
		Remisyon n (%)	Aktif n (%)	
Yaş grubu	<30	5 (83)	1 (17)	0,008
	30-49	16 (57)	12 (43)	
	>49	4 (25)	12 (75)	
Yaş (ortalama)		38,2±8,9	46,9±11	0,007
Cinsiyet	Kadın	9 (47)	10 (53)	0,77
	Erkek	16 (52)	15 (48)	
Hastalık süresi (yıl)	<5	13 (59)	9 (41)	0,44
	5-10	4 (36)	7 (64)	
	>10	8 (47)	9 (53)	
Hastalık süresi (ortalama)		6,4±5,3	8,3±6,8	0,29
Tedavi	NSAİİ	2 (33)	4 (67)	0,57
	DMARD	10 (48)	11 (52)	
	Anti-TNF	13 (56)	10 (44)	
GİS semptomu	Var	3 (25)	9 (75)	0,04
	Yok	22 (58)	16 (42)	
ESH	Normal	23 (59)	15 (41)	0,01
	Yüksek	2 (18)	9 (82)	
ESH (ortalama)		15,8±12,9	24,4±14,2	0,01
CRP		4,2±1,5	9,2±8,1	0,001
Kalprotektin	Negatif	25 (53)	22 (47)	0,23
	Pozitif	0	3 (100)	
BASDAI		1,7±1,2	5,6±1,2	
DAS28		2,3	4±0,7	

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin korelasyon analizlerinden elde edilen p değerleri tablo 15’te verilmiştir.

Hastaların yaş, hastalık süresi, BASDAI, DAS28, ESH ve CRP değerlerinin korelasyon analizi yapıldı.

Yapılan analizde ESH ve CRP'nin korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$), iyi derecede koreleydi ($r=0,61$).

43 AS hastasında, CRP ve BASDAI skorunun korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$), düşük-orta derecede koreleydi ($r=0,35$).

7 PsA hastasında, ESH ve DAS28 skorunun korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$), mükemmel derecede koreleydi ($r=0,78$).

Diğer parametrelerin korelasyon analizleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 15. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin korelasyon analizi

	CRP	ESH	DAS28	BASDAI	Hastalık süresi	Yaş
CRP	1	<0,001	0,08	0,02	0,38	0,12
ESH		1	0,03	0,23	0,92	0,21
DAS28			1		0,59	0,39
BASDAI				1	0,94	0,17
Hastalık Süresi					1	0,20
Yaş						1

Hasta grubunda kalprotektin ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorlarının ilişkisi tablo 16'da gösterilmiştir.

Fekal kalprotektin pozitifliği ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 16. Fekal kalprotektin ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorlarının ilişkisi

	Kalprotektin		P değeri
	Negatif	Pozitif	
ESH	19,5±14,2	29,3±8	0,11
CRP	6,7±6,4	7,3±5,9	0,74
BASDAI	3,3±2,3	5,2±0,3	0,19
DAS28	3,84±1	3,4	0,61

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

SpA'lar toplumda sık görülen, sıklıkla genç nüfusu etkileyen, ağrı, hareket kısıtlılığı ve işlev kaybına neden olarak hayat kalitesini önemli ölçüde azaltan hastalıklardır. Günümüzde artış gösteren tedavi seçeneklerine rağmen, hem kas-iskelet sistemi tutulumları hem de diğer sistemlerin tutulumu ile hastalar için önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. Hastalığın prognozunu belirleme ve tedavi seçeneklerini değerlendirmede hastalığın aktivitesi önemli bir parametredir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için günümüze kadar birçok skrolama sistemi geliştirilmiş, çeşitli fizik muayene ve laboratuvar değerleri kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki SpA grubu hastalıkların bağırsaklar ile sebep ve sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilecek yöntemler üzerindeki araştırmalar devam etmektedir. Devam eden çalışmalarda, kalprotektinin de hastalığın bağırsak tutulumunu ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir. Biz de bu çalışmamızda kalprotektinin hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek güvenilir bir biyobelirteç olup olmadığını saptamayı amaçladık.

ESH ve CRP'nin özellikle aksiyel SpA için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (3). Yapılan bir çalışmada; AS'de ESR veya CRP %40-50 oranında yükselmiş olarak bulunmuş (25). Bizim çalışmamızda; sağlıklı grup ile hasta grup ESH açısından karşılaştırıldığında, hasta grupta ESH yüksekliği sadece %22 oranında mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). İki grup arasındaki ESH ortalaması karşılaştırıldığında, hasta grubun ortalaması daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sağlıklı ve hasta grupta CRP düzeyleri kıyaslandığında, hasta grubundaki değer istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Özet olarak bizim çalışmamızda ESH ve CRP hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermekteydi. Bu verilere göre ESH ve CRP'nin hastalık aktivitesi için belirleyici parametreler olarak kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir.

Sağlıklı ve hasta grupta GİS semptomları varlığı karşılaştırmasında, hasta grubundaki semptom sıklığı daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada; 37 AS hastasında %54 ($n=20$) oranında abdominal semptom varlığı bildirilmiş ancak bu semptomlar bizim çalışmamızdaki

semptomlarla farklı tanımlanmış (26). Bahsedilen çalışmada üst karın ağrısı, göğüste yanma ve aralıklı yumuşak dışkılama en sık görülen semptomlar olarak bildirilmiş (26). Biz çalışmamızda alt gastrointestinal sistem ve bağırsak inflamasyonu için daha spesifik olabilecek karın ağrısı, ishal, kanlı ve/veya mukuslu dışkılamayı GİS semptomu olarak ele aldık. Yapılan bir çalışmada; histolojik olarak bağırsak inflamasyonu bulunan inflamatuvar artropatili hastaların sadece %27'sinde intestinal semptom saptanmıştır (27). Bu durum göstermektedir ki, GİS semptomları, bağırsak inflamasyonu açısından sensitif bir parametre değildir. Nitekim, 2009 yılında ülkemizde yapılan, GİS semptomu bilgisinin yer almadığı bir çalışmada hastalık aktivitesi ile histolojik bağırsak inflamasyonu ilişkili bulunmuştur (28). Bu sonuçlar semptomu olmayan hastalarda da yüksek oranda bağırsak inflamasyonu olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı ve hasta grubun fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Çeşitli çalışmalarda SpA'lı olgularda %60'a varan oranlarda subklinik bağırsak inflamasyonu varlığı bildirilmiştir (2, 19). Sağlıklı kontroller ile AS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında fekal kalprotektin açısından anlamlı fark saptanmıştır (22). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, AS hastalarında fekal kalprotektin düzeyi %68 oranında yüksek saptanmıştır ve GİS semptomu varlığı ile ilişkisiz bulunmuştur (29). Bir diğer çalışmada AS hastalarında 2/3 oranında fekal kalprotektin yüksek saptanmıştır (30). Başka bir çalışmada daha fekal kalprotektin düzeyi AS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (31). Daha önce belirtildiği gibi, kalprotektin bağırsak inflamasyonu için yüksek duyarlılığa sahip bir belirteçtir. Bu bilgiler ışığında; çalışmamızda hasta ve sağlıklı grup arasında fekal kalprotektin açısından anlamlı fark bulunmaması beklenmeyen bir sonuç olmuştur. Bu sonucun etkenleri arasında çalışmaya alınan kişi sayısının yetersiz olması düşünülebilir.

Remisyonadaki hastaların yaş ortalaması 38,2 iken aktif hastalığı olanların yaş ortalaması 46,9'du ve hastalık aktivitesinin yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç ilerleyen yaş ile azalan fiziksel aktivite ve egzersiz kapasitesine bağlı olabilir. Özellikle aksiyel SpA'larda ağrı ve hareket kısıtlılığının azaltılmasında egzersizin rolü göz ardı edilmemelidir. Ayrıca daha ileri yaşlardaki hastalarda tanıda gecikme söz konusu olabilir. Bu da, hastanın daha uzun süre tedavisiz kalmasına ve

daha fazla kalıcı sekel değişiklikler bırakmasına neden olabilir. Hastalık aktivitesini değerlendirirken kullanılan parametreler kalıcı sekel değişikliklerden etkilenebilir ve daha yüksek aktiviteli hastalık görüntüsü oluşabilir. Bir çalışmada hastalık aktivitesi ve genç yaştan bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak hastalık aktivitesi ve yaş arasında korelasyon değerlendirmesi yapılmamış (19). Özellikle AS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü ve daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir ancak hastalık aktivitesi ile cinsiyet arasında kesin bir ilişki tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, hastalık aktivitesi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızda; remisyondaki hastalarla aktif hastalığı olanların ESH ve CRP düzeyleri sırasıyla ortalama 15,8, 24,4, 4,2 ve 9,2 olarak bulundu. Hastalık aktivitesi ile ESH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastalık aktivitesi ile CRP arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların yaş, hastalık süresi, BASDAI, DAS28, ESH ve CRP değerlerinin korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizde ESH ve CRP'nin korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu, iyi derecede koreleydi. 43 AS hastasında, CRP ve BASDAI skorunun korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı, düşük-orta derecede koreleydi. 7 PsA hastasında, ESH ve DAS28 skorunun korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$), mükemmel derecede koreleydi. Diğer parametrelerin korelasyon analizleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. 1986 yılında yapılan bir çalışmada ESH'nin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada daha ESH ve CRP düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (33). Diğer bir çalışmada ise CRP hastalık aktivitesi ile ilişkili iken ESH ilişkisiz bulunmuştur (34). 2007 yılında ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada ESH ve CRP değerleri BASDAI'ye göre belirlenen hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuştur (35). 1999 yılında yapılan bir literatür taramasında ESH ve CRP'nin hastalık aktivitesi ile ilişki gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (36). Ülkemizde yapılan bir çalışmada; hastalık aktivitesini saptamada CRP'nin ESH'ye göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur (37).

Çalışmamızda; remisyondaki ve aktif hastalığa sahip olan hastalar GIS semptomları açısından karşılaştırıldığında, hastalık aktivitesi ve GIS semptom varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 2009 yılında ülkemizde yapılan

bir çalışmada hastalık aktivitesi ile histolojik bağırsak inflamasyonu ilişkili bulunmuştur (28). Ancak söz konusu çalışmaya alınan hastalar ile ilgili GIS semptomu bilgisi mevcut değildir.

NSAİİ kullanımının fekal kalprotektin düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30, 38, 39). Bir çalışmada 3 hafta boyunca NSAİİ kullanımının kesilmesi ile fekal kalprotektin düzeyinde düşme gözlenmiştir (30). Yapılan çalışmada ayrıca Anti-TNF grubu tedavi alanların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (30). Başka bir çalışmada ise NSAİİ kullanımı ile fekal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (31).

Hastalar fekal kalprotektin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Fekal kalprotektin düzeyi pozitif saptanan 3 hastanın tamamı aktif hastalığa sahipti. Negatif saptanan 47 hastanın 25'i (%53) remisyonda, 22'si (%47) aktif hastalığa sahipti. Fekal kalprotektin ve hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Fekal kalprotektin pozitifliği ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yayımlanan bir çalışmada AS hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ESH ve CRP ile ilişkili saptanmış, BASDAI ile ilişkisiz bulunmuştur (29). Diğer bir çalışmada fekal kalprotektin düzeyi BASDAI, ESH ve CRP ile korelasyon göstermiştir (30). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AS hastalarında fekal kalprotektin düzeyi BASDAI, ESH ve CRP ile korelasyon göstermiş, hastalık aktivitesi tayininde kullanılabilecek bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (22). Bir diğer çalışmada ise fekal kalprotektin düzeyi ile BASDAI, ESH ve CRP ilişkisiz bulunmuştur (31). Sonuç olarak fekal kalprotektin düzeyinin BASDAI, ESH, CRP gibi hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan parametreler ile ilişkisi konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Fekal kalprotektin düzeyinin, SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesini belirlemede güvenilir bir belirteç olup olmadığı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Seronegatif Spondiloartropatili Olgularda Hastalık Aktivite Belirteci Olarak Fekal Kalprotektinin Değerlendirilmesi

Spondiloartritler (SpA); kronik, temel olarak omurgayı etkileyen, periferik ve ekstraartiküler belirtilerin de görülebildiği bir grup hastalıktır. Prognoz ve tedavi seçeneklerini değerlendirmede hastalığın aktivitesi önemli bir parametredir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için ESH ve CRP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

Kalprotektin S100 protein ailesinin üyesidir, inflamasyonda aktive olan hücrelerce salınır. Fekal kalprotektin tayini invaziv değildir, kolay ve güvenilir bir testtir. Çalışmalarda, kalprotektinin hastalığın bağırsak tutulumunu ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Çalışmamızda kalprotektinin hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilirliğini saptamayı amaçladık.

Çalışmamız, hastane tabanlı bir çalışma olup SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı veya CASPAR kriterlerine göre PsA tanılı, 18-70 yaş arasında, 43'ü AS, 7'si PsA olmak üzere, toplam 50 hasta ve 18-70 arası 30 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, gastrointestinal semptomların varlığı, aldıkları tedaviler ile ESH, CRP, fekal kalprotektin değerleri kaydedildi. AS aktivitesi BASDAI, PsA aktivitesi DAS 28 skoru ile değerlendirildi.

Çalışmamızda ESH ve CRP hastalık aktivitesi ile koreleydi. GİS semptomları, hasta grupta anlamlı olarak daha fazlaydı. Sağlıklı ve hasta grubun fekal kalprotektin ölçümlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hastalık aktivitesinin yaş, GİS semptomları varlığı, ESH ve CRP ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fekal kalprotektin pozitifliği ile ESH, CRP, BASDAI ve DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Fekal kalprotektin ve hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Fekal kalprotektin düzeyinin BASDAI, ESH, CRP gibi hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan parametrelerle ilişkisi konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Fekal kalprotektinin, hastalık aktivitesinde güvenilir bir belirteç olup olmadığı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, psöriatik artrit, kalprotektin

ABSTRACT

Evaluation of Fecal Calprotectin as a Marker for Disease Activity

in Spondyloarthropathies

Spondyloarthritis are a group of chronic diseases that affects mainly the vertebrae, which peripheral and extraarticular symptoms can also be seen.

The activity of the disease is an important parameter in assessing prognosis and treatment options. The sensitivity and specificity of ESR and CRP are low for evaluation of disease activity.

Calprotectin is a member of the S100 protein family, released from inflammatory cells. Fecal calprotectin evaluation is not an invasive test, it is easy and reliable. Studies have suggested that calprotectin may be used to assess bowel involvement and activity of the disease.

In our study, we aimed to determine the reliability of calprotectin in assessing disease activity.

Our study was a hospital-based study, which was applied to the SDU Medical Faculty Hospital Rheumatology Polyclinic. 50 SpA patients (43 AS and 7 PsA) and 30 volunteers are included between ages 18-70. Patients' age, sex, duration of illness, presence of gastrointestinal symptoms, treatments and ESR, CRP, fecal calprotectin values were recorded. AS activity was assessed by BASDAI, PsA activity by DAS 28 score.

In our study, ESR and CRP correlated with disease activity. GIS symptoms were significantly higher in the patient group. There was no statistical significance in fecal calprotectin measurements in healthy and patient group. Age, GIS symptoms, ESR and CRP were statistically significant in relation to disease activity. No statistically significant relation was found between fecal calprotectin positivity and ESR, CRP, BASDAI and DAS28 scores. No statistically significant relationship was found between fecal calprotectin and disease activity.

There is controversial studies on the relation of fecal calprotectin and parameters used to determine disease activity such as BASDAI, ESR, CRP. There is a need to further study whether fecal calprotectin is a reliable marker of disease activity.

Keywords: Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, calprotectin

KAYNAKLAR

1. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2nd edition 2015.
2. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology*. 1989;96(2):339-44.
3. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):980-4.
4. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. *Calprotectin and spondyloarthritis*. Taylor & Francis; 2017.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
6. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54(8):2665-73.
7. European Medicines Agency. Cosentyx. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
8. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2015;20(1):1-14.
9. DT. Y. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults 2016 [updated 21.04.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-treatment-of-ankylosing-spondylitis-in-adults>.
10. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2281-5.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
12. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(9):878-82.

13. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(20):2443-8.
14. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(1):89-96.
15. Van Praet L, Jans L, Carron P, Jacques P, Glorieus E, Colman R, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1186-9.
16. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(4):680-3.
17. Porzio V, Biasi G, Corrado A, De Santi M, Vindigni C, Viti S, et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(2):92-8.
18. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1241-6.
19. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):414-7.
20. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(4):506-13.
21. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(8):841-5.
22. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;16(1):71-4.
23. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1357-62.
24. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(1):44-8.
25. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(3):717-27.

26. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(1):23-31.
27. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut*. 1987;28(4):394-401.
28. Hascelik G, Oz B, Olmez N, Memis A, Yoruk G, Unsal B, et al. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2009;29(7):755-8.
29. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(4):435-44.
30. Klingberg E, Strid H, Stahl A, Deminger A, Carlsten H, Ohman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):21.
31. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):R261.
32. Sheehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, Mount JN, Mathews JA. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *British journal of rheumatology*. 1986;25(2):171-4.
33. Liu B, Guo CY, Liu WQ, Wu N, Xing Q. [The value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in evaluating disease activity in ankylosing spondylitis]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2005;44(8):566-9.
34. Nashel DJ, Petrone DL, Ulmer CC, Sliwinski AJ. C-reactive protein: a marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986;13(2):364-7.
35. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2007;74(3):249-53.
36. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):966-70.
37. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoglu MA, Ugur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *Southern medical journal*. 2004;97(4):350-3.
38. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362-6.

39. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172-8.
40. DAS28 2016. Available from: <http://www.ftonline.com/das28/>.



EKLER

Ek 1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

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

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
Yok Çok şiddetli
2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
Yok Çok şiddetli
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizi ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
Yok Çok şiddetli
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
Yok Çok şiddetli
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
Yok Çok şiddetli
6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?
0 _____ 2
Yok 2 saat veya daha fazla

Kaynak: A. Calin, J.-P. Nakache¹ Rheumatology 1999;38:878–882

Ek 2. Romatoid Artrit İçin Hastalık Aktivite Skoru (DAS 28)

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:/..../.....

Hastanın DAS28 Skoru:	
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)	
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28	
Hassas Eklem Sayısı: HES28	
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH	
Global VAS (genel sağlık değeriendirmesi): VAS	
DAS28 = $(0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$	
Remisyon: $\leq 2,6$	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2
Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: $\geq 5,1$

Kaynak: (40)