



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
ASEMPTOMATİK BAĞIRSAK İNFLAMASYONUNUN
FEKAL KALPROTEKTİN İLE ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Cem ERÇALIK

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
ASEMPTOMATİK BAĞIRSAK İNFLAMASYONUNUN
FEKAL KALPROTEKTİN İLE ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Cem ERÇALIK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Bülent BÜTÜN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

ÖNSÖZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında yan dal asistanlık eğitimim sırasında eğitimime ve tez çalışmama verdiği katkılar için Prof.Dr. Bülent BÜTÜN'e, değerli bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN'a, Prof.Dr. Tiraje TUNCER'e, Prof.Dr. Nilüfer BALCI'ya, Prof.Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT'a, Prof.Dr. Cahit KAÇAR'a, Doç.Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN'a, Doç.Dr. Erdal GİLGİL'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Anabilim Dalımız araştırma görevlilerine, tüm klinik çalışanlarına, rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmama verdikleri katkı için Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. S.Gültekin YÜCEL'e, Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e, insan kaynakları departmanından Hakan GENÇ'e ve bugüne kadar beni her konuda destekleyen sevgili eşim ve aileme ayrıca hayatımın ışığı oğlum Ege'ye içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Resimler ve Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etyoloji	3
2.3.1. Genetik	3
2.3.2. Mikrobik ajan	3
2.4. Patogenez	3
2.4.1. TNF- α	4
2.5. Klinik	4
2.6. Tanı Kriterleri	7
2.7. Laboratuar Bulguları	9
2.8. Radyolojik Bulgular	9
2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	10
2.10. Tedavi	12
2.11. Fekal Kalprotektin	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Değerlendirme Yöntemleri	19
3.2. Fekal Kalprotektin Ölçümü	19
3.3. İstatistiksel İncelemeler	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5- aminosalisilik asit
ACR	American College Of Rheumatology
AS	Ankilozan spondilit
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BAS-G	Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score
DISH	Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostosis
DMARD	Yavaş etkili antiromatizmal ilaç
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FK	Fekal kalprotektin
HLA-B27	İnsan lökosit antijeni B27
IgA	İmmunglobulin A
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
KS	Kortikosteroid
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTx	Metotreksat
NSAİİ	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
RA	Romatoid artirit
SpA	Spondiloartropati
SSZ	Sülfasalazin
VAS	Visüel analog skala

RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Schoeber testi	5
2.2. FABERE testi	5
2.3. Normal postür ve ilerlemiş AS postürü	6
2.4. Tragus- Duvar ve Oksiput- Duvar mesafelerinin ölçümü	6
2.5. Göğüs ekspansiyonunun ölçümü	6
<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. AS; Hastalık süresi ile FK ilişkisi	24
4.2. Lökosit ile FK ilişkisi	26
4.3. AS grubunda; Lökosit ile FK ilişkisi	27
4.4. Kontrol grubunda; CRP ile FK ilişkisi	28
4.5. NSAİİ kullanımına göre grupların FK değişimi	29

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. BASDAI ölçeği	11
4.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	20
4.2. Parametrelerin dağılımı	21
4.3. Gruplara göre yaş değerlendirmesi	21
4.4. Gruplara göre başlangıç ve tanı yaşı değerlendirmeleri	22
4.5. Gruplara göre FK değerlendirmeleri	22
4.6. AS Grubundaki olgularda; Perifrik artrit ve üveit görülme durumuna göre FK değerlendirmeleri	23
4.7. AS ve RA gruplarındaki olgularda; Hastalık süresi ile FK ilişkisi	23
4.8. AS grubu olgularında; Hastalık aktivitesi ile FK ilişkisi	24
4.9. AS grubu olgularında; Hastalık aktivitesine göre FK değerlendirilmesi	24
4.10. RA grubu olgularında; Hastalık aktivitesine göre FK değerlendirmesi	25
4.11. Lökosit, ESH ve CRP ile FK ilişkisi	25
4.12. Gruplara göre lökosit, ESH ve CRP ile FK ilişkisi	26
4.13. NSAİİ kullanımına göre FK değerlendirmesi	28
4.14. NSAİİ kullanımına göre grupların FK değerlendirmeleri	29
4.15. AS grubu olgularında; Biyolojik ajan kullanımına göre FK değerlendirmesi	30

1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) insan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reaktif artrit, psöriatik artrit, enteropatik artriti de içeren spondiloartropati (SpA) hastalık grubunun prototipidir. SpA'lerin temel klinik özellikleri, aksiyel iskeletin inflamasyonu (sakroiliak eklem ve omurga), periferik artrit ve entezittir (1). Hastalığın patogenezi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır. Sitokinler, hastalığı başlatıcı faktörler üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır.

AS ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) benzer bir etyopatogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Bağırsak inflamasyonu SpA'lerin %30-60'ında bulunmuştur ayrıca AS'li hastalar sülfasalazinden (SSZ) faydalanmaktadır. Bu bulgular enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir (2).

AS'te bağırsak inflamasyonu genellikle asemptomatiktir ve klinik önemi net olarak bilinmemektedir. Önceden bağırsak inflamasyonunu saptamak için kolonoskopi ve biyopsi gerekmekteydi ancak fekal proteinlerin ölçümü bu invaziv yönteme alternatif oluşturmaya başlamıştır. Fekal proteinler bağırsak duvarına nötrofil göçünün ve bağırsak permeabilitesinin indirek göstergesidir ve bağırsak inflamasyonunun monitörize edilemesinde ideal gözükmektedirler. Non- invaziv olarak kolayca yapılır ve gastrointestinal enfeksiyonun yokluğunda bağırsak hastalığına spesifiktir (3).

Bu çalışmanın amacı, Fekal Kalprotektini (FK) bir belirteç olarak kullanıp AS'te bağırsak inflamasyonu sıklığını araştırmak, FK düzeyi ile non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, hastalık aktivitesi, klinik özellikler ve kullanılan tedavi ilişkisini incelemektir.

Bu çalışmada diğer bir inflamatuvar romatizmal hastalık olan romatoid artrit (RA) ve non-inflamatuvar romatizmal hastalıklar kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

AS SpA'lerin prototipi olarak bilinir. SpA'ler entezis (tendonların, ligamentlerin ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon), aksiyel iskeletin inflamasyonu (sakroiliak eklem ve omurga) ve periferik eklemlerin oligoartriti ile karakterize bir grup inflamatuvar romatizmal hastalıktır (1).

AS etyolojisi bilinmemektedir. Dünya genelinde prevalansı %0.9'a ulaşmaktadır (4).

2.1. Tarihçe

Hastalığın ismi yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir. Tarih öncesi dönemden kalma bazı iskeletlerde AS benzeri değişiklikler saptanmakla birlikte, bunların Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostozis (DISH) olguları olduğu düşünülmektedir. AS'in ilk tanımlaması Dr. Bernard Connor tarafından 1691 yılında bir iskelet üzerinde yapılmıştır. Brodie 1841 yılında göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hastayı tanımlamıştır. 1893 Bechterew, 1897 Strümpel , 1898 Marie AS olgularını tanımlamıştır. 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier sakroileiti ve takiben Robert ve Forestier tipik sindesmofitleri tanımlamışlardır. 1931 yılında Buckley 60 olgu sunumu ile hastalığı derlemiştir. 1960 ve 1970'li yıllarda SpA kavramı ortaya çıkmıştır (2).

2.2. Epidemiyoloji

AS prevalansı %0.1-1.4, insidansı yılda 0.5-14/100.000 olarak bulunmuştur.

AS genellikle genç insanları etkileyen bir hastalıktır. Erkekler yaklaşık 2'ye 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'ten daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar.

Birçok faktör bu farklılıklara sebep olmaktadır. Birincisi hedef populasyonun seçimi, ikincisi bel ağrısı ve tanının doğrulanması için seçilen radyolojik yöntem gibi sınaama kriterleri, üçüncüsü etnik zemine bağlı olarak populasyonlar arasında farklılık gösteren HLA-B27 prevalansı ve alt tiplerinin dağılımıdır (2).

2.3. Etyoloji

2.3.1. Genetik

AS'in kesin sebebi henüz bilinmemektedir. Fakat patogeneizde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. İkizlerde yapılan çalışmalar HLA-B27'nin total genetik riskin sadece %20-30'una katkı yaptığını, tüm majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) ise %40-50 katkı yaptığını düşündürmektedir. HLA-B27 pozitif monozygotik ikiz eşleri için uyum oranı %63, dizigotik ikiz eşleri için %23'tür (2). Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önde geldiğini göstermektedir.

2.3.2. Mikrobik ajan

Reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Bağırsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan *Klebsiella pneumonia* bazı çalışmalarda suçlanmış ancak kesin olarak bir sonuca ulaşılamamıştır. Bakteriler ve HLA-B27 arasındaki muhtemel etkileşim SpA'lerin patogeneizde yer alan modellerde çok önemli bir yere sahiptir (2). SpA ile HLA-B27 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla HLA-B27 transfer edilmiş fareler oluşturulmuştur ve bu farelerde SpA bulguları gelişmiştir (2). Ancak bu fareler steril ortama konulduklarında bu klinik gelişmemiştir. Bu bulgular AS gelişiminde enfeksiyöz ajanların önemini göstermektedir.

2.4. Patogeneiz

Eğer bir oran vermek gerekirse, bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, HLA-B27 pozitif beyazların yaklaşık olarak %2'si AS'e yakalanmaktadır (5).

HLA-B27

HLA-B27 gen kodu, 6. Kromozomun (6p) kısa kolu üzerindeki DNA'nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen çok sayıda genden oluşan MHC sınıf I bölgesinde yer almaktadır (6).

HLA-B27 tek bir allel değildir. HLA-B*2701'den B*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı alleldir (7). Beyaz AS'li hastalardaki HLA-B27 sıklığı %88-96 arasında değişirken kontrollerde bu oran yalnızca %4-8'dir (8). B27.05,

HLA-B27'nin majör alt tipidir; HLA-B27 pozitif beyazların %80-90 kadarında, HLA-B27 pozitif doğuluların %45'inde saptanır (5). Türkiye'de yapılan 38 HLA-B27 pozitif AS hastası ile 47 HLA-B27 pozitif sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLA-B27.05'in baskın HLA alt tipi olduğu görülmüştür. HLA-B27 alt tip dağılımında, Türk popülasyonu ile diğer popülasyonlar karşılaştırıldığında Beyaz-Avrupa grubu ile benzer bulunmuştur (9).

HLA-B27 Dışındaki Genler

HLA-B60, HLA-DR1, TNF- α genin etkisi olduğu düşünülmektedir. X kromozomuyla herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (2). Akut anterior üveitin kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2).

2.4.1. TNF- α

Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzer bir spondilit geliştiği gösterilmiştir. Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF- α pozitif T hücre sayıları HLA-B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kalın bağırsak lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (10), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, bağırsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve otoimmünite ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir (11).

2.5. Klinik

AS'te aksiyel tutulum önceliklidir, her zaman sakroiliak eklemler tutulur ve karakteristik olarak geç adolesan veya erken erişkin dönemde sinsi başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı vardır. 40 yaşından sonra semptomların başlaması enderdir (1).

Omurga tutulumu morbiditenin ana nedenidir. Lomber, torakal ve servikal omurgayı tutabilir. Zamanla lomber omurgada spinal mobilite kaybı gelişir. Schoeber testi bozulmuş lomber fleksiyonu değerlendirmede kullanılan standart bir muayenedir. Hastanın belinde iki nokta işaretlenir. Birisi sakral gamze

seviyesindedir. Diğeri 10 cm üzerindedir. Daha sonra hasta mümkün olduğunca öne eğilir. İki işaret arası mesafe tekrar ölçülür. 15 cm'in altındaki değerler azalmış lomber harekete işaret eder (Resim 2.1). Lomber lateral fleksiyon ve rotasyonlarda sıklıkla azalmış olarak bulunur (1).



Resim 2.1. Schoeber testi.

Fizik muayenede sakroiliak eklem üzerinde hassasiyet ve FABERE (Kalça Fleksiyonu, ABduksiyonu, Eksternal Rotasyonu ve Ekstansiyonu) gibi sakroiliak eklemi germe testleri ile ağrı oluşturulabilir (Resim 2.2) (2).

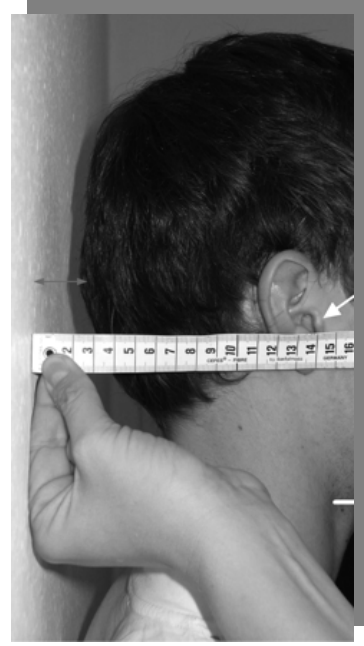


Resim 2.2. FABERE testi.

Spinal füzyon gelişebilir, ilerleyen hastalıkla birlikte karakteristik postür gelişir, omurga fleksiyonda füzyona gider, bu lomber lordoz kaybına, aşırı torakal kifoza, boyun ekstansiyon kısıtlılığına ve kompensasyon için kalça fleksiyon deformitelerine yol açar (Resim 2.3) (1). Oksiput- duvar ve Tragus-Duvar mesafesi servikal omurganın öne eğikliğini ölçer (Resim 2.4) (2).



Resim 2.3. Normal postür ve ilerlemiş AS postürü.



Resim 2.4. Tragus- Duvar ve Oksiput- Duvar mesafelerinin ölçümü.

Kostovertebral ve kostokondral eklemlerde tutulum nedeniyle göğüs ekspansiyonu azalır (4. İnterkostal mesafeden ölçümle tam inspirasyon ve tam ekspirasyon arasında 5 cm'den az fark olması) (Resim 2.5) (1).



Resim 2.5. Göğüs ekspansiyonunun ölçümü.

Hastalıkta fonksiyonel durumu çok az etkileyen hafif hastalıktan, ileri özürlülüğe neden olan ağır hastalığa kadar geniş kapsamlı bir seyir olabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde monoartrit veya asimetrik oligoartrit gelişir. Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemleri tutulur. Hastalığın en sık görülen eklem dışı belirtisi akut anterior üveittir. Tek taraflı göz ağrısı, fotofobi, bulanık görme, siliyer kızarma bulgularıdır. Asendan aortit, aortik regürjitasyon, iletim anormallikleri ve miyokardiyal hastalık yaklaşık %10 hastada görülür. Entezit ve kemik füzyonu nedeniyle göğüs duvarı hareketi kısıtlanabilir. Ender olarak apikal fibrobüllöz hastalık gelişebilir. Spinal kırıklar görülebilir. Sekonder amiloidoz gelişimi olabilir. Ayrıca artmış İmmunglobulin A (IgA) düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, yavaş etkili antiromatizmal ilaç (DMARD) ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati görülebilir (12). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir (13). Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadriplejiye yol açabilir (12). Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2'sinde görülür (2). Kauda ekina sendromu AS'in seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (14).

Fiziksel çaba gerektiren işlerde çalışma öyküsü olanlarda, eşlik eden ek hastalıkları olanlarda, sigara içenlerde ve 20 senenin üzerinde hastalık süresi olanlarda fonksiyonel kısıtlanma daha ciddi gözlenirken, eğitim seviyesi yüksek olanlarda ve hastalıkla ilgili aile öyküsü olanlarda fonksiyonel kısıtlanma daha az görülmektedir (2).

2.6. Tanı Kriterleri

1961 Roma ve 1966 New York AS tanı kriterleri , 1984 Modifiye New York Kriterleri oluşturulmuştur. Daha önceki sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünün yetersiz olması AS için New York Ölçütleri'nde bazı değişikliklerin yapılmasına yol açmıştır. “Lomber omurgada hareket kısıtlılığı” ve “göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma” gibi ölçütleri hastalık süresini yansıtır gibi gözükmemektedir; hastalığın

erken döneminde genellikle saptanmazlar. Gerçekten de, sınıflama ölçütlerinin hastalığın erken tanısı için çok uygun olmadığı vurgulanmaktadır (2).

Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri (2)

1961 Roma Kriterleri

Klinik kriterler

1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis veya sekelinin öyküsü veya belirtisi
6. Radyolojik kriter
7. Bilateral sakroileite ait radyolojik bulgular (iki taraflı sakroiliak eklem osteoartriti hariç)

Kesin Ankilozan Spondilit:

1. İki taraflı evre 3–4 sakroileit + en az 1 klinik kriter
2. En az 4 klinik kriter

1966 New York Kriterleri

1. Lomber hareketin her üç planda kısıtlı olması (anterior fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon)
2. Lomber omurgada ya da dorsolomber bölgede ağrı
3. Göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)

Radyolojik evreleme:Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroileit-2, Orta derecede sakroileit-3, Ankiloz-4.

Kesin Ankilozan Spondilit

1. Evre 3-4 bilateral sakroileit + en az 1 klinik kriter
2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroileit + 1. Klinik kriter veya 2,3. klinik kriter.

Olası Ankilozan Spondilit

Evre 3-4 bilateral sakroileit - klinik kriter yok

1984 Modifiye New York kriterleri

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaşa ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2-4 sakroileit
5. Tek taraflı Evre 3-4 sakroileit

Kesin Ankilozan Spondilit : 4. 5. Madde + 1 klinik kriter.

2.7. Laboratuvar Bulguları

Genellikle normositik, normokromik anemi görülür. Hastalığı aktif olanların yarısında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri bulunur. Bu yükseklik aksiyel hastalığın aktivasyonundan ziyade periferik artrit ile uyumludur. Romatoid faktör ve anti nükleer antikor ile ilişkisi yoktur (1). HLA B-27 testi genellikle yeterli klinik değerlendirme ve radyografilere rağmen tanı konulamayan inflamatuvar bel ağrılı olgular için önerilmelidir. Hastalık olasılığını artırır veya azaltır ancak tanıyı koydurmaz veya dışlamaz (1). AS'te serum IgA düzeyleri hastaların çoğunda artar (2). Kreatin kinaz ve alkalen fosfataz düzeylerinde bazı hastalarda hafif yükselme olabilir. Trombosit sayısında artış görülebilir (2).

2.8. Radyolojik Bulgular

AS'te sakroileit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur. Değerlendirmede genellikle pelvisin standart anteroposterior grafileri kullanılır, ancak pron pozisyonda pelvise 15 derece açı ile alınan Ferguson görünümünün daha üstün olduğunu savunanlar vardır (1). İlk radyografik bulgu, iliak erozyonların görülmesidir, bunlar sakroiliak eklemin alt 1/3'ünde gözüktürler ve posta pulunun testere dişi gibi olan kenarlarına benzetilirler. Zamanla erozyonlar daha belirginleşir ve sakroiliak eklemin "yalancı genişlemesi" olur. İlerleyici inflamasyon füzyona yol açar, sonuçta kemik ve fibröz doku ile sakroiliak eklemler tamamen daralır, kapanır. AS'te sakroiliak eklemin tutulum şekli çift taraflı ve simetriktrir (1).

Sintigrafinin yararı sınırlıdır. Sakroiliak eklemlerde artmış tutulum sakroileit için oldukça sensitiftir, ancak spesifik değildir. Çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar

durumlarda da görülebilir (1).

Erken aksiyel inflamasyonun tanısında kullanılan üstün teknik, Gadolinyum-DPTA veya yağ süpresyonu ile manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Bu metod sakroileitin tanısında oldukça sensitif ve spesifiktir. MRG akut sakroileitin, spondilitin ve spondilodiskitin görüntülenmesini sağlar (1).

Spondilit seyrinin nispeten erken dönemlerinde omurgada görülen “parlak kenarlara” Romanus lezyonları adı verilir. Bunlar disklerin anulus fibrozusunun omurga cisimlerinin üstündeki bölgesindeki inflamasyona bağlı bir reaksiyondur. Progresif erozyonlar ve yeni periostal kemik oluşumu ile , lomber omurga cisimleri lateral grafilerde “kareleşmiş” görünüm alır. Sindesmofitler, anulus fibrozusun kenarlarının giderek kemikleşmesine bağlı, omurga cisimleri arasında kemik köprüler oluşumudur. Sindesmofitlerin vertikal yerleşimi ve disk mesafesinin korunması, bunları omurganın dejeneratif hastalığı ile ilgili osteofitlerden ayırır. AS’te simetrik, ince görünümlü sindesmofitler görülür, bunlar hemen daima vertikaldirler ve vertebra cisminin kenarından çıkarlar. Periferik eklemlerin radyografik değişimleri sinovyumun hastalığı veya entezitler sonucu oluşur. Kalça tutulumu eklem mesafesinin simetrik daralmasına yol açar. Entezitler, büyük trokanterler, kalkaneus ve malleoller gibi kemik çıkıntılarda belirsiz periostal reaksiyonlar da yapabilir (1).

2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

AS’te hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için bazı ölçekler geliştirilmiştir.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi - BASDAI) Garet ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir, 6 sorudan oluşmaktadır (15). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal visüel analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan son iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularinkiyile toplanır. Elde edilen sonuç 5’e bölünür. 4 ve üzerindeki sonuçlar hastalığın aktif süreçte

olduğunu gösterir (Tablo 2.1) (15).

Tablo 2.1. BASDAI ölçeği.

Adı-Soyadı:

Tarih:

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?



TOPLAM : I _ I _ I , I _ I

2.10. Tedavi

Tedavinin amaçları ağrı ve inflamasyonu azaltmak, fonksiyonu, mobilitayı ve gücü iyileştirmektir (1). AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri 2011 yılında yayınlanmıştır (16).

AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri (16).

2.10.1. Genel tedavi

AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine / inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, özürlülüğe, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, omurga deformitelerine, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, diğer hastalıkları için kullandığı tedavilere, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.

2.10.2. Hastalık takibi

AS'li hastalarda hastalığın takibi hasta öyküsünü, klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır.

2.10.3. İlaç dışı tedavi

AS'li hastaların ilaç dışı tedavilerinin temeli eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupla, su ya da yer egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.

2.10.4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite

Psöriazis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri ilgili alandaki uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Kalp- damar hastalıkları ve osteoporoz risk artışının da farkında olunmalıdır.

2.10.5. NSAİİ

Coksibleri içeren NSAİİ'lar ağrı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır.

2.10.6. Parasetamol ve opioidler gibi ağrı kesiciler NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.

2.10.7. Kas - iskelet sistemi inflamasyonuna lokal olarak doğrudan kortikosteroid (KS) enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik KS'lerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

2.10.8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede SSZ ve metotreksat (MTx) dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda SSZ düşünülebilir.

2.10.9. Anti-TNF tedavi

ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların kullanımı için kanıt yoktur. Eklem / entezit ve aksiyel tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağlandığını destekleyen kanıt yoktur, fakat İBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'te TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

2.10.10. Cerrahi

Eklem replasmanı; refrakter ağrısı ve özürlülüğü olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal düzeltme osteotomisi şiddetli sakatlığa yol açan deformitesi olan hastalarda düşünülebilir. Akut vertebral fraktürü olan AS'li hastalar spinal cerrah ile konsulte edilebilir.

2.10.11. Hastalık seyrinde değişiklik

Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; inflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

2.10.12. İlaç dışı tedavi

AS'in farmakolojik tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen fizik tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Hastalara omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstansör kas gruplarına güçlendirme egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir. Egzersizin yaşam boyu olduğu hastaya öğretilmelidir. Su içi egzersizler için teşvik edilmelidir (2). Yüzeyel soğuk-sıcak uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar, analjezik akımlar gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının arttırılmasında ve egzersizlerin yapılmasında faydalıdır (2). Kifoz ve kalça fleksiyon kontraktürünün önlenmesi için günde 15-30 dakika yüzüstü yatma önerilir (2). Deformite veya eklem komplikasyonlarının oluşması durumunda boyunluk, baston gibi destekleyici ve yardımcı cihazlar kullanılabilir (2).

2.10.13. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda kanıt vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır (17).

2.10.14. İlaç tedavisi

NSAİİ

Hemen her hasta en az bir NSAİİ ilaç kullanır. Çoğu hastada ilave farmakolojik ajanlar gerekmele birlikte, ağrıda belirgin bir azalma yaparlar. İndometazin sıklıkla kullanılan bir ilaçtır (1). NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir (2). Bu ajanlara verilen yanıtlarda geniş bireysel farklılıklar vardır. Hastalara reçete yazılırken her hasta için en az toksik ve en çok etkili ilaç yazılmalıdır (1). ASAS önerilerine göre ise tutukluluğu ve ağrısı olan hastalarda coksibler ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (16). Hastaların yaklaşık yarısı, sadece NSAİİ ile semptomlarının yeterince kontrol altına alınmadığını bildirmektedirler (2).

Sülfasalazin

SSZ, 5- aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanmasıyla oluşur. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SSZ’de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA’e bağlı olduğu düşünülmektedir. SSZ’nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (18). ASAS/EULAR önerilerinde AS’in aksiyel tutulumunun tedavisinde SSZ kullanımı önerilmemektedir, fakat periferik artrit varlığında kullanılabilir.(16)

Metotreksat

MTx folik asitin yapısal analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, antimetabolit etki gösterir. Pürin metabolitlerinin sentezi durur. Glisinin serine, homosisteinin metionine dönüşümünü önleyerek protein sentezini de inhibe eder. Etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Enzim inhibisyonuna bağlı antifolat etkisi tedavi edici etkisinden sorumludur. 5 aminoimidazol – 4 - karboksiamid ribonükleotid formiltransferaz inhibisyonu sonucu adenzin salınımı uyarılır. Adenzin nötrofil fonksiyonlarının potent inhibitörüdür ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Lökosit akümüasyonu azalır. Adenzin pek çok proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-8, TNF- α) yapımını da azaltır (19).

AS’li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışma oral MTx’ın (7.5 mg/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olmuş, fakat periferik artritte biraz gelişme kaydedilmiştir (20).

Kortikosteroidler

KS’ler AS’te eklem içi tedavide etkili olabilirler. Sistemik steroidler RA’teki kadar etkili değildir (21). Sakroiliak ekleme KS enjeksiyonlarının semptomatik olarak etkili olduğunu gösteren çift kör çalışma mevcuttur (22).

Diğer Hastalık-Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

Leflunomid denovo pirimidin sentezi için gerekli dihidro-orotat dehidrogenazın oral olarak alınabilen bir inhibitörüdür. Her ne kadar özgün rolü bilinmese de, in vivo ve in vitro olarak lökosit fonksiyonlarını etkiler. Alınımından hemen sonra aktif formu olan A771726’ya dönüşür. Leflunomid RA’te semptomların tedavisinde ve radyolojik değişiklikleri yavaşlatmada etkilidir. AS’te leflunomid aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalar anlamlı olarak fayda görür. (23) Yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü

çalışmada leflunomid tedavisinin aktif AS'i olan hastalarda ASAS %20 yanıtında anlamlı düzelme ile sonuçlanmadığını saptamışlardır (24).

Pamidronat

60 mg pamidronat ile 10 mg pamidronatın karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 60 mg'ın kullanıldığı grupta hastalık aktivitesinde anlamlı azalma, fonksiyon ve mobilitede düzelme saptanmıştır (25).

Biyolojik Tedaviler

Anakinra

Anakinra, rekombinant insan interlekin-1 reseptör antagonistidir. AS tedavisinde anakinranın araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Tan ve arkadaşları Aktif 9 AS'li hastada 100 mg sc/ gün dozunda 3 ay boyunca kullanmış, hastaların total sırt ağrılarında ve BASDAI skorlarında anlamlı düzelme olmuştur (26). Bu çalışmanın aksine Haibel ve arkadaşlarının 20 aktif AS'li hastada yaptığı 24 haftalık çalışmada BASDAI skorlarında anlamlı düzelme saptanmamıştır (27).

Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'in Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Haftada iki defa 25 mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikorlardan (infliximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır. Gorman ve arkadaşlarının çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmasında aktif AS'li 40 hasta etanercept (25 mg haftada iki kez), ya da plasebo tedaviyi 4 ay süresince almış. Birinci sonlanım noktaları beş ölçümün üçünde %20 ya da daha fazla gelişme olarak belirlenmiş (Sabah tutukluğunun süresi, gece spinal ağrının derecesi, hastanın hastalık aktivitesinin global değerlendirilmesi ve eklem şişliği). 16. haftada cevap oranı plasebo grubundaki %30 oranıyla karşılaştırıldığında etanercept grubunda %80 saptanmış ($p=0.004$) (28).

Infliximab

Infliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'te kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır. Infliximab aktif hastalığı olan 201 AS'li hastada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeler

göstermiştir. Yirmidört haftanın sonunda ASAS20 cevabını karşılama oranı infliximab grubunda %61,2 iken plasebo grubunda %19,2 olarak bulunmuştur (29).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. Van der Heijde ve arkadaşları 11 total omurga ankilozlu hastada adalimumab ile yaptıkları bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiş ve adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür (30).

Anti –TNF tedavi kontrendikasyonları

1. Gebe ya da emziren hastalar (etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır).
2. Aktif enfeksiyon
3. Enfeksiyon için yüksek risk taşıyan hastalar:
 - Kronik bacak ülserleri
 - Geçirilmiş tüberküloz (korunma ve tedavi için lütfen yerel önerileri izleyiniz)
4. Son 12 ayda yapay olmayan bir eklemden septik artriti
5. Son 12 ayda protez bir eklemin sepsisi ya da tanımlanamayan şekilde eklemin problemi.
6. Dirençli ya da rekürren göğüs enfeksiyonu
7. Kalıcı üriner kateter
8. Lupus ya da multiple skleroz öyküsü
9. Aşağıdakiler dışında malignensi ya da premalignensi:
 - _ Bazal hücreli karsinom
 - _ 10 sene öncesinde tanımlanmış ve tedavi edilmiş malignensi (tam iyileşme ihtimalinin çok yüksek olduğu durumlarda) (31).

2.10.15. Cerrahi tedavi

Kalça ekleminin tutulması ciddi özürllülüğe neden olabilir. Ektopik kemik oluşumu görülebilir ise de genelde total kalça replasmanı sonuçları iyidir. Hastalarda fleksiyon deformitesi geliştiğinde bu deformiteyi düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi gerekebilir (32).

2.11. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin 36.5 kD ağırlığında, Kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Üç polipeptid zincirden oluşmaktadır. Kalprotektin granülositlerdeki sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturur. Gaitada kalprotektin "Bağırsağın ESH" olarak daha ileri tetkik gerektiren hastaları belirlemede kullanılabilir. İBH olanların %95'inde artmıştır ve klinik hastalık aktivitesi ile koreledir. İBH ile İrritabl kolon sendromu ayırımı yapılabilmektedir. Oda ısısında 7 günden fazla stabildir. 50 mg/kg ve üzeri değerler pozitif kabul edilir. Normal yetişkinlerdeki median değer 25 mg/kg bulunmuştur (33,34).

AS'te ince ve kalın bağırsak biyopsilerinde inflamasyonun histolojik kanıtları vardır. Bu değişiklikler asemptomatiktir (1). Bağırsak inflamasyonu spondiloartritlerin %30-60'ında bulunabilir. Histolojik bağırsak inflamasyonu olan hastaların sadece %27'sinde bağırsak semptomları vardır. CRP, ESH gibi testler hem bağırsak hem de eklem inflamasyonunda yükselir, hangisinden kaynaklandığı konusunda yeterli bilgi vermezler.

Fekal proteinler bağırsak duvarına nötrofil göçünün ve bağırsak permeabilitesinin indirek göstergesidir ve bağırsak inflamasyonunun monitörize edilemesinde ideal gözükmemektedirler. Non- invaziv olarak kolayca yapılır ve gastrointestinal enfeksiyonun yokluğunda bağırsak hastalığına spesifiktir (3).

Kalgranülinler S 100 ailesine ait 3 protinden oluşmaktadır. S100A8 (Kalgranulin A veya miyeloid-related protein 8, MRP 8), S100A9 (Kalgranulin B, myeloid-related protein 14,MRP 14), ve S100A12 (Kalgranulin C). Kalgranulinler kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir, antimikrobiyal, proinflamatuvar ve regülatuar özellikleri mevcuttur. S100A8 ve S100A9 heterodimerlerine kalprotektin adı verilir. Kalprotektin serum, feçes ve sinovyal sıvı gibi vücut sıvılarında ölçülebilir (35,36).

İBH'nda sakroileit %10-20, periferik eklem tutulumu %17-20 hastada saptanmaktadır. SpA olan hastaların %6'sında İBH gelişmektedir. Üveit her iki durumda da gözükmemektedir (37,38).

AS'te eşlik eden subklinik bağırsak inflamasyonu ile ilişkili çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. İliokolonoskopik çalışmalarda distal ileum ve kolonda inflamasyonun mikroskopik ve makroskopik kanıtları saptanmıştır (39,40,41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması Ve Değerlendirme Yöntemleri

Bu prospektif klinik çalışmaya, Nisan 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan 97 AS, American College Of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı alan 48 RA, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi Polikliniğine ağrı şikayeti ile başvurup tendinit, bursit, epikondilit, miyofasyal ağrı, artroz tanısı almış 49 hasta dahil edildi. Bilinen İBH ve/veya intestinal şikayeti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sorgulama ve değerlendirmede tüm hastalar için standart formlar kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, alınan tedavi, NSAİİ kullanımı sorgulandı. Hastalık aktivitesi AS için BASDAI, RA için DAS28 kullanılarak değerlendirildi. Rutin laboratuvar tetkikleri kaydedildi (Hemogram, CRP, ESH, BUN, kreatinin, ALT, AST). Bağırsak inflamasyonunun varlığı Fekal Kalprotektin (FK) ile araştırıldı.

3.2. Fekal Kalprotektin Ölçümü

FK ölçümü için gaita örnekleri toplandı. FK değerleri FK'e karşı antikor kullanan ELISA kit (Phical, Immundiagnostic AG, Bernsheim, Germany) ile saptandı. 50 mg/kg altı değerler normal olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra gerek niceliksel verilerin karşılaştırılmasında gerekse parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; üç ve üzeri olan grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Nisan 2011 - Temmuz 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında %49,5'i (n=96) kadın ve %50,5'i (n=98) erkek olmak üzere toplam 194 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $43,90 \pm 13,42$ yıldır.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

	Min-Max	Ort $\pm$ SD	Medyan
Yaş	18-75	$43,90 \pm 13,42$	44
Başlangıç Yaşı	6-69	$28,87 \pm 13,40$	25
Tanı Yaşı	14-69	$33,68 \pm 12,31$	32
BASDAI Skoru	0,05-9,21	$3,49 \pm 2,12$	3,40
DAS28 Skoru	0,97-7,83	$3,94 \pm 1,52$	3,74
		n	%
Cinsiyet	Kadın	96	49,5
	Erkek	98	50,5
Grup	AS	97	50,0
	RA	48	24,7
	Kontrol	49	25,3

Hastalık başlangıç yaşları 6 ile 69 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $28,87 \pm 13,40$ yıl, tanı yaşları ise 14 ile 69 arasında değişmekte olup, ortalama $33,68 \pm 12,31$ yıldır.

AS'li olguların BASDAI skorları 0,05 ile 9,21 arasında değişmekte olup, ortalama $3,49 \pm 2,12$ ve RA'li hastaların DAS28 skorları 0,97-7,83 arasında değişmekte olup, ortalama $3,94 \pm 1,52$ 'dir.

Olguların %50'si (n=97) AS grubunda, %24,7'si (n=48) RA grubunda ve %25,3'ü (n=49) kontrol grubundadır.

Tablo 4.2. Parametrelerin dağılımı.

	Min-Max	Ort±SD	Medyan
HGB (gr/dl)	9-18	13,58±1,54	13,6
Lökosit (Bin/ mm ³)	1,35-42,3	8,15±3,35	7,82
Kreatinin (mg/ dl)	0,38-1,93	0,74±0,19	0,71
ALT	8-123	22,68±0,83	19
ESH	2,00-120	24,47±22,09	19
CRP	0,01-12,75	0,10±1,74	0,37
FK	0-137,30	21,43±19,24	17,1
		n	%
Perifrik artrit	Yok	62	64,6
	Var	34	35,4
Üveit	Yok	68	70,8
	Var	28	29,2
Biyolojik ajan kullanımı	Var	58	40,0
	Yok	87	60,0
NSAİİ kullanımı	Var	64	33,0
	Yok	130	67,0

Olguların hemoglobin ölçümleri 9 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama 13,58±1,54; Lökosit ölçümleri 1,35 ile 42,3 arasında değişmekte olup, ortalama 8,15±3,35; Kreatinin ölçümleri 0,38 ile 1,93 arasında değişmekte olup, ortalama 0,74±0,19; ALT ölçümleri 8 ile 123 arasında değişmekte olup, ortalama 22,68±0,83; ESH ölçümleri 2 ile 120 arasında değişmekte olup, ortalama 24,47±22,09; CRP ölçümleri 0,01 ile 12,75 arasında değişmekte olup, ortalama 0,10±1,74 ve FK ölçümleri 0 ile 137 arasında değişmekte olup, ortalama 21,43±19,24'dür.

Olguların %60'ı (n=87) tedavi amaçlı biyolojik ajan kullanıyordu. Tüm olguların %33'ü ise (n=64) NSAİİ kullanmaktaydı.

AS'li olguların %35,4'ünde (n=34) periferik artrit, %29,2'sinde (n=28) üveit mevcuttu.

Tablo 4.3. Gruplara göre yaş değerlendirmesi.

	AS grubu (n=97)	RA grubu (n=48)	Kontrol grubu (n=49)
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Yaş	37,63±11,28	52,32±11,66	48,22±12,95

AS grubundaki olguların yaş ortalaması 37,63±11,28 yıl, RA grubundaki olguların yaş ortalaması 52,32±11,66 yıl ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 48,22±12,95 yıldır.

Tablo 4.4. Gruplara göre başlangıç ve tanı yaşı değerlendirmeleri.

	AS grubu (n=97)	RA grubu (n=48)
	Ort±SD	Ort±SD
Başlangıç yaşı	22,84±8,85	40,91±12,86
Tanı yaşı	29,32±9,32	42,39±12,99

AS grubundaki olguların başlangıç yaş ortalaması 22,84±8,85 yıl, RA grubundaki olguların başlangıç yaş ortalaması 40,91±12,86 yıl ve AS grubundaki olguların tanı yaşı ortalaması 29,32±9,32 yıl, RA grubundaki olguların tanı yaşı ortalaması 42,39±12,99 yıldır.

Tablo 4.5. Gruplara göre FK değerlendirmeleri.

	AS grubu (n=97)	RA grubu (n=48)	Kontrol grubu (n=49)	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
FK	24,85±22,03 (18,6)	17,28±12,70 (15,1)	18,66±17,58 (13,2)	0,080
	n (%)	n (%)	n (%)	^bp
≥ 50 (Pozitif)	11 (%11,3)	0 (%0)	2 (%4,1)	0,026*
< 50 (Negatif)	86 (%88,7)	48 (%100)	47 (%95,9)	

^aKruskal Wallis Test

^bKi-kare Test

*p<0,05

AS grubunda FK ölçümlerinin yüksek olması dikkat çekici olmakla birlikte gruplar arasında FK değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (p=0,080). Ancak inflamatuvar bağırsak tutulumu açısından 50 birim ve üzeri FK değerlerinin pozitif kabul edildiği dikkate alınırsa, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,026). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; AS grubunda pozitif FK görülme oranı RA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken (p=0,016), AS ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (p=0,220). RA grubu ile kontrol grubunun pozitif FK görülme oranları arasında da anlamlı farklılık görülmemektedir (p=0,495; p>0,05).

Tablo 4.6. AS grubundaki olgularda; Perifik artrit ve üveit görülme durumuna göre FK değerlendirmeleri.

		AS grubu (n=97)		p
		Ort±SD	Ort±SD	
Perifik artrit	Yok (n=62)	26,64±24,59	18,75	0,453
	Var (n=34)	21,46±16,62	17,81	
Üveit	Yok (n=68)	27,60±23,98	19,50	0,067
	Var (n=28)	18,01±15,18	17,50	

Mann Whitney U Test

Perifik artrit görülme durumuna göre olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,453).

Üveit görülme durumuna göre de olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,067); Üveit görülen olgularda FK ölçümlerinin üveit görülmeyenlere göre düşük olması dikkat çekicidir.

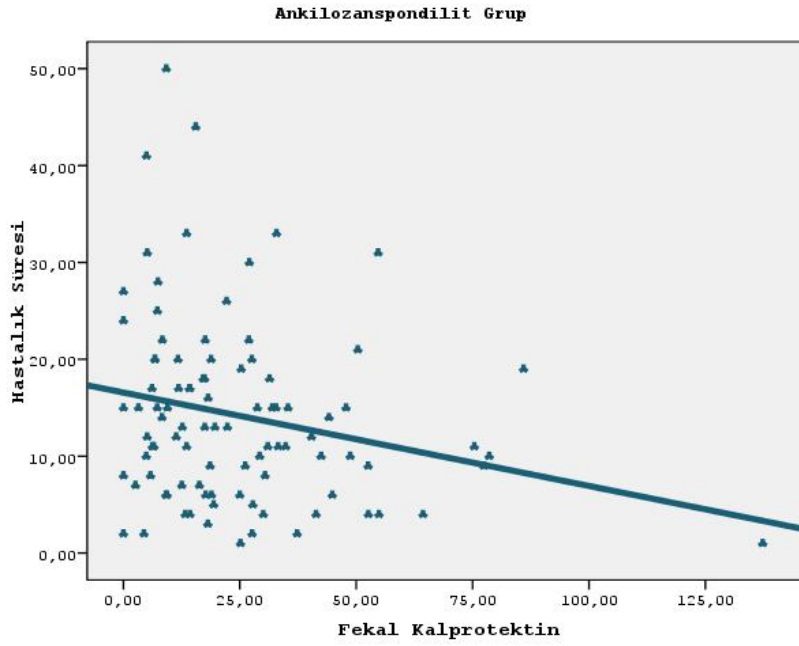
Tablo 4.7. AS ve RA gruplarındaki olgularda; Hastalık süresi ile FK ilişkisi.

	Hastalık Süresi * FK	
	r	p
AS	-0,212	0,040*
RA	-0,139	0,352

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

**p<0,05*

AS grubundaki olgularda; hastalık süresi ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü (FK arttıkça hastalık süresi azalmakta) %21,2 düzeyinde zayıf ilişki saptanmıştır (r:-0,212; p<0,05).



Şekil 4.1. AS; Hastalık süresi ile FK ilişkisi.

RA Grubu olgularında; hastalık süresi ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,139$; $p>0,05$).

Tablo 4.8. AS grubu olgularında; Hastalık aktivitesi ile FK ilişkisi.

	FK	
	r	p
BASDAI Skoru	0,101	0,327

r:Spearman's Korelasyon Katsayısı

AS grubu olgularında; BASDAI skoru (hastalık aktivitesi) ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,101$; $p>0,05$).

Tablo 4.9. AS grubu olgularında; Hastalık aktivitesine göre FK değerlendirilmesi.

Hastalık Aktivitesi	FK		p
	Ort±SD	Ort±SD	
BASDAI Skoru < 4 (n=59)	25,31±23,67	18,81	1,000
BASDAI Skoru > 4 (n=38)	24,15±19,50	18,36	

Mann Whitney U Test

AS grubunda; hastalığı aktif olmayan olguların FK ölçümleri ortalaması 25,31±23,67 olup, hastalığı aktif olan olguların FK ölçümleri ortalaması ise 24,15±19,50 dir. Hastalık aktivitesine göre AS grubundaki olguların FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,000).

Tablo 4.10. RA grubu olgularında; Hastalık aktivitesine göre FK değerlendirmesi.

Hastalık Aktivitesi	FK		p
	Ort±SD	Ort±SD	
DAS28 Skoru < 3,2	15,78±10,32	16,19	0,471
DAS28 Skoru 3,2-5,1	16,25±13,88	12,75	
DAS28 Skoru >5,1	21,70±14,87	25,95	

Mann Whitney U Test

RA grubunda; Hastalık aktivitesi hafif olan olgularda FK ölçümleri ortalaması 15,78±10,32; hastalık aktivitesi orta olan olgularda FK ölçümleri ortalaması 16,25±13,88 ve hastalık aktivitesi şiddetli olan olgularda FK ölçümleri ortalaması 21,70±14,87 dir. Hastalık aktivitesine göre RA grubundaki olguların FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,471).

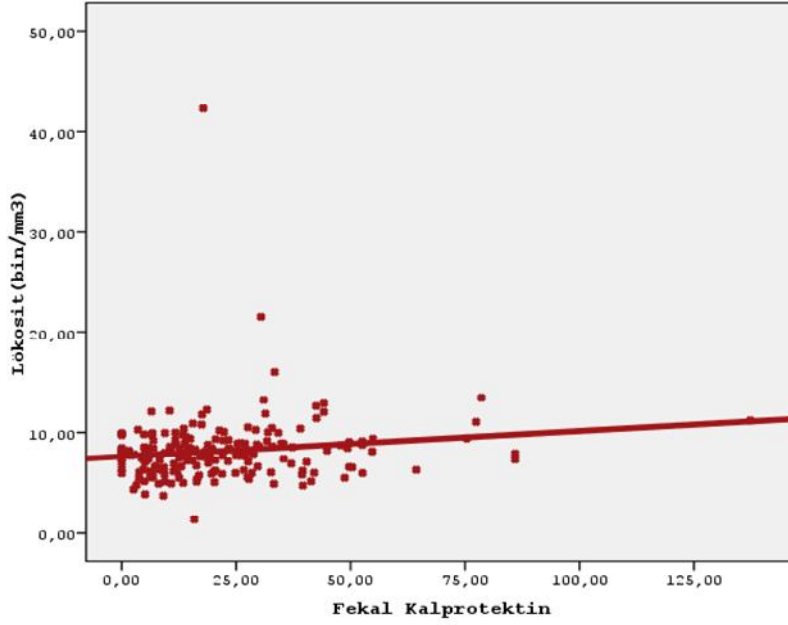
Tablo 4.11. Lökosit, ESH ve CRP ile FK ilişkisi.

	FK	
	r	p
Lökosit (Bin/ mm³)	0,197	0,006**
ESH	0,079	0,277
CRP	0,111	0,125

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

****p<0,01**

Lökosit sayısı ile FK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif yönlü (Lökosit arttıkça FK artmakta) %19,7 düzeyinde zayıf ilişki saptanmıştır (r:0,197; p<0,01).



Şekil 4.2. Lökosit ile FK ilişkisi.

ESH ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0,079$; $p>0,05$).

CRP ile FK arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0,111$; $p>0,05$).

Tablo 4.12. Gruplara göre lökosit, ESH ve CRP ile FK ilişkisi.

	Lökosit FK		ESH FK		CRP FK	
	r	p	r	p	r	p
Ankiloza spondilit grubu	0,263	0,009**	0,128	0,211	0,135	0,188
Romatoid artrit grubu	0,215	0,142	-0,021	0,887	0,245	0,094
Kontrol grubu	-0,043	0,770	-0,059	0,690	-0,295	0,042*

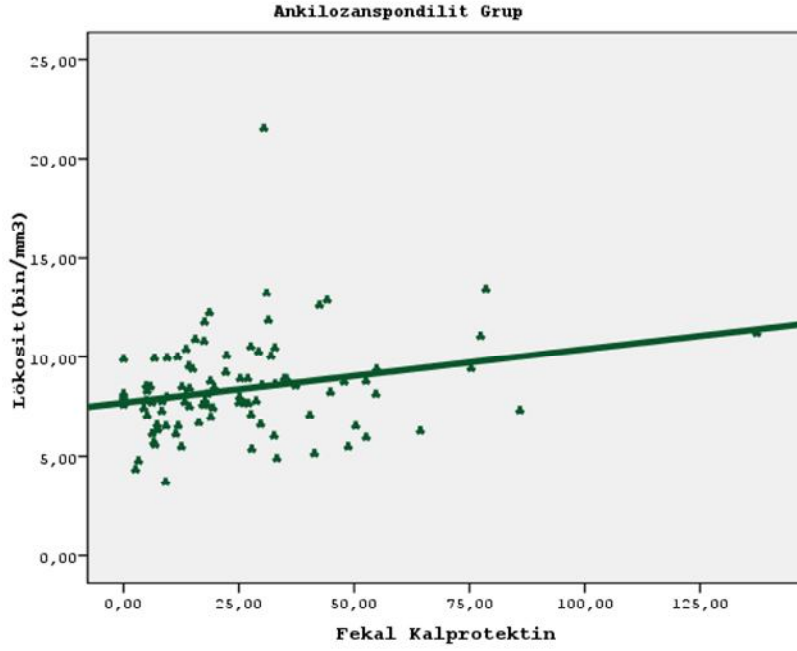
r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

**** $p<0,01$**

*** $p<0,05$**

Ankiloza spondilit grubunda;

Lökosit ile FK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif yönlü (Lökosit arttıkça FK artmakta) %26,3 düzeyinde zayıf ilişki saptanmıştır ($r:0,263$; $p<0,01$).



Şekil 4.3. AS grubunda; Lökosit ile FK ilişkisi.

ESH ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0,128$; $p>0,05$).

CRP ile FK arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0,135$; $p>0,05$).

RA grubunda;

Lökosit ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,215$; $p>0,05$).

ESH ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,021$; $p>0,05$).

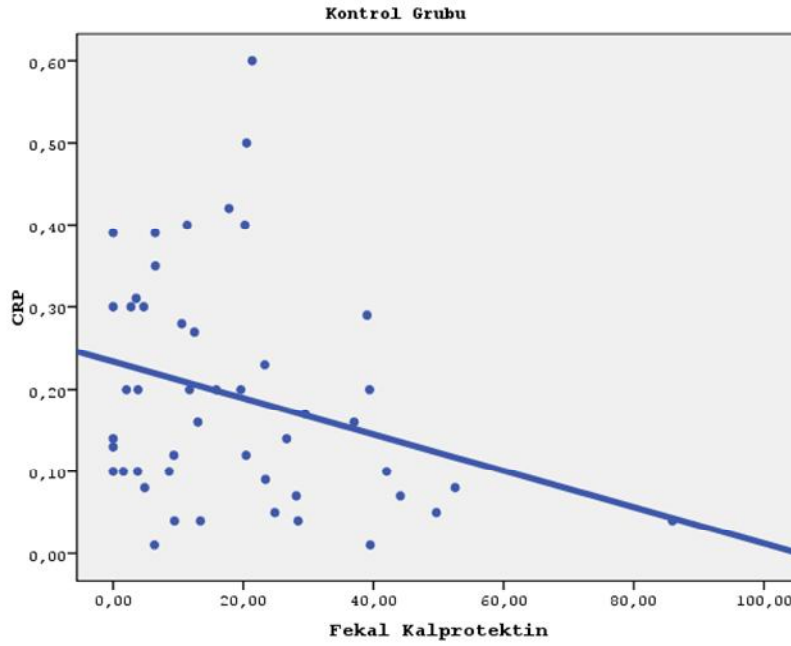
CRP ile FK arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0,245$; $p>0,05$).

Kontrol grubunda;

Lökosit ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,043$; $p>0,05$).

ESH ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,059$; $p>0,05$).

CRP ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü (CRP arttıkça FK azalan) %29,5 düzeyinde zayıf ilişki saptanmıştır ($r:-0,295$; $p<0,05$).



Şekil 4.4. Kontrol grubunda; CRP ile FK ilişkisi.

Tablo 4.13. NSAİİ kullanımına göre FK değerlendirmesi.

		FK		p
		Ort±SD	Ort±SD	
NSAİİ Kullanımı	Yok	19,74±16,29	16,03	0,245
	Var	24,83±23,90	19,13	

Mann Whitney U Test

NSAİİ kullanmayan olguların FK ölçümleri ortalaması 19,74±16,29; NSAİİ kullanan olguların FK ölçümleri ortalaması ise 24,83±23,90 dır. NSAİİ kullanımın göre olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,245$).

Tablo 4.14. NSAİİ kullanımına göre grupların FK değerlendirmeleri.

	FK				p
	NSAİİ kullanımı var		NSAİİ kullanımı var		
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
AS grubu	32,52±25,87	27,30	19,48±17,16	14,28	0,001**
RA grubu	15,91±13,54	12,46	17,96±12,42	15,79	0,570
Kontrol grubu	4,24±3,59	4,26	21,55±17,86	19,94	0,002**

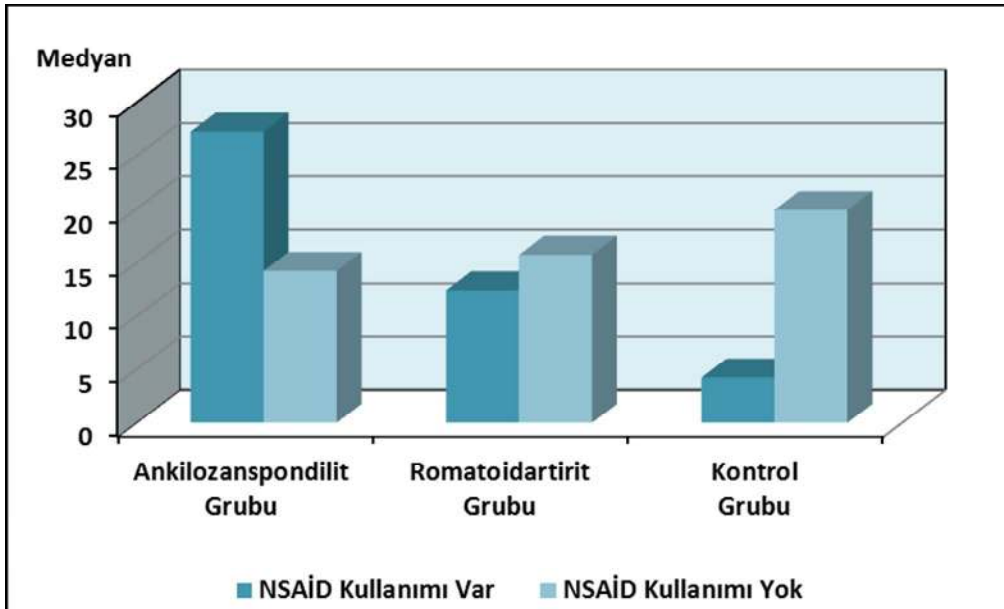
Mann Whitney U Test

**p<0,01

AS grubunda; NSAİİ kullanımına göre olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001). NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

RA grubunda; NSAİİ kullanımına göre olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,570).

Kontrol grubunda; NSAİİ kullanımına göre olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.



Şekil 4.5. NSAİİ kullanımına göre grupların FK değişimi.

Tablo 4.15. AS grubu olgularında; Biyolojik ajan kullanımına göre FK değerlendirmesi.

		FK		p
		Ort±SD	Ort±SD	
Biyolojik ajan kullanımı	Yok	28,55±27,06	18,90	0,340
	Var	21,65±16,40	17,81	

Mann Whitney U Test

AS grubunda; Biyolojik ajan kullanmayan olguların FK ölçümleri ortalaması 28,55±27,06; biyolojik ajan kullanan olguların FK ölçümleri ortalaması ise 21,65±16,40 dır. Biyolojik ajan kullanımına göre AS grubundaki olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,340).

5. TARTIŞMA

AS grubunun FK ölçümlerinin yüksek olması dikkat çekicidir. FK değerleri için 50 mg/kg ve üzeri pozitif olarak kabul edildiğinde; RA grubunda pozitif FK görülen olgu bulunmazken; AS grubundaki olguların %11,3'ünde (n=11) FK yüksek saptanmıştır. AS grubunda pozitif FK görülme oranı RA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,016). Kontrol grubundaki olguların %4.1'inde (n=2) FK yüksek bulunmuştur. AS ile kontrol grubu FK pozitifliği arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada 41 AS hastası ve 42 sağlıklı kontrolde FK düzeyleri bakılmış ve 17 AS hastası (%40) ve 3 sağlıklı kontrolde (%7) pozitif tespit edilmiştir (42). Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında AS hastalarında 205 hastanın 140'ında (%68) FK seviyeleri 50 mg/kg'ın üstündedir (43).

Kırkyedi AS'li hastanın 124 1. derece akrabasında subklinik intestinal inflamasyonun FK ile araştırıldığı bir çalışmada %41'inde subklinik intestinal inflamasyon tespit edilmiştir (44).

Ellibeş reaktif artrit, 53 AS, 47 diğer romatizmal hastalıkları olan hastalarda ve 19 normal kontrolle yapılan çalışmada ileokolonoskopi ve biyopsi yapılarak bağırsak inflamasyonu değerlendirilmiştir. Diğer romatizmal hastalıkları olanlarda ve kontrollerdeki 66 hastadan sadece 1 RA hastasında hafif akut kolit bulguları saptanırken reaktif artritli hastalarda %67, AS'li hastalarda %56.6 oranında inflamatuvar değişiklikler bulunmuştur (45).

Bu çalışmada AS hastalarında RA hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bağırsak inflamasyonu saptandı; bu bulgu literatürle uyumludur ancak literatüre göre daha düşük orandadır. Bunun sebebi ırksal farklılıklar olabilir. Ancak bu bulguyu kıyaslayacak ülkemizde yapılmış bir çalışma yoktur. İntestinal şikayeti olan hastaları çalışmamıza dahil etmememiz sonuçların daha düşük çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Artmış bağırsak permeabilitesi RA patogenezinde önemli gözükmemektedir. Ancak NSAİİ kullanımı bağırsak bütünlüğüne zarar verebilir (46). İndium ile işaretli lökosit ile yapılan bir çalışmada tedavi almamış RA ve gonartrozlu hastalarda 4 günlük fekal ekstrasyonla yapılan ölçümle sağlıklı gönüllülere oranla fark

saptanmamışken, Aspirin ve Nabumeton hariç diğer NSAİİ kullanan hastalarda ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda da RA'li hastaların hiçbirinde bağırsak inflamasyonu saptanmamıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

AS'li hastalarda hastalık süresi ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü (Fekal Kalprotektin arttıkça hastalık süresi azalmakta) zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r:-0,212$; $p<0,05$). Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında FK seviyeleri artan yaşla ve hastalık süresiyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (43). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumlu gözükmemektedir. Ancak Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında olguların yaş ortalaması 50 iken bizim çalışmamızda 37.6'dır. Bizim çalışmamızın sonuçları hastalığın başlangıcında bağırsağın tetikleyici rol oynayabileceğini ve hastalık başlangıcında bağırsak inflamasyonunun daha şiddetli olabileceğini düşündürmektedir. Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında daha yüksek oranda hastada bağırsak inflamasyonu saptanmasının nedeni NSAİİ'lerin daha uzun kullanımı olabilir.

Bu çalışmada AS hastalarında BASDAI skoru ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hastalık aktivitesine göre AS hastaların FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Bağırsak inflamasyonu şiddetinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir ki bu durum İBH'da görülen durumdan farklıdır. Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) ile FK arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ASDAS, BASDAI ölçeğinin 2, 3, 6. sorusu, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G) ve CRP kullanılarak hesaplanmaktadır (43). Ancak çalışmalarında BASDAI ile FK düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığından bahsetmemektedirler.

Tüm gruplarda lökosit ile FK değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir. Gruplar tek tek ele alındığında bu ilişki RA ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşırken, AS'li hastaların lökosit sayısı ile FK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif yönlü bir ilişki vardır. FK'in nötrofil sitoplazması kaynaklı olduğu düşünüldüğünde bu sonuç mantıklı gözükmemektedir. AS'li hastalarda daha belirgin olması da ayrıca daha yüksek oranda bağırsak inflamasyonu saptamamız nedeniyle olmuş olabilir.

Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında FK seviyeleri, ESH, CRP ve serum kalprotektin ile uyumlu bulunmuş ayrıca serum kalprotektin değeri ile lökosit sayısı

arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda FK ile ESH ve CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç farklılığının daha ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir (43).

Tüm gruplara total olarak bakıldığında NSAİİ kullanımı ile olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. AS'li hastalarda NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Yoğun NSAİİ ilaç kullanımında bağırsak inflamasyonu beklenen bir bulgudur. RA grubunda fark olmaması AS'li hastaların NSAİİ kullanımına RA hastalarına göre daha hassas olduğunu, muhtemelen mevcut bağırsak inflamasyonunun bağırsağı NSAİİ kullanımına duyarlı hale getirdiğini düşündürmektedir. Kontrol grubunda, NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Ancak bu grupta NSAİİ kullanan hasta sayısı azdır ve süregen hastalıkları olmayıp kısa süreli ilaç kullanımı nedeniyle böyle bir sonuca ulaşılmış olabilir.

Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %66'sı NSAİİ kullanmaktaydı. 50 mg/kg'ın üzerinde FK değeri olan hasta yüzdesi açısından NSAİİ kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır, ancak NSAİİ ilaç kullanan hastaların FK değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca NSAİİ kullanımı sıklığı arttıkça FK değerleri de artmaktadır (43). Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasındaki bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur. Ancak bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde FK değerleri bakılmamış, serum kalprotektin değerlerine bakılmıştır; dolayısı ile bu sonuçları kıyaslamak mümkün olmamaktadır.

Biyolojik ajan kullanımına göre AS grubundaki olguların FK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Klinberg ve arkadaşlarının çalışmasında FK düzeyleri metotreksat ve infliximab kullananlarda daha düşük saptanmıştır. Burada MTx kullanan grupta daha az NSAİİ kullanımı mevcuttur ancak infliximab grubunda yoktur. Etanercept, SSZ ve adalimumab grubunda bu etki görülmemiştir. Ancak bu gruplarda hasta sayıları azdır. İBH olanlarda MTx ve infliximabın bağırsak inflamasyonuna etkisi vardır (48,49,50). AS'te anti TNF ilaçların bağırsak inflamasyonuna etkili olup olmadığına dair çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üveit ve periferik artrit ile FK arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu Klinberg ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (43). Bu klinik durumların bağırsak inflamasyonundan bağımsız olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulguları AS hastalarında RA hastalarına oranla artmış bağırsak inflamasyonu varlığını göstermiştir. AS'te sistemik inflamasyondan bağımsız olarak artmış bağırsak inflamasyonunun, muhtemelen etyopatogenetik sürecin başlangıcında geliştiğini düşündürmektedir.

AS ve diğer SpA'lerde bağırsak inflamasyonu dikkat çeken ve çalışmalara açık bir konudur. Bu ilişkinin daha dikkatli ve metodolojik yöntemlerle araştırılması bu hastalıkların etyopatogeneze yeni katkılar sağlayabilir.

AS'li hastalarda bağırsak inflamasyonu saptanan grupta ek bir tedavi gerekip gerekmediği, bu grupta NSAİİ kullanımının kısıtlanması veya bu hastalarda bağırsak inflamasyonunun monitörize edilip edilmemesi gibi konular da yeni çalışmalar için uygun alanlardır.

6. SONUÇLAR

AS grubunda pozitif FK görülme oranı RA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,016$; $p<0,05$).

AS'li hastalarda hastalık süresi ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki bulunmuştur.

BASDAI Skoru (hastalık aktivitesi) ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. FK ile ESH ve CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tüm gruplarda lökosit sayısı ile FK değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki belirlenmiştir.

AS grubunda NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Üveit ve periferik artrit ile FK arasında bir ilişki bulunmamıştır.

7. ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ASEPTOMATİK BAĞIRSAK İNFLAMASYONUNUN FEKAL KALPROTEKTİN İLE ARAŞTIRILMASI

Günümüzde AS'te bağırsak inflamasyonunun varlığını gösteren bir çok çalışma vardır ancak etyopatogenetik ve klinik önemi bilinmemektedir. AS'te bağırsak inflamasyonunun normal popülasyona göre daha sık görüldüğü konusunda bir çok araştırmacı hemfikirdir ancak olguların önemli bir kısmında bu inflamasyon asemptomatik seyrettiği için görülme oranı konusunda bir konsensus yoktur. Araştırmaların büyük bir kısmında bağırsak tutulumunun varlığı hastanın anamnezine veya kolonoskopik bulgulara dayandırılmaktadır. Bağırsak inflamasyonu ve AS ilişkisi araştırılmaya değer bir konu olup etyopatogeneze ışık tutabilir ancak öncelikle bu ilişkinin varlığının daha basit ve daha güvenilir yöntemlerle gösterilmesine ihtiyaç vardır.

FK ölçümü yakın zamanda kullanılmaya başlanmış olup bağırsak inflamasyonunun gösterilmesinde non-invaziv bir yöntem olarak dikkati çekmekte ve ümit vaatmektedir.

RA inflamatuvar bir romatizmal hastalık olmasına karşın bağırsak inflamasyonu beklenen bir bulgu değildir; non-inflamatuvar romatizmal hastalıklar için de benzer bir durum söz konusudur.

Diğer taraftan, NSAİİ'lar tüm romatizmal hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların da bağırsak inflamasyonuna yol açabildiği bilinmektedir.

Bu çalışmada FK bağırsak inflamasyonunun gösterilmesinde bir belirteç olarak kabul edilmiş ve AS'li hastalarda asemptomatik bağırsak inflamasyonunun tespiti için kullanılmıştır. Bağırsak tutulumu beklenmeyen RA'li ve non-inflamatuvar romtizmalı hasta gruplarında da FK bakılarak hem bu proteinin bağırsak inflamasyonunu göstermedeki değeri hem de AS'li hastalarda elde edilen sonuçların diğer hasta grupları ile farkları mukayese edilmiştir. Diğer taraftan, FK düzeyleri ile AS'te bağırsak inflamasyonunun hastalık şiddeti üzerine etkisi incelenmiş, kullanılan tedavi - NSAİİ alımı ile bağırsak inflamasyonu ilişkisi irdelenerek bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Bilinen inflamatuvar bir bağırsak hastalığı ve/veya intestinal şikayeti olmayan 97 ankilozan spondilit, 48 romatoid artrit, 49 non- inflamatuvar romatizmal hasta bu çalışma kapsamına alındı.

AS grubunda pozitif FK görülme oranı RA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,016$). AS'li hastalarda hastalık süresi ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Hastalık aktivitesi (BASDAI) ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. FK ile ESH ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. AS grubunda NSAİİ kullanan olgularda FK ölçümü NSAİİ kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Üveit ve periferik artrit ile FK arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler : Ankilozan spondilit, fekal kalprotektin, bağırsak inflamasyonu

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF ASYMPTOMATIC INTESTINAL INFLAMMATION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS BY ASSESSING THE LEVELS OF FECAL CALPROTECTIN

At the present time there are multiple evidences of coexisting subclinical intestinal inflammation in Ankylosing Spondylitis (AS) but its etiopathogenic and clinical significance is still unknown. Many researchers agree that there is a high prevalence of subclinical intestinal inflammation in AS. The frequency of subclinical inflammation is not definite because most of the patients are asymptomatic. Most of the researchers established intestinal inflammation with patients history or colonoscopic studies. The relationship between AS and intestinal inflammation is an interesting topic and can help to better understanding of the etiopathogenesis. Firstly we need a simple and reliable method to show that relationship.

Fecal calprotectin (FC) is a recent and non-invasive test to identify intestinal inflammation. FC is a promising marker.

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory rheumatic disease but intestinal inflammation is not connected with RA or non-inflammatory rheumatic diseases.

On the other hand non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use is known to cause intestinal inflammation. NSAID use is common in rheumatic diseases.

In our study FC was accepted as a marker of intestinal inflammation. FC assay was used to determine asymptomatic intestinal inflammation in AS patients.

Intestinal inflammation is not connected with RA or non-inflammatory rheumatic diseases. FC levels in both groups was assessed to identify the value of FC for intestinal inflammation. We compared FC levels with AS patients results.

Also we assess the correlation between activation of the disease and the severity of intestinal inflammation. We assess the relationship of intestinal inflammation with rheumatic treatment and NSAID usage and compare our results with the literature.

Our research included 97 AS patient fulfilling the modified New York Criteria, 48 RA patients fulfilling the American College of Rheumatology Criteria and 49

patients with non-inflammatory rheumatic diseases.

AS group patients showed significantly higher positive FC test compared with RA group patients ($p=0,016$). AS group patients levels of FC were negatively associated with disease duration. Levels of FC were not associated with BASDAI, ESR, CRP, uveitis and peripheral arthritis. AS group patients on NSAID showed significantly higher FC compared with nonusers.

Key words : Ankylosing spondylitis, fecal calprotectin, intestinal inflammation

9. KAYNAKLAR

1. Gorman JD. Spondiloartropatiler. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Çeviri Editörü: Arasıl T. Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2006; 157-69.
2. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Bölüm 137. S:2241-2261. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Cilt 2. Editörler: M Beyazova, Y G Kutsal. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011; 2. Baskı.
3. Dal Pont E. Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. World J Gastroentero 2009; 15(20): 2463-8.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002; 61(Suppl III): 8-18.
5. Khan MA. Spondiloartropatiler. Çeviri Editörleri: Polat N, Erk A. Spondiloartropatilerin Heterojenitesine ve Klinik Spektrumuna Derinlemesine bir bakış. Bilim ve Teknik Yayınlar Çeviri Vakfı 2000; 1-16.
6. Kelley J, Walter L, Trowsdale J. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. Immunogenetics 2005; 56: 683-95.
7. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. Autoimmun Rev 2007; 6(3): 183-9.
8. Infante E, Olivo A, Alaez C, Williams F, Middleton D, de la Rosa G, et al. Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. Tissue Antigens 1999; 54(1): 35-42.
9. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2006; 26(4): 285-7.
10. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. Ann Rheum Dis 2001; 60(1): 36-42.
11. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B): B44-50.

12. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. Çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji 7. Baskı, Cilt 2. Güneş Kitabevi, Ankara 2006; Bölüm 70: 1125-41.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369: 1379-90.
14. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 714-7.
15. 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. J Rheumatol 1994; 21: 2286-91.
16. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70(6): 896-904.
17. Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 423-32.
18. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırnak Ü. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sülfasalazinin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar Ve Sintigrafik Çalışma. Romatizma 2006; 21: 5-8.
19. Bodur H. Romatoid Artrit Tedavisinde Metotreksat ve Leflunomid. Romatizma 2006; 2: 60-6.
20. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(3): 419-21.
21. Sieper J, Braun J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF- α therapy and other novel approaches. Arthritis Res 2002; 4(5): 307-21.
22. Maugars Y, Mathis C, Berthelot J. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondyloarthropathies: a double blind study. Br J Rheumatol 1996; 35: 767-70.

23. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1): 124-6.
24. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunamide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1761-4.
25. Maksimowicz WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-73.
26. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1041-5.
27. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 296-8.
28. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346(18): 1349-56.
29. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWooty K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 582-91.
30. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1218-21.
31. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 442-52.
32. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed. Elsevier Saunders 2005; 1125-41.

33. Baldassarre. Endocrine, Metabolic and immune disorders. *Drug Targets* 2007; 7: No1.
34. Ton H. Improved Assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 2000; 292: 41-54.
35. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: d1356-68.
36. Leukert N, Vogl T, Strupat K, Reichelt R, Sorg C, Roth J. Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. *J Mol Biol* 2006; 359(4): 961-72. Epub 2006 Apr 21.
37. Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(4): 537-49.
38. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2728-36.
39. Lee YH, Ji JD, Kim JS, Bak YT, Lee CH, Kim CH, Chae YS, Song GG. Ileocolonoscopy and histologic studies of Korean patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(6): 473-6.
40. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Suppl 2: 95-105.
41. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37(1): 23-31.
42. Matzkies F. Inflammatory Bowel Disease Markers in the Stool of Patients with Ankylosing Spondylitis Compared to Healthy Controls Abstract supplement 2010 Annual Scientific Meeting. November 6-11, 2010 Atlanta Georgia.
43. Klinberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsbald-Delia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012; 47(4): 435-44.
44. Bjarnason I. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1598-605.
45. Cuvelier C. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut* 1987; 28: 394-401.

46. Bjarnoson I. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs *The Lancet* 1984; 1171-4.
47. Sigthorsson G. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43: 506-11.
48. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease (online). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003574.
49. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (online). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003459. Review.
50. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis (online). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005112.