

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SPONDILOARTROPATİ HASTALARINDA FEKAL  
KALPROTEKTİN İLE KOLİT KORELASYONU**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Elif OĞUZ DEMİR**

**TRABZON 2019**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA FEKAL  
KALPROTEKTİN İLE KOLİT KORELASYONU**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Elif OĞUZ DEMİR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Ali SARI**

**TRABZON 2019**

## ÖZET

### Spondiloartropati Hastalarında Fekal Kalprotektin ile Kolit Korelasyonu

Spondiloartropati hastalarında normal popülasyona göre bağırsak inflamasyonunun daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemde inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan girişimsel olmayan bir test olan fekal kalprotektinin (FK) olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda bağırsak inflamasyonunun göstergesi olarak kullanılabilmesine dair kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda spondiloartropati hastalarında FK pozitifliğinin ileokolonoskopi bulguları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla 2012-2017 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi İmmunoloji polikliniğine başvuran ve gastrointestinal semptomları nedeniyle FK çalışılan toplam 66 spondiloartropati hastasının parametreleri (demografik özellikler, üveit varlığı, HLA-B27 (İnsan Lökosit Antijeni-B27) pozitifliği, akut faz reaktanları, kolonoskopi bulguları, tümör nekrozis faktör inhibitörü kullanım durumu, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks skoru) retrospektif olarak incelendi. FK pozitif olan hastaların %50'sine, FK negatif olan hastaların ise %16,7'sine kolonoskopi yapılmıştı. FK pozitif olup kolonoskopi yapılan hastaların 4'ünde (%44,4) kolit ile uyumlu bulgular saptanırken, FK negatif olan hastaların hiçbirinde kolit saptanmamıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,082$ ). FK pozitif saptanan grupta eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit, nötrofil lenfosit oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. FK pozitifliği ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamızda FK pozitifliği ile kolit korelasyonunun istatistiksel açıdan anlamlı olmamasının hasta sayısının azlığı, FK çalışılan her hastaya kolonoskopi yapılmamış olması ve kolonoskopisi makroskopik olarak normal olan hastalardan biyopsi alınmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartropati, fekal kalprotektin, bağırsak inflamasyonu

## SUMMARY

### **Correlation of Fecal Calprotectin and Colitis in Spondyloarthropathy Patients**

It is known that bowel inflammation is more common in patients with spondyloarthropathy. Although the gold standard method to show enteric inflammation is an endoscopic biopsy, there are some disadvantages of the method such as being an invasive procedure, and the need of more time and experienced personel. In recent years, there is evidence that fecal calprotectin (FC), a noninvasive test highlighting inflammation in the gastrointestinal tract, may be used as an indicator of intestinal inflammation in cases where other possible causes are excluded. In our study, we aimed to investigate the relationship between the FC positivity and colonoscopic findings in patients with spondyloarthropathy. For this purpose, parameters (demographic characteristics, presence of uveitis, HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen-B27) positivity, acute phase reactants, colonoscopy findings, tumor necrosis factor inhibitor usage status, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index score) of 66 patients with spondyloarthropathy who were admitted to Karadeniz Technical University Farabi Hospital Immunology outpatient clinic between 2012-2017 years who had gastrointestinal symptoms and had their FC checked analyzed retrospectively. Colonoscopy was performed in 50% of the patients with positive FC and 16.7% of the patients with negative FC. There were colitis findings in 4 (44.4%) of the patients who had a positive FC and had a colonoscopy procedure. However, this difference was not statistically significant ( $p = 0.082$ ). The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte and neutrophil lymphocyte ratio were significantly higher in the FC positive group. No statistically significant relationship was found between FC and other parameters. In our study, it was found that the colitis correlation with FC positivity was not statistically significant because, to our understanding; of the low number of patients, the low amount of colonoscopy appliance in FC positive patients, and the fact that no biyopsy were taken in patients with macroscopically normal colonoscopy findings.

**Key Words:** Spondyloarthropathy, fecal calprotectin, intestinal inflammation

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Spondiloartropatiler (SpA).....	2
2.2. SpA ve Bağırsak İnflamasyonu.....	2
2.3. Kalprotektin .....	5
2.4. SpA Alt Tipleri.....	11
2.4.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit .....	11
2.4.2. Psöriatik Artrit .....	11
2.4.3. Enteropatik Artrit.....	12
2.4.4. Reaktif Artrit.....	12
2.4.5. Juvenil Başlangıçlı SpA .....	13
2.4.6. Undiferansiye SpA.....	13
2.5. Tarihçe.....	13
2.6. Epidemiyoloji .....	14
2.7. Genetik .....	14
2.8. Patogenez .....	18
2.9. Klinik Bulgular .....	20
2.9.1. Eklem Bulguları.....	20
2.9.2. Eklem Dışı Bulgular .....	22
2.10. Komorbidite .....	24
2.11. Fizik Muayene Bulguları.....	25
2.12. Laboratuvar Bulguları .....	26
2.13. Radyolojik Bulgular .....	27
2.14. Tanı Kriterleri.....	30

2.15. Tedavi .....	33
2.15.1. Farmakolojik Tedavi .....	33
2.15.1.1. Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) .....	33
2.15.1.2. Glukokortikoidler .....	33
2.15.1.3. DMARD'lar .....	34
2.15.1.4. anti-TNF Tedavi .....	35
2.15.1.5. Diğer Farmakolojik Ajanlar .....	37
2.15.2. Non-farmakolojik Tedavi .....	37
2.15.3. Cerrahi Tedavi .....	38
2.16. Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	39
2.17. Doğal Seyir .....	43
3. MATERYAL VE METOD .....	44
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması .....	44
3.2. İstatistiksel İncelemeler .....	45
4. BULGULAR .....	46
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇLAR .....	60
7. KAYNAKLAR .....	63

## KISALTMALAR LİSTESİ

AAU	: Akut Anterior Üveit
anti-PPM1A	: Protein Fosfataz Magnezyum Bağlı 1A
Anti-TNF	: Tümör Nekrozis Faktör İnhibitörü
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assesment of Spondyloarthritis İnternational Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
ASDAS-CRP	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C-Reaktif Protein
ASDAS-ESH	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ASQoL	: AS Yaşam Kalitesi Anketi
Ax-SpA	: Aksiyal Spondiloartropati
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BMP2	: Kemik Morfogenetik Proteinleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CASPAR	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CRP	: C-reaktif Protein
CTX	: C-Terminal Crosslinking Telo peptide
DISH	: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostozis
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERAP1	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz-1
ERAP2	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz-2
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR	: The European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
FcRn	: Neonatal Fc Reseptörü

FK	: Fekal Kalprotektin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hb	: Hemoglobin
HLA-B27	: İnsan Lökosit Antijeni B27
IgA	: İmmunglobulin A
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
KIR3DL2	: Katil İmmünoglobülin Benzeri Reseptör 3DL2
L1 Protein	: Lökosit Derived Protein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojen İle Aktive Edilmiş Protein Kinaz
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMP	: Matrix Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRP8	: Myeloid Related Protein 8
MRP14	: Myeloid Related Protein 14
M-SASSS	: Modifiye Stoke AS Omurga Skoru
MTX	: Metotreksat
Nr-axSpA	: Nonradyografik Aksiyal Spondiloartropati
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
PsA	: Psöriyatik Artrit
RAGE	: Receptör For Advanced Glycation Endproducts (İlerlemiş Glikasyon Son Ürün Reseptörü)
ReA	: Reaktif Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SASSS	: Stoke AS Omurga Skoru
SİE	: Sakroiliak Eklem
SpA	: Spondiloartropati
SS	: Standart Sapma
SSZ	: Sülfasalazin



TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör $\alpha$
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visuel Analog Skala
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
5-ASA	: 5- Aminosalisilik Asit



## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa No

Tablo 1. AS ile İlişkili Diğer Genler .....	16
Tablo 2. AxSpA'da Biyomarkerlar ve Kullanım Şekilleri.....	17
Tablo 3. Ülkelere Göre AS ve HLA-B27 Prevelansı .....	26
Tablo 4. Sakroiliitin New York Ölçütlerine Göre Derecelendirilmesi.....	28
Tablo 5. ASAS 2009 Aksiyal SpA Sınıflandırma Kriterleri .....	31
Tablo 6. Aksiyal SpA Sınıflama Kriterlerindeki Değişkenlerin Tanımlanması.....	32
Tablo 7. AS'de ASAS/EULAR Tedavi Rehberi .....	39
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....	45
Tablo 9. Demografik Özellikler, Klinik Ve Laboratuvar Bulgulara Göre Tüm Hastaların Dağılımı .....	46
Tablo 10. Cinsiyet ile FK İlişkisi .....	47
Tablo 11. Yaş, Hastalık Süresi, BASDAİ Skoru ile FK İlişkisi.....	47
Tablo 12. Anti-TNF Kullanımı, Üveit Öyküsü, HLA- B27 Durumu ile FK İlişkisi. 48	
Tablo 13. Laboratuvar Bulguları ile FK İlişkisi .....	49
Tablo 14. FK ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki .....	50
Tablo 15. Cinsiyet ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki.....	51
Tablo 16. Yaş, Hastalık Süresi, BASDAİ Skoru ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki .....	51
Tablo 17. Anti-TNF Kullanımı, Üveit Öyküsü, HLA- B27 Durumu ile FK İlişkisi. 51	
Tablo 18. Laboratuvar Bulguları ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki.....	52

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1. AS Patogenezinde Mikrobiyom ve Doğal İmmün Sistemin Rolü.....	3
Şekil 2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ).....	40
Şekil 3. Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI) .....	42
Şekil 4. FK Durumuna Göre ESH.....	48
Şekil 5. FK durumuna Göre CRP.....	49
Şekil 6. Kolonoskopi Durumuna Göre Hasta Grupları .....	50



## 1. GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA'lar) ortak patofizyolojik, klinik, genetik ve radyolojik özelliklere sahip olan, kronik, temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferik eklemleri de etkileyebilen ve eklem dışı belirtilerin görülebildiği bir hastalık grubudur. SpA grubunu başta ankilozan spondilit (AS) olmak üzere psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), enteropatik artrit, juvenil başlangıçlı SpA ve undiferansiye SpA oluşturur (1).

Bağırsak inflamasyonu spondiloartritlerin %30-60'ında bulunabilir. AS'de ince ve kalın bağırsak biyopsilerinde inflamasyonun histolojik kanıtları vardır. Mikroskopik düzeyde bağırsak inflamasyonu olan hastaların sadece %27'sinde bağırsak semptomları vardır (2).

SpA hastalarında intestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemde inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan Fekal Kalprotektinin (FK) olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilmesine dair kanıtlar mevcuttur.

Bu çalışmada spondiloartropati hastalarında FK pozitifliğinin ileokolonoskopi bulguları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spondiloartropatiler

SpA'lar ortak patofizyolojik, klinik, genetik ve radyolojik özelliklere sahip olan, kronik, temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferik eklemleri de etkileyebilen ve eklem dışı belirtilerin görülebildiği bir hastalık grubunu tanımlamak için kullanılır. SpA, özellikle major histocompatibility complex (MHC) I molekülü olan insan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) pozitif saptanan, genetik olarak yatkın kişilerde görülür. Bununla birlikte; patogeneizde çevresel etkenlerin de rol aldığı düşünülmektedir (1). SpA grubunu başta AS olmak üzere PsA, ReA, enteropatik artrit, juvenil başlangıçlı SpA ve Undiferansiye SpA oluşturur. Omurga ve sakroiliak eklemlerin (SİE) inflamasyonu, periferik artrit ve entezit görülür. Entezit, SpA'ya özgü diyebileceğimiz bir patolojik bulgudur. 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 ReA'da okülo-üretro-sinovial tutulumun görülmesi alt gruba özgü bulgulardır (1).

### 2.2 SpA ve Bağırsak İnflamasyonu

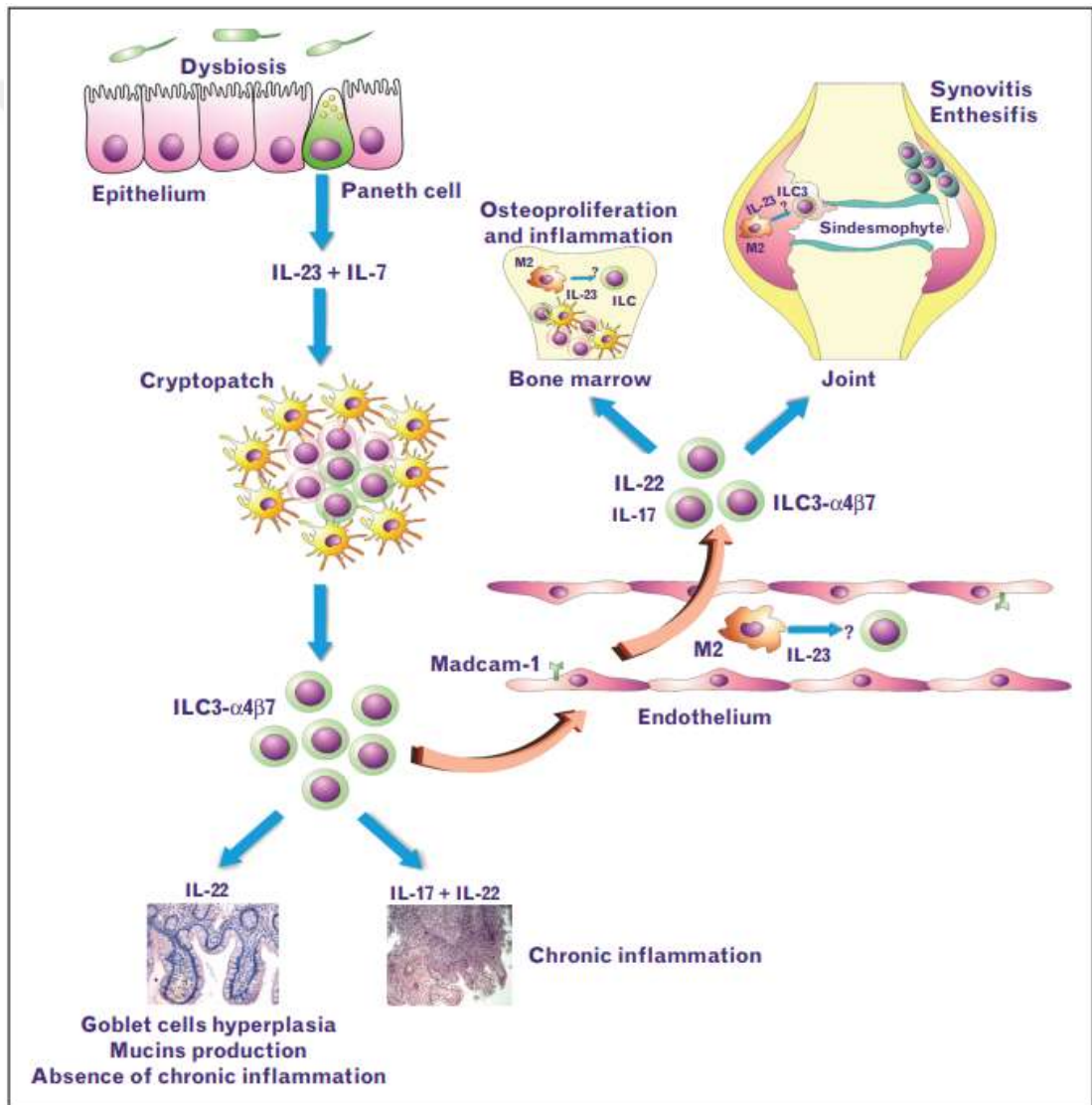
Bağırsak inflamasyonu spondiloartritlerin %30-60'ında bulunabilir. AS'de ince ve kalın bağırsak biyopsilerinde inflamasyonun histolojik kanıtları vardır. Mikroskopik düzeyde bağırsak inflamasyonu olan hastaların sadece %27'sinde bağırsak semptomları vardır (2).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) sakroiliit %10-20, periferik eklem tutulumu %17-20 hastada saptanmaktadır. SpA'lı hastaların %6'sında ise İBH gelişmektedir. Üveit her iki durumda da görülmektedir (3, 4).

C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi testler hem bağırsak hem de eklem inflamasyonunda yükselmekle birlikte, hangisinden kaynaklandığı konusunda yeterli bilgi yoktur.

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 inflammatuar 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 proinflammatuar sitokinlerin artışına neden olan paneth hücre aktivasyonu görülür. Aftöz ülserler ve sarkoid benzeri granülomlar olabilir. İnterlökin (IL) 23 başta olmak üzere, IL-17, IL-6, IL-8 ve Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF-alfa) inflamasyonda rol oynayan sitokinlerdir (Şekil 1), (5).



**Şekil 1.** AS Patogenezinde Mikrobiyom ve Doğal Immün Sistemin Rolü (5)

SpA'da bağırsak mikrobiomu Crohn hastalığında görüldüğü 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 bağırsakta inflamasyona neden olur (5).

SpA'lı 211 hasta (75 AS, 136 ReA) ve 65 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, tüm hastalardan ileokolonoskopi ile 10-17 adet biyopsi alınmış. İdiopatik ReA'lı hastaların %71'inde, AS'li hastaların %56'sında mikrobik enflamatuar lezyonlar tespit edilirken, bu hastaların yalnızca %30'unda kolonoskopide makroskopik lezyonlar mevcuttu. İdiopatik ReA'lı hastalarda akut ve kronik tipte inflamasyon gözlenirken, AS'de kronik tipte inflamasyon baskındı. Kronik inflamasyonlu hastaların %32'sinde lezyonlar Crohn hastalığına benziyordu. Akut tipte inflamasyonu olanlar (1 hasta hariç) remisyona girerken, kronik tipte inflamasyonu olan hastaların ise ancak ayırısı remisyona girerken, diğerlerinde bağırsak inflamasyonu ve artrit devam ettiği gözlemlendi (6).

İleokolonoskopi yapılan 108 AS'li hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada bu hastaalarda en sık gastrointestinal sistem (GİS) semptomunun ishal ve karın ağrısı olduğu, GİS semptomu olan hastaların %45,9'unda, semptomu olmayan rutin kontrol amaçlı kolonoskopi yaptıranların ise %17,6'sında makroskopik lezyonlar olduğu tespit edilmiş (7).

Cuvelier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS'li hastaların %56,6'sında, ReA'lı hastaların %67'sinde kolonda histolojik değişiklikler gözlenmiştir (8).

64 PsA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada; 10 hastada ileokolonoskopik olarak bağırsak lezyonları bulunmuştur. Poliartiküler hastalığı olanlarda ise bağırsak lezyonu saptanmamıştır (9).

177 hasta ile yapılan, tüm hastalara ileokolonoskopi yapılarak multiple biyopsiler alınan bir çalışmada; 40 PsA'lı hastanın %5'inde kolonoskopi sırasında makroskopik olarak, %45'inde histolojik olarak (mikroskopik düzeyde) bağırsak inflamasyonu görülmüştür. 23 AS'li hastanın %26'sında makroskopik, %48'inde mikrobik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır. 21 undiferansiye SpA'lı hastanın %14'ünde makroskopik, %38'inde mikrobik bağırsak inflamasyonu görülürken,

54 Romatoid Artrit'li hastanın yalnızca %11'inde makroskopik, %15'inde mikroskopik inflamasyon gözlenmiştir (10).

Bağırsak semptomu olmayan 15 PsA'lı hastanın 9'unda makroskopik olarak bağırsakta inflamatuvar lezyon görülürken, histolojik incelemede tamamında mikroskopik inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (11).

65 hastalık bir kohort çalışmasında, semptomu ve/veya İBH tanısı olmayan SpA hastalarının tümüne ileokolonoskopi yapılmış ve her birinden 4-14 biyopsi alınmış. Hastaların %46,2'sinde mikroskopik inflamasyon saptanmıştır (12).

SİE'deki kemik iliği ödemi, aksiyal spondiloartropatinin (ax-SpA) göstergesi olarak kabul edilir. Yayınlanan bir çalışmada kronik bağırsak inflamasyonu ile kemik iliği ödeminin şiddeti arasında bağımsız olarak ilişki bulunmuştur (13).

SpA hastalarında intestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemde inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan FK'nın olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

### **2.3. Kalprotektin**

İlk olarak 1979 yılında nötrofil sitoplazmasında çok miktarda bulunan bir protein olarak keşfedilmiş ve 1980 yılında Lökosit derived protein (L1 protein) olarak isimlendirilmiştir (14). İlerleyen zamanlarda antiproliferatif ve antimikrobiyal özellikleri keşfedilmiş, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilerek kalprotektin adını almıştır (15).

S100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait olup, bir hafif MRP8 (myeloid related protein 8) ve iki ağır MRP14 (myeloid related protein 14) zincirinden oluşan, kalsiyum ve çinko bağlayan heterodimer ya da anti paralel heterotetramer kompleks şeklinde bulunan 36,5 kd ağırlığında bir proteindir. Diğer S100 proteinlerinden daha yüksek bir çinko bağlama kapasitesine sahip çinko bağlama bölgeleri içerir ve kalsiyum bağlanmasından etkilenmez (16, 17).



S100 proteinleri aktif hastalık durumuyla ilişkili olarak serum (plazmada < 2mg /l), idrar, semen, tükürük, balgam, beyin omurilik sıvısı, gaita, apse gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur. Kalprotektin (S100A8 /S100A9 kompleksi) ve S100B bazı hastalıkların takibinde biyolojik belirteç olarak kullanılır (18-20).

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda da bulunur. T ve B lenfositlerde ise az miktardadır. Nötrofil sitozolik proteinin yaklaşık yarısını (%40-60' ını) oluşturur. Hücresel stres gelişen süreçte hasar gören ve aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı artar. Oksidatif stres, kortikosteroidler, bazı sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından birçok hücreden salınır (21).

Doku hasarı sırasında serbest halde olan bu proteinin inflamatuvar sürecin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Kalprotektin, inflamasyonun lokal bölgelerinde doku hasarı nedeniyle fagositlerin serbest bırakılması veya fagosit göçünün aktivasyonu esnasında nötrofil ve monositlerden ekstraselüler ortama salgılanır.

Kalprotektin kodlayan genler, epitelyum endoteliyal hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar agonistlere yanıt olarak farklı hücre tiplerinde indüklenir (22). Ayrıca keratinize olmamış yassı epitel hücre membranları ve böbrek tübüllerinde de (kalsiyum oksalat taşlarına karşı koruyucu) kalprotektinin salındığı immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (18, 23). Bir çalışmada kandidiyazisli hastaların tükürüğünde yüksek miktarda kalprotektin bulunduğu ve ciddi candida enfeksiyonları ile kalprotektin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (24).

İnsan kalprotektin seviyesi nötrofiller, miyeloid hücreleri ve bazı tümör hücreleri dahil olmak üzere başka hücre tipleri için kemotaktiktir ve tümör hücre istilasını kolaylaştırabilir (25-27).

Cilt, meme, akciğer, mide, pankreas, prostat ve bağırsak kanserleri gibi çeşitli kanserlerde yüksek kalprotektin seviyeleri saptanmıştır (28). Prostat kanseri hücreleri üzerinde RAGE (receptör for advanced glycation endproducts; ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) kompleksinin bağlanmasını, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolu aktive eder. Meme ductal karsinomunda kalprotektin seviyelerinin artışı kötü diferansiyasyon, damar invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (29).

Mikobakterium tüberkülozisin in-vitro büyümesini artırır ve tüberküloz immünopatogenezinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir (30).

Sitoplazmik kalprotektin, fagosit aktivasyonunu takiben membrana transloke olur. Nötrofillerde tübülün polimerizasyonunu artırabilir. Mikrotübül oluşumu ve stabilizasyonunu sağlar. Sitoskelatal bileşenlerle olan etkileşimler Ca<sup>2+</sup> bağımlıdır ve aktive edilmiş monositlerin, nötrofillerin migrasyon, degranülasyon, fagositozu için önemlidir (31). Kalprotektin salan epitel hücreleri Porphyromonas gingivalis, Listeria monositogenezi ve Salmonella typhimuriumun invazyonuna direnç gösterir (32). Kalprotektinin bir diğer etkisi de matris metalloproteinazlar (MMP) özellikle MMP3-9 ve 13 uyarılmasına aracılık ederek kıkırdağı tahrip etmektir (33).

Kalprotektin, kemik iliği hücrelerinin LPS/TLR-4 (lipopolisakkarit/ Toll like reseptör-4'ün) yanıtını artırır. Ancak doğrudan TLR-4'ü aktive edemez. Kalprotektin ve TLR4 bağlanması endotelial ve epitelyum hücreler, lenfositler, fagositler ve osteoklastlarda proinflamatuvar sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve TLR4'ün endojen tetikleyicisi olarak hareket eder (34).

Makrofajlar tarafından nitrik oksit yapımını indükleyebilir (35). Lenfosit fonksiyonlarını düzenleyebilir. Bir çalışmada sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda IL-17 üretimini uyardığı, immunglobülin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

Psöriatik lezyonlarda yüksek olan kalprotektin keratinositlerde sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini ve düşük konsantrasyonlarda keratinosit büyümesini teşvik eder. Kalprotektin endotel hücrelerinin proinflamatuvar özelliklerini stimüle edebilir, RAGE aracılı ileri glikasyon son ürünlerinin bu aktivasyonu güçlendirdiği düşünülmektedir (37). CD36 reseptörleri ile endotele araşidonik asidi iletir ve lökotrien A<sub>4</sub>'ü nonenzimatik hidrolizden korur (38).

Myoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe ederek kaspaz-3 bağlı apoptozu indükler (39). Yüksek konsantrasyonlarda, normal hücre tiplerinin (makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri) büyümesini inhibe eder. Endotel hücre hasarını tetiklediğinden vaskülit ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (40).

Kalprotektinin ateroskleroz patofizyolojisinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ürokinaz plazminojen aktivatörlerinin makrofajlardan kalprotektin salınımını artırdığı ve endotel apoptozuna neden olabileceği gösterilmiştir (41).

### **Kalprotektin ve Hastalıklar**

Th1 aracılıklı cevap ya da akut inflamasyon gibi immünolojik reaksiyonlarda, serum kalprotektin seviyelerinde artış gösterilmiştir. Kalprotektinin CRP gibi geleneksel inflamasyon belirteçlerinden bazı açılardan daha üstün olduğu görülmektedir (18).

**Organ Nakli:** Son yıllarda elde edilen veriler, böbrek veya kalp allogreft alıcılarında bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak serum kalprotektin düzeylerinde hızlı bir artış olduğunu göstermekle birlikte akut rejeksiyon sırasında da arttığı bildirilmiştir (42).

Kalprotektin, organ transplantasyonunda özellikle prokalsitonin gibi bakteriyel sistemik enfeksiyonlara aşırı duyarlı diğer inflamatuvar belirteçlerle kombinasyon halinde çok sensitif bir belirteç olabilir (43). Böbrek allogreft transplantasyonunda kalprotektin kullanılabilirliği Burkhardt ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (44).

**Akciğer Hastalıkları:** Kalprotektin bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede CRP ile karşılaştırılabilir gibi görünmektedir. Kalprotektinin plazma seviyesinin, septisemi, menenjit veya pnömoni gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda normal değerinin 40-130 katına yükseldiği tespit edilmiştir (45).

Pechkovsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif tüberkülozlu hastalarda pulmoner sarkoidoz ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek plazma kalprotektin seviyelerine sahip oldukları görüldü. İnsan kalprotektininin Mikobakterium tuberculosisin büyümesini zaman ve doz bağımlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (46).

**Romatoid Artrit:** Plazma kalprotektin konsantrasyonlarının, hastalık aktivitesi ve eklem inflamasyonunda iyi bir marker olduğu ancak Romatoid Artrit'li hastalarda da prediktif değerinin olmadığı gösterilmiştir (47).

**İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı:** FK ölçümü ileri inceleme için hastaların seçiminde tarama testi olarak kullanılabilir (48). Test, laboratuara gönderilen 1-2 gr dışkı numunesinde yapılabilir. Bu test, gastrointestinal sistem kanserleri ve İBH için

yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. FK seviyeleri, İBH'de hastalık aktivitesini yansıtır ve tedaviye yanıtı izlemek ve nüksleri saptamak için kullanılabilir. Bir çalışmada üst gastrointestinal bozuklukları olan bireyler ve sağlıklı erişkinlerdeki (4.5 mg / ml) ortalama kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında üst gastrointestinal sistem şikayeti olanlarda kalprotektin düzeylerinde küçük bir fark gözlenmiştir. Ortalama FK özofageal ve gastrik karsinomda (30 mg / ml), kolorektal karsinomda (53 mg / ml) ve İBH'de (Crohn hastalığı, 31 mg / ml, Ülseratif kolit, 116 mg / ml) artmıştı (49). Serum kalprotektin, aktif ve inaktif Crohn hastalığı arasında iyi ayırım yapar ve bu hastalarda klinik hastalık aktivitesinin analizinde önemli potansiyele sahip olabilir (50).

Bir dokuda kalprotektin pozitif monosit / makrofajların belirlenmesi klinik açıdan en önemli konudur ve mononükleer fagositlerin etkilenen doku veya organa akışını değerlendirmek için yararlı olabilir (18).

Bir inflamatuvar belirteç olarak kalprotektinin klinik yararlılığı ve mukozada devam eden patolojik süreçleri yansıtan noninvaziv bir parametre olduğu, sadece gastroenterolojide değil, diğer alanlarda da gösterilmiştir. Kalprotektinin serum seviyesi, çeşitli klinik ortamlarda çok sensitif nonspesifik bir inflamatuvar belirteç olabilir.

FK seviyesindeki yükselmeler; İBH'de, enfeksiyonlarda (bakteriyel/viral enterit, giardia lamblia, gastrit, divertikülit), bazı ilaç kullanımlarında (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), proton pompası inhibitörleri ), diğer mide bağırsak sistemi hastalıklarında (gastro-özofageal reflü, kistik fibrozis, çöliyak hastalığı, divertiküler hastalık, protein kaybettiren enteropati, kolorektal adenom, juvenil polipozis, otoimmün enteropati, mikroskobik kolit, siroz, nedeni bilinmeyen karın ağrısı, besin allerjisi) ve diğer durumlarda (5 yaşından küçük çocuklar, yaşlılık, obezite, immünsüpresyon) görülebilmektedir (145). İBH olanların %95'inde artmıştır ve klinik hastalık aktivitesi ile koreledir. Araştırmalarda, FK düzeyleri ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldüğünde genel olarak erişkinlerde 50 mg/kg ve üzeri değerler pozitif kabul edilmiştir. Normal yetişkinlerdeki median değer 25 mg/kg bulunmuştur (51, 52).

FK inflamasyonda regülatör rol oynamaktadır ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu saptamada oldukça sensitif bir belirteçtir. FK İBH ile noninflamatuvar

barsak hastalıkları ayırıcı tanısında kullanılan noninvaziv ve hastalar tarafından kabul gören bir belirteçtir. Fekal belirteçler, irritabl barsak sendromu (İBS) ve İBH ayırıcı tanısında, İBH varlığında hastalık aktivitesi ile İBH'de tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastalık nüksünü erken saptamak için kullanılır.

Tibble ve arkadaşları tarafından yapılan 602 kişiyi kapsayan çalışmada FK'nın organik hastalıkları belirlemedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %79 olarak saptanmıştır (53). Von Roon ve arkadaşları tarafından yapılan 30 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde İBH'da FK CRP, ESH, anti-saccharomyces cerevisiae antikor, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikora göre daha üstün bulunmuştur. FK İBH'yı diğer nedenlerden (İBS, kolorektal karsinom vs) ayırmada özellikle 100µg/g üzeri değerlerde daha hassas bulunmuş (54). Klinik olarak remisyonunda olan hastalara yapılan kolonoskopi sonucu anormal histopatolojik bulguları olan hastalarda FK düzeyleri belirgin yüksek saptanmıştır (150). Yapılan bir çalışmada FK düzeyi > 150 µg/g olan hastalarda FK'nın anormal histolojik bulgular saptamada spesifitesi %84, sensitivitesi %75 olarak saptanmıştır (55).

Fekal proteinler bağırsak duvarına nötrofil göçünün ve bağırsak permeabilitesinin indirekt göstergesidir ve bağırsak inflamasyonunun monitörize edilmesinde ideal gözükmektedirler. Non- invaziv olarak kolayca yapılır ve gastrointestinal enfeksiyon yokluğunda bağırsak hastalığına spesifiktir (56).

AS'de eşlik eden subklinik bağırsak inflamasyonu ile ilişkili çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. İleokolonoskopik çalışmalarda distal ileum ve kolonda inflamasyonun mikroskobik ve makroskopik kanıtları saptanmıştır (57-59).

Güncel literatürde FK'nın SpA hastalarında kullanımına dair önemli veriler mevcuttur. İleokolonoskopi çalışmalarına benzer şekilde FK taramalarında da hastaların üçte ikisinde pozitiflik saptanmaktadır. Beklenildiği üzere FK; NSAİİ kullanımı ve akut faz reaktan yüksekliğiyle pozitif, anti-TNF (Tümör nekrozis faktör inhibitörü) ve metotreksat kullanımı ile ise negatif korelasyon göstermektedir. Hastalık aktivite ölçekleri ile korelasyonuna dair mevcut veriler ise çelişkilidir (60-62). Daha şaşırtıcı olan ise tıpkı kronik intestinal inflamasyon gibi FK yüksek pozitifliği de SpA hastalarının Crohn hastalığına gidişini öngörmektedir (60). Bir başka çalışmada ise FK sistematik ileokolonoskopi taramasıyla intestinal inflamasyon varlığı ile kıyaslanmış ve inflamasyon varlığı ile en iyi korelasyon

gösteren belirteç olmasının yanı sıra histoloji preparatlarında inflamasyon alanları FK alt birimleri olan S100A ve S100B ile pozitif boyanmıştır (171). Tüm bu çalışmalar SpA hastalarında; NSAİİ kullanımı faktörü ekarte edildiğinde FKP'nin intestinal inflamasyon varlığının gösterilmesinde güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

## **2.4. SpA Alt Tipleri**

2009 yılında ASAS (Assesment in Spondyloarthritis International Society) , SpA sınıflamasını yeniden yapmış ve SpA'ları aksiyel ve periferik olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Ax-SpA, AS; periferik SpA, ReA, PsA, enteropatik artrit ve juvenil başlangıçlı SpA'yı kapsar. AS, SpA'ların prototipi olarak kabul edilmektedir (1).

### **2.4.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit**

SpA'ların prototipi olan AS, etiyojisi tam bilinmeyen, SİE'de inflamasyonla başlayan ve aksiyel omurgayı etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulguları arasında özellikle alt ekstremiteleri tutan asimetrik periferik oligoartrit, entezit, daktilit ve inflamatuvar barsak hastalıkları yer alır. Hastalığa akut anterior üveit, akciğer üst loblarının fibrozisi, restriktif akciğer hastalığı, aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları, böbrekte amiloid birikimi gibi iskelet dışı bulgular eşlik edebilir (63).

Ax-SpA'nın gidişatı oldukça değişkendir. Devamlı aksiyel inflamasyon, omurgada hareket kısıtlılığı ve azalmış fonksiyonla ilişkili radyografik progresyon karakteristik özellikleridir. Ax-SpA genellikle genç erişkinlik döneminde başlar (1).

### **2.4.2. Psöriatik Artrit**

Psöriazis, sık görülen bir cilt hastalığıdır (beyaz ırkta %1-3 prevalans). Bunların %10-20'sinde PsA görülür. Psöriazis genellikle artritlen 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. Kadın ve erkekleri eşit derecede etkiler. Periferal 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 (1).

### **2.4.3. Enteropatik Artrit**

Enteropatik artrit; Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan inflamatuvar artrit tanımlar. İBH'da artrit görülme prevalansı %17-20'dir. Crohn hastalığında daha sık görülür (1). İntestinal belirtiler genellikle artritten önce veya artrit ile birlikte görülür ancak artrit daha önce de ortaya çıkabilir. En sık diz ve ayak bileğini tutar, genellikle geçici ve gezicidir, eklemden erozyon oluşturmaz. Aksiyel tutulum ve entezit eşlik edebilir. Nadiren bazı vakalarda artrit kronik ve destrüktif bir hal alabilir (1).

### **2.4.4. Reaktif Artrit**

ReA, vücuttaki herhangi bir enfeksiyondan sonra bir ay içerisinde ortaya çıkan aseptik periferik artrit tanımlar. Bu enfeksiyon sıklıkla Chlamydia trachomatis ile oluşan genitoüriner sistem enfeksiyonu veya gram negatif bakterilerle (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter) oluşan enterittir. Olguların %25'inde ise ReA'ya neden olan mikroorganizma tespit edilemez (1). ReA tipik olarak akut, asimetrik oligoartrit şeklindedir. Oküler inflamasyon (konjonktivit veya akut iritis), entezit, mukokutanöz lezyonlar, üretrit ve nadiren kardit gibi eklem dışı bulgulardan bir veya daha fazlası genellikle eşlik eder (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).

#### **2.4.5. Juvenil Başlangıçlı SpA**

Juvenil başlangıçlı SpA periferik artrit veya entezit olarak ortaya çıkar. Başlangıç yaşı genellikle 8-12'dir. 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).

#### **2.4.6. Undiferansiyel SpA**

SpA'lı hastaların tam olarak sınıflandırılmayan, HLA-B27 ilişkili, entezit, daktilit, oligoartri veya poliartrit ile seyredilen, romatoid faktör (RF) negatif bir alt grubudur. Artrit tespit edilebilen herhangi bir tetikleyici enfeksiyon, psöriazis veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olmadan, genellikle alt ekstremiteleri tutar. Bazı hastalar spondilit başlangıcından önce akut anterior üveit (AAU) atakları ile başvurabilir (64).

#### **2.5. Tarihçe**

SpA'ların prototipi olan AS ismi Yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir. Tarih öncesi dönemden kalma bazı iskeletlerde AS benzeri değişiklikler saptanmakla birlikte, bunların diffüz idiyopatik skeletal hiperostozis (DISH) olguları olduğu düşünülmektedir. AS'nin 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'de Bechterew, 1897'de Strümpel, 1898'de Marie AS olgularını tanımlamıştır. 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier sakroiliiti ve takiben Robert ve Forestier tipik sindesmoitleri tanımlamışlardır. 1931 yılında Buckley 60 olgu sunumu ile hastalığı derlemiştir. 1960 ve 1970'li yıllarda SpA kavramı ortaya çıkmıştır (65).



## 2.6. Epidemiyoloji

AS bütün dünyada görülmekle birlikte Kafkas ırkında tahmini prevalansı %0,5 ile %2 arasındadır, siyah ırkta ise oldukça nadir görülür. Beyaz ırkta sağlıklı kişilerin %8'inde HLA-B27 pozitifdir, AS popülasyonunda ise bu oran %92'ye kadar çıkmaktadır. Bu nedenle toplumlardaki AS prevalansı HLA-B27 prevalansı ile paralellik gösterir ve çeşitli etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur. HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme olasılığı %1-5 iken, birinci derece akrabada hastalık öyküsü olması, riski %15- 20 düzeyine çıkarmaktadır. AS, erkeklerde 2:1-3:1 oranında daha sık görülür. Semptomlar sıklıkla geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Özellikle HLA-B27 negatif olan hastalarda tanıda sıklıkla gecikme yaşanabilir (1).

## 2.7. Genetik

AS patogenezinde genetik etmenler çok fazla rol oynamakta olup çok sayıda gen araştırılmıştır. Spondiloartritler için major genetik faktör, 6. kromozomun kısa kolunda bulunan bir MHC- klas 1 molekülü olan HLA-B27'dir. HLA-B27'nin AS hastalarının yaklaşık %95'inde pozitif olduğu gösterilmiştir. Ancak HLA-B27 pozitifliği olan kişilerin yalnızca %5'inde AS gelişmiştir (66-69). Ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir ki AS gelişimindeki total risklerin %50'sinden azını HLA-B27 oluşturmaktadır (66,68). HLA-B27'nin ilişkili olduğu bilinen subtipleri şunlardır: HLA-B\*2702, \*2703, \*2704, \*2705 \*2706 , \*2707 \*2708 \*2710 \*2714 \*2715 \*2719 (70-80). HLAB27'nin hastalık patogenezindeki rolü net olarak ortaya konulamamış olsa da bazı teoriler öne sürülmüştür. HLA-B27' nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, beta2-mikroglobulin ile birlikte bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır (81).

HLA-B27 ile AS ilişkisi artık kabul edilmiş olsa da epidemiyolojik çalışmalarda MHC dışı genlerin de ilişkisi olduğu saptanmıştır (82). Bunlardan ikisi, endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP1) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz-2 (ERAP2) aminopeptidazlarıdır. ERAP1 ve ERAP2, endoplazmik

retikulumda bulunur ve MHC-klas 1 peptid yolağında rol oynamaktadır. Proteozomlarda işlenmiş peptidler, endoplazmik retikuluma geçer ve burada MHC-klas 1 molekülüne aktarılması için ERAP1 ve 2 tarafından traşlanırlar. ERAP1 ve 2'de gelişen tek nükleotid polimorfizmlerinin AS ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (83-86).

AS etiyopatogenezinde IL-23 yolağının rol oynadığı fare modellerinde gösterilmiştir. AS hastalarında IL-23'ün barsakta fazla ekspresyonu olduğu ve IL23'ün upregülasyonunun artrite yol açabildiği gösterilmiştir (87, 88).

Diğer ilişkili genler ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1), (82).



**Tablo 1. AS ile İlişkili Diğer Genler**

GEN	LOKÜS	SEKANS DEĞİŞİKLİĞİ	TAHMİNİ FONKSİYON
<b>HLA Genleri</b>			
HLA-A*0201	6p21.3	Upstream gen varyasyonu	T hücrelerine peptid sunumu
HLA-B	6p21.3	Downstream gen varyasyonu	Thücrelerine peptid sunumu, peptid yanlış katlanması, homodimer formasyonu
HLADRB1*0103	6p21.3	Glu98Glu/sinonim	T hücrelerine peptid sunumu
HLA-DPB1	6p21.3	Gly40Val/missense	T hücrelerine peptid sunumu
<b>HLA dışı genler</b>			
<b>MHC Klas I Sunum Yokluğu</b>			
UBE2E3	2q31	İntron varyasyonu	Ubikunasyon
ERAP1	5q15	Çeşitli missense mutasyonlar	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
ERAP2	5q15	İntron varyasyonu	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
NPEPPS	17q21	İntron varyasyonu	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
UBE2L3	22q11	İntron varyasyonu	ubikunasyon
<b>IL-23 Yolağı</b>			
IL-23R	1p31	Missense mutasyon ve downstream varyasyonu	Hücre aktivasyon ve diferansiyasyonu
IL12B	5q33	İntron varyasyonu	IL-23'ün eksprese ettiği hücrelerin aktivasyon ve diferansiyasyonu
TYK2	19p13	İntron varyasyonu	Sitokin reseptörleri aracılığıyla sinyalizasyon
<b>IL-1 Küme Genleri</b>			
IL6R	1q21	İntron varyasyonu	TH17 diferansiyasyonu
IL1R2-R1	2q11	İntron varyasyonu	IL-1 yanıtı
<b>Lenfosit Gelişim ve Aktivasyonu</b>			
RUNX3	1p36	Regülatuar gen varyansı	CD8 T hücre sayısı azalması
EOMES	3p24	Regülatuar gen varyansı	Lenfosit diferansiyasyonu
IL7R	5p13	Downstream gen varyansı	Lenfosit diferansiyasyonu
BACH2	6q15	İntron varyasyonu	B hücre diferansiyasyonu
CARD9	9q34	Downstream gen varyansı	B glukon maruziyeti ile TH17 aktivasyonu
ZMIZ1	10q22	İntron varyasyonu	T hücre diferansiyasyonu
IL27	16p11	İntron varyasyonu	TH17/TH1 oranının diferansiyasyon dengesinin devamı
TBX21	17q21	3'UTR varyansı	Doğal lenfoid hücre diferansiyasyonu
ICOSLG	21q22	Regülatuar gen varyansı	T hücre diferansiyasyonu
<b>G protein ile eşlenmiş reseptörler</b>			
GPR 25-KIF21B	1q32	İntron varyasyonu	Tanımlanmamış
GPR35	2q37	İntron varyasyonu	2-açıl-1 lisofosfatidik asit(2-acyl-LPA) için reseptör
GPR37	7q31	İntron varyasyonu	Tanımlanmamış
GPR65	14q31	İntron varyasyonu	Glikosfingolipit için reseptör

Üzerinde çalışılan diğer biyomarkerlar henüz klinik pratiğe girmemiş olsa da tahmini kullanım şekilleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2), (89).

**Tablo 2.** AxSpA’da Biyomarkerlar ve Kullanım Şekilleri

Biyomarkerlar	Tahmini kullanım şekli	Bulgular
HLA-B27	Tanısal marker	Ax-SpA’da %90’a varan oranda pozitiflik gösterir ve sınıflama kriterlerinde ve tanısal marker olarak yer alır.
CRP	Hastalık aktivitesi, radyografik progresyon ve tedaviye yanıt markeri	Ax-SpA hastalarında %40-50 oranında artmış CRP seviyeleri gözlenir ve omurga direk grafilerinde radyografik kötüleşme ile ilişkilidir. Yüksek CRP seviyesi olan hastalar anti-TNF tedaviye daha iyi yanıt verirler.
Kalprotektin	Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt markeri	Ax-SpA’da serum calprotektin seviyeleri özellikle radyografik kötüleşme görülen kişilerde anlamlı oranda artmıştır. Anti-TNF tedaviyle serum calprotektin seviyeleri düşmektedir.
Matrix metalloproteinaz (MMP)	Radyografik progresyon markeri	Serum MMP, ankilozan spondilitli hastalarda yapısal hasarın progresyonunda bağımsız bir prediktördür.
Osteoprotegerin	Tanısal ve tedaviye cevap markeri	Osteoprotegerin seviyeleri AS’li hastalarda kontrollere göre daha yüksektir ve anti-TNF tedavinin 3. ayında seviyesi düşmektedir
VEGF(Vascular Endotelial Growth Factor)	Hastalık progresyon markeri	Radyografik progresyonda kötüleşme bulunan hastalarda ve sindesmotit formasyonu olan hastalarda yeni kemik oluşumuna sahip olmayanlara kıyasla, başlangıçtaki ortalama VEGF değerleri anlamlı derecede yüksektir.
C-terminal crosslinking telopeptide (CTX) of type I collagen	Hastalık progresyon markeri	Temel radyolojik hasar CTX-II ile korelasyon göstermiştir, ancak CTX-I seviyeleri ile korelasyon görülmemiştir. Çok değişkenli analizlerde, CTX-II radyolojik hasar ve progresyondaki varyasyonun açıklanmasına katkıda bulunmuştur.
Sklerostin	Tanısal ve hastalık progresyon markeri	Serum sklerostin düzeyleri, AS’li hastalarda sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha düşüktü. AS’li hastalarda düşük serum sklerostin düzeyi, yeni sindesmotitlerin oluşumu ile anlamlı derecede ilişkiliydi. Diğer çalışmalarda bu durum görülmedi.
Dickkop-1	Hastalık progresyon markeri	Sindesmotit formasyonu olmayan AS hastaları, anlamlı olarak daha yüksek fonksiyonel Dickkop-1 düzeyleri göstermektedir. Bu da küntleşmiş Wnt sinyalizasyonunun yeni kemik oluşumunu ve dolayısıyla sindesmotit büyümesini ve spinal ankilozu baskıladığını düşündürmektedir.
Osteokalsin	Hastalık aktivite markeri	Osteokalsin seviyeleri kontrollere göre AS hastalarında daha yüksektir. Osteokalsin seviyesi anti-TNF tedavisinin 3. Ayında artış göstermektedir.
Sınıf II-ilişkili sabit zincir peptidi	Tanısal marker	Sınıf II-ilişkili sabit zincir peptidi ax-SpA ile güçlü ilişki göstermektedir (HLA-B27’den daha yüksek olasılık oranı ile)
Protein fosfataz magnezyum-bağlı 1A (anti-PPM1A)	Tanısal marker	AS, PPM1A’i hedefleyen otoantikör ilişkili bulunmuştur ve bu otoantikörler, daha ileri sakroiliiti olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir, anti-TNF ajanlarıyla tedaviden sonraki BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) skoru ile pozitif korelasyon bulunmuştur.

## 2.8. Patogenez

AS'nin etiolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir.

AS patogenezi tam anlaşılammış olsa da özellikle ERAP-1 işlevleriyle birlikte HLA-B27'nin antijen sunucu fonksiyonu bağlantılı olabilir. Anormal ERAP1 ekspresyonu veya fonksiyonu, HLA-B27 yüzey ekspresyonunu değiştirebilir ve hücre yüzeyinde anormal disülfür bağlı dimerler sentezini hızlandırabilir ve HLA-B27 antijen sunan hücrelere müdahale edebilir (90). Üstelik, HLA-B27'nin anormal özellikleri, yanlış katlanma ve dimerleşme eğilimi gösterir ve endoplazmik retikulumdaki strese verilen cevap olarak CD4(+) T hücrelerinde katil immünoglobülin benzeri reseptör 3DL2 (KIR3DL2) ile etkileşim yoluyla veya IL23'ün aracılık ettiği aşırı IL-23 üretimi yoluyla IL-17 üretimini tetikleyebilir. Otokaktif CD8(+) T hücreleri aynı zamanda HLA-B27 tarafından görüntülenen artritogjenik peptidleri de tanıyabilir.

Ek olarak immün yanıt, bağırsaktaki mikrobik etkiler (disbiyoz) tarafından inflamasyon ve IL-23 ile diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimine katkıda bulunularak artırılabilir. Bu sitokinler, Th17 ve  $\gamma\beta$  T hücreleri, CD4 (+) veya CD8 (+) T hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller ve diğer doğal immün hücreler üzerinde etki yapabilir ve IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  yapımını ve ax-SpA'da inflamasyon yanıtına aracılık eden diğer sitokinler ve kemokinleri artırabilir (89, 91,92).

Th17 hücreleri IL-17 üretiminden sorumludur. IL-17'nin fazla ekspresyonu ve kronik üretimi entezit, kemik proliferasyonu ve sinovit oluşumuna katkıda bulunur (93). Diğer bir hipoteze göre entezit alanlarında, interlökin ağı gibi spesifik tetikleyiciler, endokondral kemiğe ve yeni kemik oluşumunu başlatan akut bir inflamatuvar reaksiyona ve stromal progenitör hücrelerin aktivasyonuna neden olurken, kemik morfogenetik proteinleri (BMP2), Wnt ve Wnt yolağının inhibitörleri muhtemelen ankiloz sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (94).

AS'de etkilenen yapılar sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis noktaları), kartilajinöz eklemler

(manubriosternal eklemler, simfizis pubis ve intervertebral diskler), eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılarıdır (95). Eklemlerdeki inflamasyonu kemik dokusu oluşumu ile iyileşme takip eder. Mikroskopik olarak erozyona uğramış bölgelerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür (96).

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. SİE anatomik olarak kompleks bir yapı olup anteroinferior bölümünde sinoviyum vardır, bu yüzden anteroinferior kısmında sinovit görülür. Posterosuperior bölümü ise ligamentöz yapıdadır (97). Zamanla subkondral kemikte düzensizlik ve yüzeysel erozyon gelişir, bunları takiben fokal skleroz görülür. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (pseudowidening) görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve sonucunda ankiloz gelişir. AS'de görülen sakroiliit klasik olarak bilateral ve simetriktir (98,99).

SİE tutulumuyla birlikte veya daha sonrasında vertebra tutulumu görülür. İlk bulgu diskovertebral bileşkenin ön kısmının inflamasyonu olan osteitlerdir. Vertebraların inflamasyonuna bağlı olarak kareleşme, vertebra ön köşelerindeki erozyona bağlı Andersen lezyonu, vertebra ön köşelerindeki skleroza bağlı Romanus lezyonu görülebilmektedir. Hastalık evreleri ilerlediği zaman ise vertebradan vertikal olarak uzanan kemik köprüleri olan sindesmofitler, bilateral ve simetrik olarak görülebilir. Faset eklemlerde inflamasyon ve sonucunda ankiloz, spinal ligamentlerde kalsifikasyon olabilmektedir. Son dönem AS'nin tipik bulgusu olan bambu kamışı görüntüsü; faset eklem ankilozu, interspinöz ligaman kalsifikasyonu ve sindesmofitlerin sonucunda gelişen vertebral füzyona verilen isimdir (98,99).

HLA-B27 gen kodu, 6. kromozomun kısa kolu (6p) üzerindeki DNA'nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen çok sayıda genden oluşan MHC-klas I bölgesinde yer almaktadır (100). HLA-B27 tek bir allel değildir. HLA-B\*2701'den B\*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı alleldir (101). Beyaz AS'li hastalardaki HLA-B27 sıklığı %88-96 arasında değişirken kontrollerde bu oran yalnızca %4-8'dir (102). HLA-B2705, HLA-B27'nin majör alt tipidir; HLA-B27 pozitif beyazların %80-90 kadarında, HLA-B27 pozitif doğuluların %45'inde saptanır (103). Türkiye'de yapılan 38 tane HLA-B27 pozitif AS hastası ile 47 tane HLA-B27 pozitif sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLA-B2705'in baskın HLA alt tipi olduğu görülmüştür. HLA-B27 alt tip dağılımında,

Türk popülasyonu ile diğer popülasyonlar karşılaştırıldığında Beyaz-Avrupa grubu ile benzer bulunmuştur (104). Akut anterior üveitin kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (65).

Aşırı TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\gamma$ ) ekspresyonunda bozulma olduğu (105), bunun yüksek TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- $\gamma$  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 (106).

## **2.9. Klinik Özellikler**

### **2.9.1. Eklem Bulguları**

AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk belirti bel ağrısı ve bel tutukluğudur. Klasik olarak; ağrı lomber bölgede ya da lumbosakral bileşkede başlar ve künt bel ağrısı şeklindedir. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az üç ay boyunca devam etmesi, sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve egzersizle azalmasıdır. Ağrı NSAİİ 'lere iyi cevap verir. NSAİİ'lere 48 saat içinde ortaya çıkan iyi yanıt varlığı, inflamatuvar bel ağrısı veya ax-SpA için iyi bir belirleyicidir (97). Sabah tutukluğu 30 dakikadan uzun sürer. Ankiloz gelişmesiyle birlikte genellikle ağrı azalır ancak fonksiyon kaybında artış görülür. İnflamatuvar bel ağrısı SpA'daki ana semptomlardan biridir ancak tanı/sınıflandırma ve taramadaki değeri henüz kanıtlanmamıştır. Çünkü kronik bel ağrısı olan kişilerin yalnızca %5'inde SpA mevcuttur (1).

Tendonların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olan entezit, kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tuber iskiadikumlar, tibial tüberküller, topuklar gibi eklem dışı kemik yapılarda hassasiyete

yol açar. AS'de inflamasyon herhangi bir entez bölgesinde gelişebilir, ancak en sık alt ekstremitelerde ve özellikle aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde olur (63,107). Entezit, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) ile görüntülenebilir. Düz grafide görülebilmesi için yeni kemik oluşumunun başlamış olması gerekir. Hastaların yaklaşık %15'inde sternoklavikular, manubriosternal veya sternokostal artrit bir sonucu olarak göğüs duvarında ağrı gelişebilir (1). Torakal omurga ve kostovertebral eklem tutulumu nedeniyle öksürükle artan, bazen plöritik tarzda sırt ağrısı olabilir (65).

Hastaların %50'sinden fazlasında omuz ve kalça tutulumu meydana gelir. Genellikle hastalığın ilk 10 yılı içinde görülür. Kalçalarda gittikçe ilerleyen fleksiyon deformiteleri gelişir. Daha sıklıkla kalça eklem aralığının simetrik daralması görülür; bu durum femur başı ile boynunun birleşme bölgesinde halka şeklinde osteofitik oluşumla birlikte görülebilir. Omuzlarda eklem aralığı daralması, osteoporoz, humerus başının üst-lateral bölgesinde eroziv değişiklikler ve sonunda ankiloz oluşabilir. AS'de kronik rotator manşet yırtıkları da görülebilir (97).

Periferik artrit tipik olarak asimetrik, oligoartikülerdir. Genellikle alt ekstremiteleri (en sık diz eklemi) tutar. SpA'larda başlangıç döneminde ortaya çıkması hastalığın agresif seyredeceğinin bir işaretidir (108, 109). Üst ekstremitte tutulumu ise tipik olarak PsA'da görülür. Bilateral simetrik poliartiküler tutulum da olabilir ve romatoid artrit farklı olarak distal interfalangeal eklemler tutulur (1).

Spondilodiskit, çok sık görülen bir komplikasyon değildir ancak iyi bilinir. Andersen lezyonu veya diskovertbral lezyon olarak da isimlendirilir. Tipik olarak torakal ve lomber vertebralarda görülür, etkilenen disk bölgesinde hassasiyet ve ağrı en sık semptomdur.

Bu hastalardaki en önemli durumlardan biri de ankilozdur. Kostovertebral ve sternokostal eklemlerin ve 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. Göğüs duvarı hareketinin kısıtlandığı hastalarda hava akım ölçümleri normaldir ancak vital kapasite azalmıştır. Ağır olgularda solunum yetmezliği görülebilir (1).



SpA'lı hastalarda hastalığa bağlı olarak azalmış aktivite ve proinflatuar sitokinlerin salınımı sonucu spinal osteoporoz veya osteopeni gözlenmektedir. Özellikle uzun süreli SpA'da hastaların yarısından fazlasında spinal osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir ancak inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumlarından dolayı dual X-ray absorbsiyometrede kemik mineral yoğunluğu yanıltıcı olarak yüksek çıkabilir. Osteopeni veya osteoporoz bu hastalarda artmış kırık riski ile ilişkilidir. Kırıklar, ankilope olmuş omurgada en zayıf nokta disk aralığında olduğundan en fazla bu bölgede gelişir. En sık servikal omurga sonra torakolomber bileşke etkilenir. Medulla spinalis yaralanması eşlik edebilir. Atlantoaksiyel sublüksasyon da görülebilen diğer bir komplikasyondur (1).

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

### **2.9.2. Eklem Dışı Bulgular**

**Akut Anterior Üveit (AAU):** AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusudur. Hastaların %20-30'unda görülür ve olguların %90'ında HLA-B27 pozitifdir. AAU erkeklerde sık görülür. Tipik olarak tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış lakrimasyon ile karakterizedir, ani başlar, genellikle kendini sınırlar, ancak %25-40 olguda tekrarlama eğilimindedir. PsA ve enteropatik SpA'da üveit, daha çok gözün arka elemanlarını etkileme ve bilateral gelişme eğilimindedir (1).

**Kardiyak Bulgular:** AS'de nadir görülür ancak ağır seyredebilir (1). Karakteristik bulgular aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozukluklarıdır. Perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığı nadiren görülür. Kardiyak tutulum için HLA-B27 en önemli genetik risk faktörüdür (1). Ağustos 2009'a kadar yapılmış tüm çalışmaların ele alındığı bir metaanalizde, AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak artmış metabolik sendrom riski olduğu ve karotis intima kalınlıklarının arttığı tespit edilmiştir (110). Hollanda'da 593 AS hastasıyla yapılan bir çalışmada ise genel popülasyona kıyasla myokard infarktüs riskinin artmış olduğu bulunmuştur (111).

**Pulmoner Bulgular:** En sık saptanan bulgular üst loblarda fibrozis, miçetoma oluşumu ve plevral kalınlaşmalardır. Torakal omurgada kostovertebral ve kostosternal eklemlerde inflamasyon ve ankiloz sonucu restriktif tipte akciğer hastalığı meydana gelebilir. Ağır hastalıkta apikal fibrozis gelişebilir ve Aspergillus gibi mantarların ve bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilir (1).

**Renal Bulgular:** AS'de renal bulgular sık değildir. Bu hastalarda artmış immunglobulin A (IgA) düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi ve NSAİİ nefropatisi gelişebilir. Uzun süren ağır hastalıkta nadiren sekonder amiloidoz gelişebilir ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (1).

**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 tutulum 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).

**Nörolojik Bulgular:** Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman kalsifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olur. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi bir komplikasyonudur (65, 112).

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

Eşlik edebilen diğer klinik bulgular yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyondur (97).

## 2.10. Komorbidite

Komorbidite yaşam beklentisi ve yaşam kalitesini birincil hastalıktan daha fazla etkileyebilir. AS'de de komorbiditeler önemli bir yere sahiptir. AS ile ilişkili komorbiditeler cilt, göz, kemik, gastrointestinal ve genitoüriner, kardiyorespiratuar, renal ve nörolojik sistemleri etkileyebilir. Ancak AS'nin komorbiditeleri düşünüldüğünde temel olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz akla gelmelidir (113).

AS hastalarında ölüm oranı, 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). EULAR (The European League Against Rheumatism; Avrupa Romatizma Birliği) artmış hastalık aktivitesinin ve inflamasyonun yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini belirtmekte, hastalık aktivitesinin yeterli kontrolünün sağlanmasını, bu hastalarda özellikle sigaranın bırakılmasını önermektedir (1).

AS artmış vertebral kırık riski ve kemik kaybı ile ilişkilidir. Kırık riskinin boyutu hakkında literatürdeki veriler kısıtlıdır. 231.778 AS'li hasta ve yaş-cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen aynı sayıdaki kontrolün alındığı büyük bir vaka kontrol çalışmasında AS'li hastaların vertebral kırık riskinin 3.26 oranında artmış olduğu, eşlik eden İBH varlığının kırık riskini artırdığı, NSAİİ kullanımının ise azalttığı bulunmuştur (114).

AS'de osteopeni/osteoporoz tedavisine ilişkin herhangi bir çalışma veya öneri yoktur (1).

ASAS (Assesment of Spondyloarthritis İnternational Society ) / EULAR, AS'li hastalarda görülen komorbiditelerin ilgili uzmanlarca işbirliği içinde yönetilmesini ve özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz açısından dikkatli olunmasını önermektedir (1).

## 2.11. Fizik Muayene Bulguları

AS'nin tanı ve takibinde özellikle SİE ve tüm omurgayı kapsayan ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılması gereklidir. SİE'leri değerlendirmek amacıyla sakroiliak ve pelvik kompresyon testleri, Gaenslen ve Faber testi yapılabilir. Ancak bu testler sakroiliit için spesifik değildir (112).

Erken dönemde spinal mobilitedeki azalmaya, aksiyal iskeletin inflamasyonuna eşlik eden paravertebral kas hassasiyetinin ve sertliğinin yol açtığı düşünülmektedir (65). AS'li hastalarda spinal mobilitayı değerlendirmek için modifiye Schober testi kullanılır. ASAS'ın rehberinde belirtilen modifiye Schober ölçümünde hasta ayakta erekt pozisyonda dururken her iki spina iliaka posterior işaretlenir (Venüs gamzesi olarak da bilinen) ve ortada hayali çizgi oluşturulur. Sonra 10 cm.üzeri işaretlenir ve hasta öne eğdirilir, aradaki fark ölçülür. En iyi iki test sonucu belirlenir (115). 5 cm'den az miktarda artış, spinal mobilitate azalmasını gösterir (116). Spinal mobilitate, "el parmak zemin mesafesinin" ölçümü, "lomber lateral fleksiyon" ve "intermalleolar mesafe" ile de değerlendirilebilir. Servikal omurganın tutulumu ise "servikal rotasyon" ölçümü ile "çene g öğüs mesafesi" ya da "tragus duvar mesafesi" ölçümü ile saptanabilir (115). Göğüs ekspansiyonu değerlendirilirken hasta ellerini başının arkasına kaldırır. 4.interkostal aralık anteriorundan maksimum inspirasyon ve ekspirasyondaki ölçümler yapılır, en iyi iki ölçüm cm. cinsinden kaydedilir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte bu farkın 5 cm altında olması anlamlıdır (117). Hastalık ilerledikçe tüm düzlemlerde spinal mobilitate progresif olarak azalır ve postür bozuklukları ortaya çıkar (115). Zamanla hastalarda lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Kalça eklemlerinin de tutulmasıyla zamanla fleksiyon kontraktürleri gelişir. Bu nedenle hastalar dik durmak için dizlerini hafif fleksiyona getirerek yürümeye başlarlar (65, 112). Geç dönemde abdominal solunumun ön planda olması ile "futbol topu abdomen görüntüsü" ortaya çıkar (65).

ASAS, 2009'da yayınladığı rehberde, spinal mobilitate ölçümlerinde takip parametresi olarak BASMİ (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)'yi önermektedir. BASMİ şu parametrelerden oluşmaktadır: servikal rotasyon, tragus

duvar mesafesi, lomber lateral fleksiyon, modifiye Schober ölçümü ve intermalleolar mesafe (115).

## 2.12. Laboratuvar Bulguları

HLA-B27'nin AS hastalarının yaklaşık %95'inde pozitif olduğu gösterilmekle birlikte HLA-B27 pozitif olan kişilerin yalnızca %5'inde AS gelişmiştir. HLA-B27 pozitifliği sağlıklı bireylerde de gözlenir ve çeşitli ırklarda ve ülkelerde farklılık arzeder (Tablo 3). Bu yüzden HLA-B27 direk tanı koydurucu olarak kullanılmamaktadır, ancak sınıflama kriterlerinde önemli bir rolü vardır. AAU veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda HLA-B27 pozitiflik oranı artabilir (112).

**Tablo 3.** Ülkelere Göre AS ve HLA-B27 Prevelansı (118-122)

Ülkeler	AS prevelansı	HLA-B27 prevelansı
Hollanda	% 0,1	% 8
Almanya	% 0,55	% 9
ABD	% 1,0-1,5	% 8
Norveç	% 1,1-1,4	% 14
Haida yerlileri	% 6,1	% 50

Hastaların % 75'inde ESH ve CRP artmıştır, ancak akut faz reaktanları her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir (65,123). Ax-SpA hastalarında %40-50 oranında artmış CRP seviyeleri gözlenir ve omurga direk grafilerinde radyografik kötüleşme ile ilişkilidir. Yüksek CRP seviyesi olan hastalar anti-TNF tedaviye daha iyi yanıt verirler (89).

Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi görülebilir. Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir. Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. RF ve diğer antinükleer antikor pozitiflikleri sağlıklı popülasyona benzer. Renal tutulum gelişmediyse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir (65, 123).

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (65).

### 2.13. Radyolojik Bulgular

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve SİE'de görülür. SİE, sakrum ve ilium yüzeyleri arasında sinoviyal sıvı içeren ve eklem yüzleri birbiriyle uyum içinde olan diartrodial bir eklemdir. SİE'nin her iki yüzeyi kıkırdak doku ile döşelidir. Eklem yalnız alt 2/3'ünde sinoviyal zar vardır. SİE'nin arka üst bölümü ise, ligamentlerle birbirine bağlanır ve kıkırdak, kapsül veya sinoviyum içermez (97).

**Direkt Grafi:** Düz grafiler, omurga, SİE ve periferal eklemlerdeki 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. Yine de sakroiliit tanısında SİE görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercih olarak direk grafiler önerilmektedir (1). SİE görüntülemek için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri de eklenebilir. Sakroiliit genellikle bilateral ve simetrikdir. Bütün SpA'larda görüntülenen en erken radyografik değişiklik, SİE'nin kıkırdağın daha ince olduğu iliak tarafının erozyonudur. Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. SİE'de tam kemik ankilozu oluşabilir. Ankiloz geliştikten sonra kemik, eklem üzerindeki mekanik stres kaybına sekonder olarak osteoporotik hale gelir. Osteoporoz sıklıkla immobilité ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır. Tüm SpA'lar kartilaginöz eklem olan simfisis pubisi ve entezis bölgelerini tutar; ligamentlerin iskial tüberküllere, iliak kristaya ve trokanterlere

bağlanma yerlerinin kemikleşmesi pelvise saçaklı bir görünüm verir. AS`de vertebralardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz vertebraların kareleşmesine yol açar. Direkt grafide vertebra köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan görünüm “parlayan köşe” veya “Romanus lezyonları” olarak adlandırılır. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ve sindesmofitler oluşur. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm bambu kamışı görünümü, apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise üçlü ray belirtisi olarak adlandırılır. Ankiloze omurgada Andersen lezyonları (steril spondilodiskit) gelişebilir. Bu değişiklikler inflamasyona veya enfeksiyona sekonder gelişebildiği gibi kırıklara sekonder olarak da ortaya çıkmaktadır. Atlantoaksiyal eklemlerde subluksasyon ve odontoidde eroziv değişiklikler görülebilir. Kalça ve omuz tutulumunun olması durumunda eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyinin dış kenarlarında osteofit oluşumu ve bazen eklem ankilozu görülebilir (124). Sakroiliitin radyolojik olarak evrelemesi Tablo 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Sakroiliitin New York Ölçütlerine Göre Derecelendirilmesi

Evre 0	Normal SİE görünümü
Evre 1	Kuşkulu görünüm, spesifik olmayan değişimler mevcut
Evre 2	Minimal sakroiliit, eklem aralığında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme (pseudowidening)
Evre 3	Orta derecede sakroiliit, eklem her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
Evre 4	Ankiloz, eklemlerde tam füzyon

**Manyetik Rezonans Görüntüleme:** MRG, kemik yapıların ve yumuşak dokunun multiplanar görüntülenmesini sağlar. Kemik yapı, kartilaj, tendon, damar ve sinir ayrımını kolaylıkla yapar. Eklem kıkırdağının yanı sıra eklem kapsülü, subkondral kemik iliği ve sinovyumdaki değişiklikleri etkin bir şekilde gösterebilir. Kontrast madde kullanımı sonrasında yapılan dinamik çalışmalarda eklem kapsülü,

sinovyum ve subkondral kemik iliğinin kontrast tutma karakterleri değerlendirilir (125-128). Düz grafilerde inflamatuvar lezyonlar görülmeden çok önce MRG'da tespit edilebilir. Bu yüzden MRG ön plana çıkmaktadır (124). Aktif sakroiliitin saptanmasında şu dört lezyon bulgusu göz önünde tutulmalıdır: kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit, kapsülit (129). Ax-SpA için ASAS kriterleri içinde, MRG'de görülen SİE inflamasyonu majör kriterlerdendir. SİE için pozitif MRG bulguları, SİE'lerin aktif inflamatuvar lezyonları olan kemik iliği ödemi veya osteittir. Kemik iliği ödemi ya tek kesitte en az iki farklı yerde ya da tek yerde birbirini takip eden en az iki kesitte görülmelidir (115). Kronik sakroiliit bulguları (yapısal hasar lezyonları) ise subkondral skleroz, erozyonlar, periartiküler yağlı infiltrasyon ve eklem aralığında daralma/ankilozdur.

**Bilgisayarlı Tomografi:** Radyografik değişikliklerin çoğunluğu konvansiyonel radyografi ile görüntülenebilir olduğundan, bilgisayarlı tomografi (BT) şüpheli değişiklikleri olan olgularda tercih edilmelidir. BT vertebra kırıklarını, spinal stenozu ve atlantoaksiyel instabiliteyi belirlemede iyi bir yöntemdir (97). Ancak sakroiliak eklemdaki akut inflamatuvar değişiklikleri göstermede MRG üstündür.

**Sintigrafi:** Günümüzde pek tercih edilmeyen SİE görüntüleme yöntemlerinden biridir. Duyarlılığı yüksek olmakla beraber, SİE bölgesinde yüksek kemik turnover'ına bağlı olarak sonuçları çoğu kez nonspesifiktir. Kemik döngüsünün ve vaskülaritenin arttığı yerlerde teknesyum metildifosfanat tutulumu yüksektir (130).

**Ultrasonografi:** AS'de özellikle periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. USG, MRG'ye göre daha ucuz olmasına rağmen operatör ve ekipmana bağımlıdır. Kas iskelet sistemi USG'si ile sakroiliitin tespiti ve paraspinal dokuların spondilitten kaynaklanan artmış vaskülaritesinin USG ile saptanma potansiyeli ise daha fazla değerlendirilmeye muhtaçtır (131).

**Ayırıcı Tanı:** Radyolojik sakroiliit ayırıcı tanısında ReA, PsA, İBH ilişkili artrit, SAPHO sendromu, enfeksiyöz nedenler (piyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusella, whipple hastalığı), hiperparatiroidi ve sarkoidoz gibi hastalıklar düşünülmelidir. DISH ve Forestier hastalığı da AS ile karışabilir (65).



## 2.14. Tanı Kriterleri

AS sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferansında geliştirilmiştir (132). Bu kriterler ile SİE'nin radyolojik incelemesine gerek olmadan da AS tanısı konabilmektedir. Ancak daha sonra kriterlerin duyarlılığı düşük bulunduğu için 1966 yılında New York kriterleri geliştirilmiştir (133). 1984 yılında ise bu kriterler modifiye edilmiştir.

Genel SpA sınıflaması için ilk kez 1990 yılında Amor ve arkadaşları bir kriter seti oluşturmuşlardır. Hemen sonrasında ise ESSG (European Spondyloarthritis Study Group; Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu ) kriterleri geliştirilmiş ve en çok referans gösterilen kriter setlerinden biri olmuştur (134). ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli faydalardan birisi; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe dahil edilemeyen hastaların, yani undiferansiye SpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olmasıdır.

AS için tanısız radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (135). Bu durum hastalık tanısında önemli gecikmelere sebep olmaktadır. MRG gibi aktif inflamasyonun gösterilmesine olanak sağlayan uygun görüntüleme tekniklerinin kullanılması, ASAS sınıflama kriterlerinin görüntüleme kolunun oluşturulmasına zemin hazırlamıştır (135, 136).

Aksiyal yakınmaları ön planda olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikriyle birlikte nonradyografik (preradyografik) evre önerisi gelmiştir (135, 137, 138).

Bu bilgilerin önderliğinde ASAS 2009 yılında günümüzde kullanılan sınıflama kriterlerini içeren bir rehber yayınlamıştır (Tablo 5). Bu rehberde Ax-SpA ön planda olmak üzere periferik SpA sınıflama kriterleri de tanımlanmış ve Ax-SpA'da hem radyografi hem de MRG ile tanı konulabilmesine olanak verilmiştir. Ax-SpA tanısı koyabilmek için görüntülemesi pozitif olanlarda 1 veya daha fazla SpA bulgusu gerekmekte olup görüntüleme negatif ise HLA-B27 pozitifliğinde 2 veya daha fazla SpA bulgusu gerekmektedir. SpA tanısı için gereken değişkenlerin ayrıntılı tanımlaması Tablo 6'da sunulmuştur. Tüm set göz önüne alınca bu

kriterlerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %82.9 ve %84.4 olarak bulunmuştur (136).

**Tablo 5.** ASAS 2009 Aksiyal SpA Sınıflandırma Kriterleri

≥3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı < 45yaş olan hastalarda		
Görüntülemelerde Sakroiliit* + ≥1 SpA bulgusu	veya	HLA-B27 pozitif + ≥2 diğer SpA bulgusu**
*Görüntülemelerde sakroiliit: -MRG'de SpA ilişkili sakroiliiti şiddetle düşündürülen aktif (akut) sakroiliit -Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit		** SpA bulguları: -İnflamatuvar bel ağrısı -Artrit -Entezit (topuk) -Üveit -Daktilit -Psöriazis -İBH -NSAİİ'ye iyi yanıt -Ailede SpA öyküsü -HLA-B27 pozitifliği -artmış CRP

ASAS'ın önerdiği Ax-SpA kriterlerinin getirdiği en önemli yeniliklerden bir tanesi de nonradyografik aksiyal spondiloartropati (nr-AxSpA) kavramını geliştirmiş olmasıdır. SpA semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroiliit gelişmediği için modifiye New York kriterlerini karşılamayan hastalar bu tanımlama altında toplanmışlardır (139). Radyografik sakroiliit gelişmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği için ve özellikle MRG ile inflamatuvar lezyonlar radyografik sakroiliit gelişmeden önce gösterilebildiği için bu grup hastalar preradyografik evre, undiferansiye SpA gibi çeşitli isimler altında tanımlanmışlardır (136).

ASAS kriterlerinin ana amacı, klinisyenin homojen olarak Ax-SpA'lı hastaları sınıflandırmasına olanak sağlamak olsa da aralarında farklılıklar bulunmaktadır. Cinsiyet ilişkisi, HLA-B27 prevalansı, CRP seviyelerinin yalnızca nr-AxSpA ve AS arasında değil, aynı zamanda nr-AxSpA'nın görüntüleme ve klinik kolları arasında da farklı olduğu rapor edilmiştir (139). Nr-AxSpA ve AS hastalarında tedavi yanıtına ve anti-TNF ilaçlara bağlılığı benzer olmakla birlikte hastalığın doğal seyri farklılık gösterebilir (140). Ayrıca, non-radyografik formdan AS'ye ilerlemenin beklenenden daha düşük olduğu tahmin edilmektedir ve hastaların yaklaşık %20'si radyografik

forma hiç ilerlemez. AS ve nr-AxSpA arasındaki ilişki için üç ayrı görüş vardır (141). İlkinde; nr-AxSpA'nın AS nin daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. İkincisinde; nr-AxSpA'nın AS'nin öncü formu olduğu öne sürülmüştür. Üçüncüsünde ise; nr-AxSpA ve AS'nin farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüştür. Bu yüzden, ileriki dönemde son kullanılan sınıflama kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi söz konusu olabilir.

**Tablo 6.** Ax-SpA Sınıflama Kriterlerindeki Değişkenlerin Tanımlanması

<b>Klinik kriter</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>İnflamatuvar bel ağrısı</b>	Uzman görüşüne göre : sıralanan parametrelerden 5'te 4'ünü karşılaması gerekir: 1)başlangıç yaşı <40 2)sinsi başlangıç, 3)egzersizle düzelme, 4)Dinlenmeyle düzelmeme, 5)gece ağrısı(uyandıktan sonra düzelen)
<b>Artrit</b>	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş aktif sinovit
<b>Entezit</b>	Topuk enteziti; geçmişte veya şuan muayenede saptanmış olan kalkaneustaki plantar fasya veya aşil tendon yapışma yerinde spontan ağrı veya hassasiyet
<b>Anterior üveit</b>	Bir oftalmolog tarafından geçmişte veya şuan saptanmış anterior üveit
<b>Daktilit</b>	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş daktilit
<b>Psöriazis</b>	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş psöriazis
<b>İBH</b>	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş Crohn hastalığı veya ülseratif kolit
<b>NSAİİ'ye iyi yanıt</b>	Tam doz NSAİİ alımından 24-48 saat sonra bel ağrısının olmaması ya da daha iyi olması
<b>Aile öyküsü</b>	Sıralanan hastalıkların herhangi birisinde birinci veya ikinci derece akraba öyküsü olması: 1)ankilozan spondilit, 2)psöriazis, 3)üveit, 4)reaktif artrit, 5)inflamatuvar barsak hastalığı
<b>HLA-B27</b>	Standart laboratuvar test sonucu pozitif olması
<b>CRP yüksekliği</b>	Diğer CRP yükselten sebeplerin dışlanmasıyla birlikte, bel ağrısıyla beraber olan CRP seviyesinin normal sınırın üstünde olması
<b>X-Ray 'de sakroiliit</b>	Bilateral Grade2-4 sakroiliit veya unilateral Grade 3-4 sakroiliit (modifiye New York Kriterlerine göre)
<b>MRG'de sakroiliit</b>	Kesin kemik iliği ödemi/osteit ile birlikte olan, sakroiliit ilişkili SpA'yı düşündüren sakroiliak eklemdeki aktif inflamatuvar lezyonlar

## **2.15. Tedavi**

SpA'da tedavinin amaçları ağrı ve inflamasyonu azaltmak, fonksiyonu, mobilitiyi ve gücü iyileştirmektir (1).

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

### **2.15.1. Farmakolojik Tedavi**

#### **2.15.1.1. Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ'ler AS'li hastalarda iyi yanıt sağlarlar. Çoğu hastada ilave farmakolojik ajanlar gerekmele birlikte, ağrıda belirgin bir azalma yaparlar. NSAİİ'lere iyi cevap SpA'larda tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir (65). Klinik deneyimler aktif hastalığı olanlarda yeterli dozda devamlı verilen NSAİİ'lerin ağrıyı ve tutukluğu kontrol ettiğini düşündürmektedir (65). Herhangi bir NSAİİ'in diğer bir NSAİİ ilaca göre daha etkin olduğu hakkında bilimsel bir kanıt yoktur ve ilacın etkin olmadığını söyleyebilmek için maksimum önerilen dozda en az 2-4 hafta kullanmak gerekmektedir (142). Semptomatik AS'li hastalarda düzenli NSAİİ kullanımının ihtiyaç halinde kullanıma göre radyolojik progresyonu azalttığı ve yan etki riskini artırmadığı gösterilmiştir (48). Hastalara reçete yazılırken her hasta için en az toksik ve en çok etkili ilaç yazılmalıdır (2). Hastaların yaklaşık yarısı, sadece NSAİİ ile semptomlarının yeteri kadar kontrol altına alınmadığını bildirmektedir (65).

#### **2.15.1.2. Glukokortikoidler**

Kortikosteroid kullanımının özellikle aksiyal hastalık tedavisinde yeri yoktur. Ancak kas-iskelet inflamasyonunun olduğu bölgelere yönelik lokal enjekteable steroid uygulamaları yapılabilir (143).

### 2.15.1.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD'lar)

Konvansiyonel DMARD'lar, AS'li hastaların aksiyal tutulumunda etkin değildir ama ekstra-aksiyal tutulumlarda yararlı olabilirler (144). Cochrane sistematik gözden geçirmesinde, sülfasalazinin erken hastalık evresinde olan, ESH'si yüksek ve periferik artriti olan hastalarda etkin olabileceği bildirilmiştir (145).

Sülfasalazin (SSZ), 5- aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridinin bir azo bağı ile bağlanmasıyla oluşur. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar (146). Sülfasalazin, spondiloartritle birlikte olan periferik artriti iyileştirmekte, ancak spinal ağrıyı iyileştirmemektedir. ASAS/EULAR önerilerinde de AS'nin aksiyel tutulumunun tedavisinde SSZ kullanımı önerilmemektedir, fakat periferik artrit varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir (147). Günümüzde periferik artriti olan SpA hastalarında tercih edilmektedir.

Metotreksat (MTX) folik asitin yapısal analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, antimetabolit etki gösterir. Enzim inhibisyonuna bağlı antifolat etkisi tedavi edici etkisinden sorumludur. 5 aminoimidazol - 4 - karboksiamid ribonükleotid formiltransferaz inhibisyonu sonucu adenozin salınımı uyarılır. Adenozin nötrofil fonksiyonlarının potent inhibitörüdür ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Lökosit akümülyasyonunu azaltır. Adenozin pek çok proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) yapımını da azaltır (148). AS'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışma oral MTX'ın (7.5 mg/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede yetersiz kalmıştır. Periferik eklem hastalığı için etkinliği konusunda ise tartışmalı kanıtlar vardır (149).

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. Romatoid artritte etkili iken, AS'de aksiyal belirtiler için etkili değildir; ancak periferik artritli hastalarda bazı yararları görülmüştür (143).

#### 2.15.1.4. anti-TNF Tedavi

Konvansiyonel tedavilere rağmen ısrarlı yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara anti-TNF tedaviler önerilmektedir. Günümüzde AS tedavisi için 5 biyolojik ajan kullanılmaktadır; infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab ve sertolizumab pegol'dür (143). Bugüne kadar TNF- $\alpha$  blokör tedavileri birbirleriyle direkt olarak karşılaştırılmamıştır; fakat dolaylı olarak yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

İnfliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikordur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle romatoid artritte kullanılan 3 mg/kg sekiz haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her altı haftada bir 5 mg/kg'dır. İnfliximab aktif hastalığı olan 201 AS'li hastada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde anlamlı düzelme göstermiştir.

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- $\alpha$  antikordur. İki haftada bir defa 40 mg dozunda subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. 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, etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür (150).

Etanercept, TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'in Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün kimerik füzyon proteindir. Haftada bir defa 50 mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikordardan (infliximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin  $\alpha$ 'ya da bağlanır.

Golimumab, ilk kez 2009'da RA, PsA ve AS tedavisinde onay almıştır. TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, genetik mühendisliği kullanılarak insan IgG1 şeklinde üretilmiş ve sonuçta tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan "germline" IgG1 ile uyumludur. İnsan TNF- $\alpha$  için afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir. Afinitenin yüksek olmasının önemli bir nedeni in-vivo üretimdir. Subkutan enjeksiyon şeklinde ayda bir 50 mg dozunda uygulanır (151).

Sertolizumab, humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı fragmanıdır. Bu yeni molekül, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. Fc bölgesinin olmaması, plasental transferini de oldukça azaltır. Bunun nedeni, Brambell reseptörü olarak ta bilinen neonatal Fc reseptörüne (FcRn) bağlanamayışıdır. Bir diğer bir özelliği de, TNF molekülüne bivalan değil, monovalan bağlanmasıdır. Böylece, immün kompleks oluşumunu ve dolayısıyla nötrofil degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu azaltır. Erişkin dozu sıfırıncı, ikinci ve dördüncü haftada 400 mg ve sonra her iki haftada bir 200 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir. Aktif Ax-Spa ve AS'de kullanılır (151).

Anti-TNF tedavilerin enfeksiyon, malignensi, hematolojik hastalık, demiyelinizan hastalık, konjestif kalp hastalığında alevlenme, hipersensitivite reaksiyonları, otoimmün cevap gelişimi, hepatotoksisite gibi yan etkileri olup bu açıdan tedavi sürecinde hastalara yakın takip önerilmektedir (151).

Anti –TNF tedavi kontrendikasyonları

1. Gebe ya da emziren hastalar (sertolizumab pegol ve adalimumab hariç)
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 artrit
5. Son 12 ayda protez bir eklemde sepsisi ya da tanımlanamayan şekilde eklemde problemi
6. Dirençli ya da rekürren akciğer 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) (152).

### 2.13.1.5. Diğer Farmakolojik Ajanlar

Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. AS tedavisinde anakinranın araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Tan ve arkadaşları 9 aktif AS'li hastada 100 mg sc/ gün dozunda 3 ay boyunca kullanmış, hastaların total sırt ağrılarında ve BASDAİ skorlarında anlamlı düzelme olmuştur (153). Bu çalışmanın aksine Haibel ve arkadaşlarının 20 aktif AS'li hastada yaptığı 24 haftalık çalışmada BASDAİ skorlarında anlamlı düzelme saptanmamıştır (154).

IL-17/IL-23 aksisi, SpA'da potansiyel bir hedef olarak ilgi çekmiştir. Secukinumab, IL-17A monoklonal antikorudur. AS'li hastalarda yapılan iki tane faz 3 çalışmasının hastalık sonuçlarında secukinumab'ın hasta semptomlarını ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür (155).

Bir IL-12/23 monoklonal antikor olan ustekinumab ile ilgili yapılan çalışmalar halen devam etmektedir (143).

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 (156).

AAU'da scopolamin gibi midriatik ajanlarla birlikte topikal olarak uygulanan kortikosteroid damlaları akut atakların tedavisi için genellikle yeterlidir. Daha ciddi vakalarda perioruler steroid enjeksiyonları gerekebilir. AS'de nispeten nadir görülen kalıcı üveitte, metotreksat, azatiyoprin veya mikofenolat gibi immünosüpresif ajanlarla tedavi gerekebilir. Üveit anti-TNF ilaç başlanması için bir endikasyon olmamakla birlikte, anti-TNF ilaç ile tedavi edilen AS hastalarında AAU insidansının daha az olduğu bilinmektedir (157).

### 2.15.2. Non-farmakolojik Tedavi

Egzersiz programları AS tedavisinin en önemli bileşenlerinden biridir. Tedavide uzun dönem başarının ev egzersizlerinin düzenli olarak yapılmasına bağlı olduğu mutlaka vurgulanmalıdır. Tedavinin temelini düzenli egzersiz oluşturmaktadır. Her hastaya ilk tanı konulduğunda ve belli aralıklarla, özellikle omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstansör güçlendirme



egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir. Vücut ağırlığının ortadan kaldırıldığı ve maksimum eklem hareketinin kazanıldığı su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz de büyük yarar sağlamaktadır (65). Yüzme ve ekstansiyonu arttırıcı egzersizler, voleybol ve kayak gibi sportif aktiviteler önerilmektedir. Eğer omurga hareketleri çok kısıtlı ise osteoporotik fraktür riskinden kaçınmak için kontakt sporlardan kaçınılmalıdır. Hastalara vücut postürünün korunması için çeşitli önerilerde bulunulmalıdır. Kifozun ve kalça fleksiyon kontraktürünün gelişiminin önlenmesi açısından günde en az 15-30 dakika yüzükoyun yatma, sert ve düz yatakta sadece boyun desteği sağlayacak ince bir yastık kullanarak uyuma, otururken dik postürü koruma gibi önerilerde bulunulmalıdır (65). Deformitelerin veya eklem komplikasyonlarının oluşması durumunda boyunluk, baston gibi destekleyici ve yardımcı cihazlar, araba kullanıyorsa geniş açılı aynalar kullanılabilir. Yüzeysel sıcak-soğuk uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi), analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar) gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının arttırılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (65).

### **2.15.3. Cerrahi Tedavi**

Kalça eklemine tutulması ciddi özürüllüğe 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 (124).

Tablo 7’de AS için 2016 yılında yayınlanan ASAS/EULAR tedavi önerileri yer almaktadır (158).

**Tablo 7. AS’de ASAS/EULAR Tedavi Rehberi**

a. Ax-SpA, romatolog önderliğinde multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır.
b. Ax-SpA’lı hasta tedavisinde asıl hedef, inflamasyon ve semptom kontrolü yaparak hayat kalitesini artırmak, progresif yapısal hasarı önlemek, fonksiyonelliği ve sosyal kalımı normalleştirmektir.
c. Ax-SpA’lı hastaların ideal tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler bir arada kullanılmalıdır.
1. Tedavi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyal, periferik, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.
2. Hastalığın takibi tüm klinik bulgulara göre hasta öyküsünü, klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamlı, takibin sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel olarak karar verilmelidir.
3. Tedavi öncesi hedefe göre tedavi planlanmalıdır.
4. Hastalar AxSpA konusunda bilgilendirilmeli düzenli egzersiz ve sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirilmelidir, fizik tedavi planlanabilir.
5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda yarar ve zararlar göz önüne alınarak ilk seçilecek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. NSAİİ kullanımına yanıt veren hastalarda semptomatik dönemde düzenli kullanımı düşünülmelidir.
6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.
7. Muskuloskeletal inflamasyonda lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyal hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli tedavide kullanımı önerilmez.
8. Aksiyal hastalığı tedavi etmede SSZ ve MTX dahil DMARD’ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda SSZ düşünülebilir.
9. Biyolojik DMARD’lar, konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Şimdiki pratikte anti-TNF tedaviyle başlanması önerilmektedir.
10. anti-TNF tedavi başarısız olursa, başka bir anti-TNF tedaviye veya IL-17 blokörüne geçilmesi planlanabilir.
11. Hasta eğer remisyondaysa, biyolojik DMARD azaltılması planlanabilir.
12. Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda yaştan bağımsız olarak gündeme alınmalıdır. Ağır dizabilitesi olan hastalarda spinal osteotomi planlanabilir.

## 2.16. Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

AS’de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için bazı ölçekler geliştirilmiştir. BASDAİ Garet ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir, 6 sorudan oluşmaktadır (159). 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 sorularınkiyle toplanır. Elde edilen sonuç 5'e bölünür. 4 ve üzerindeki sonuçlar hastalığın aktif süreçte olduğunu gösterir (Şekil 2).

## BASDAI

### (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

Örnek: Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli 5

**1** Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?  
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

**2** Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?  
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

**3** Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?  
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

**4** Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?  
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

**5** Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?  
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

**6** Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?  
Yok     Çok Daha Uzun   
Yarım Saat      1 Saat      1,5 Saat      2 Saat

A. Cahn, J. P. Nakache / Rheumatology 1999;38:878-882

**BASDAI SKORU** =  $\frac{1+2+3+4+\left(\frac{5+6}{2}\right)}{5}$  Hastanın BASDAI Skoru (0-10): \_\_\_\_\_

Şekil 2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

ASAS'ın son yayınladığı yanıt kriterlerinin ve bunların klinik araştırmalarda nasıl kullanılacağının detaylı anlatıldığı rehberde, yeni geliştirilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) sunulmuştur. ASDAS, kısmen fikir birliğine dayanan, veri odaklı bir endekstir ve şu soruların kombinasyonundan oluşmaktadır:

- 1) gece ağrısı,
- 2) periferel ağrı/şişlik,
- 3) sabah tutukluğunun sũresi,
- 4) hastanın global hastalık aktivitesi değerlendirmesi
- 5) CRP veya ESH

İlk 4 soru 10 puanlık skala üzerinden değerlendirilir (0=hiç yok, 10=çok şiddetli). Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ASDAS-ESH) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C-Reaktif Protein (ASDAS-CRP) belirlenmiş formũller kullanılarak hesaplanır (160).

ASDAS-CRP, hem klinik uygulamada hem de klinik araştırmalarda kullanılmak üzere ASAS tarafından önerilir, ancak ASDAS-ESH de kullanılabilir. Ayrıca, ASAS, hastalık aktivitesi durumları için eşik dũzeylerini resmen onaylamıştır: ASDAS değeri 1.3' ũn altındaysa dũřũk hastalık aktivitesi, 1.3 ile 2.1 arasında orta dereceli hastalık aktivitesi, 2.1 ile 3.5 arasında yũksek hastalık aktivitesi ve 3.5'in ũstũnde çok yũksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir (160).

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir olçũm olan BASFİ (Bath AS Fonksiyonel İndeks) değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiştir ve 10 sorudan oluşan bir endekstir (115).

# BASFI

## (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

Örnek **Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

1 Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

2 Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

3 Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

4 Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

5 Sirt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

6 Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

7 Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

8 Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

9 Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

10 Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak  
**Kolay** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **İmkânsız**

Callin, A., et al. (1994) Journal of Rheumatology, Vol 21, 2281-3

$$\text{BASFI SKORU} = \frac{1+2+\dots+10}{10} = \text{Hastanın BASFI Skoru (0-10): } \dots$$

Şekil 3. Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI)

AS'de entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirilmesi de önemlidir. Entezit değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Sık kullanılan ölçeklerden olan Maastricht AS Entezit skoru (MASES), bilateral 1 ve 7. kostokondral eklem, spina iliaka anterior ve posterior, iliak kristalar, aşil yapışma yeri ile 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığını değerlendiren bir ölçektir (161).

Radyografik yöntemlerden hem tanıda hem de tedavi takibinde yararlanılmaktadır. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır (162,163). Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (ASQoL) hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilir geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (164).

### **2.17. Doğal Seyir**

AS seyri sıklıkla önceden tahmin edilemeyen kronik bir hastalık olmakla birlikte, bazı çalışmalar başlangıçta yüksek hastalık aktivesi gösteren vakaların gelecekte de aktif seyredeceğini ortaya koymuştur. Kalça tutulumunun şiddetli hastalığın bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Şiddetli hastalık ve ciddi hastalık sonucuyla ilgili diğer faktörler: ESH'nin 30 mm/saat üzerinde olması, NSAİİ'lere yanıtızlık, lomber omurga hareketlerinde kısıtlanma, sosis parmak, oligoartrit ve başlangıcın 16 yaşın altında olmasıdır. AS'li hastaların longitudinal incelemesinde deformitelerin ve disabilitenin ilk 10 yıl içerisinde oluştuğu görülmüştür (97).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmamız hastane tabanlı bir çalışma olup Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi immünoloji polikliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran ve FK çalışılmış olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek oluşturulmuştur. 18 yaş üstü olan ve SpA tanısı ile takip sırasında gastrointestinal semptomları nedeniyle FK çalışılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 19-67 yaş (ortalama yaş:  $48 \pm 11,73$ ) arasında, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olan 64 hasta, CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) kriterlerine göre PsA tanısı almış olan 1 hasta, reaktif artrit tanısı alan 1 hasta olmak üzere toplam 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri Tablo 8'de belirtilmiştir. Bu çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anti-TNF kullanım öyküsü, üveit öyküsü, HLA-B27 sonucu, BASDAİ skorları hasta dosyaları ve hastane elektronik veri sistemi incelenerek kaydedildi.

AS için hastalık aktivitesi BASDAİ skoru ile değerlendirildi.  $BASDAİ \geq 4,0$  aktif hastalık,  $<4$  remisyonda olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların değerlendirildikleri dönemde bakılan rutin laboratuvar tetkikleri (ESH, CRP, kreatinin, ALT, AST, albümin, Hb, lökosit, nötrofil, lenfosit kaydedildi.

FK düzeyi lateral flow immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan kitin üretici firmasının yönergesi doğrultusunda  $< 70$  mg/kg olan değerler negatif, daha yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi.

FK'dan sonraki 1 ay içinde kolonoskopisi olan hastalar ayrı bir grup olarak kaydedildi. Kolonoskopiler normal ve kolit ile uyumlu olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

**Tablo 8.** Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

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

### 3.2. İstatistiksel İncelemeler

Verilerin istatistiksel analizleri IBM® SPSS® Statistics Version 23 paket programında yapılmıştır. Sonuçların özetlenmesi amacıyla ortalama  $\pm$  standart sapma ile ortanca (minimum – maksimum) gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanında frekans sıklıkları ve yüzdeler verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı durumda Student-t Test, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi ile, bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının analizi için One-Sample Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi tıp fakültesi Farabi Hastanesi'nde immunoloji polikliniğinde takip edilen 64 tanesi AS, 1 tanesi PsA, 1 tanesi reaktif artrit olmak üzere toplam 66 SpA hastası üzerinde yapılmıştır (Tablo 9).

**Tablo 9.** Demografik Özellikler, Klinik ve Laboratuvar Bulgulara Göre Tüm Hastaların Dağılımı

		Hasta sayısı	%
Cinsiyet	kadın	44	66,7
	erkek	22	33,3
FK	pozitif	18	27,3
	negatif	48	72,7
BASDAİ skoru	< 4 (remisyon)	14	34,1
	≥ 4,0 (aktif hastalık)	27	65,9
Anti-TNF kullanımı	var	18	27,3
	yok	48	72,7
Üveit öyküsü	var	8	12,1
	yok	58	87,9
HLA-B27	pozitif	21	42,9
	negatif	28	57,1
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Min-max</b>	<b>Ortanca</b>
Yaş, yıl	48±11,73	19-67	49,5
Hastalık süresi,yıl	5,86±4,35	1-26	5
BASDAİ skoru	4,79±2,24	0,75-10	4,5
ESH, mm/saat	17,97±16,42	2-82	12
CRP, mg/dl	0,90±1,69	0,01-10,1	0,31
Albumin, mg/dl	4,16±0,37	3,4-5,1	4,2
Lökosit, mm <sup>3</sup>	7794±1984	3790-14130	7835
Hb, gr/dl	13,08±1,83	9-17	12,85
Nötrofil/lenfosit	2,05±0,83	0,42-4,5	1,97

Hastaların 44'ü (%66,7) kadın, 22'si (%33,3) erkekti. Yaşları 19-67 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 48±11,73 yıl idi. En kısa hastalık süresi 1 yıl, en uzun hastalık süresi 26 yıl olup, ortalama hastalık süresi 5,86±4,35 yıl idi.

Hastaların 41'inin (%62,1) BASDAİ skoru verisine ulaşılabildi. Bunların 14'ü remisyonunda, 27'si aktif hastalığa sahipti. BASDAİ skoru 0,75-10 arasında değişmekte olup, ortanca değer 4,5 idi.

Çalışmaya alınan hastalar arasında 18 hasta (%27,3) anti-TNF tedavi almaktaydı. 8'inde (%12,1) üveit öyküsü vardı.

Kırk dokuz hastada (%74,2) HLA-B27 çalışılmış ve bunların 21'inde (%42,9) pozitif, 28'inde (%57,1) ise negatif olarak sonuçlanmıştı.

Hastaların ESH'si 2-82 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalaması 17,97±16,42 mm/saat, CRP'si 0,01-10,1 mg/dl arasında değişmekte olup ortalaması 0,90±1,69 mg/dl idi.

Ortalama albümin değeri 4,16±0,37 mg/dl idi. Hastaların lökosit sayısı 3790-14130/ mm<sup>3</sup> arasında değişmekte olup, ortalama lökosit sayısı 7794±1984/ mm<sup>3</sup>, Hemoglobin (Hb) değeri 9-17 gr/dl arasında değişmekte olup, ortalama 13,08±1,83 gr/dl idi. Ortalama nötrofil lenfosit oranı ise 2,05±0,83 idi .

Tüm hastaların 18'inde (%27,3) FK pozitif iken, 48'inde (%72,7) FK negatifti.

FK pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu (p=1,000) (tablo 10).

**Tablo 10.** Cinsiyet ile FK ilişkisi

		FK (+) hastalar (n=18)		FK (-) hastalar (n=48)	
		n	%	n	%
Cinsiyet	kadın	12	66,7	32	66,7
	erkek	6	33,3	16	33,3

p=1,000

FK pozitif olan grup ile negatif olan grubun yaş, hastalık süresi, BASDAİ skoruna bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,692, 0,977, 0,209) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Yaş, Hastalık Süresi, BASDAİ Skoru ile FK ilişkisi

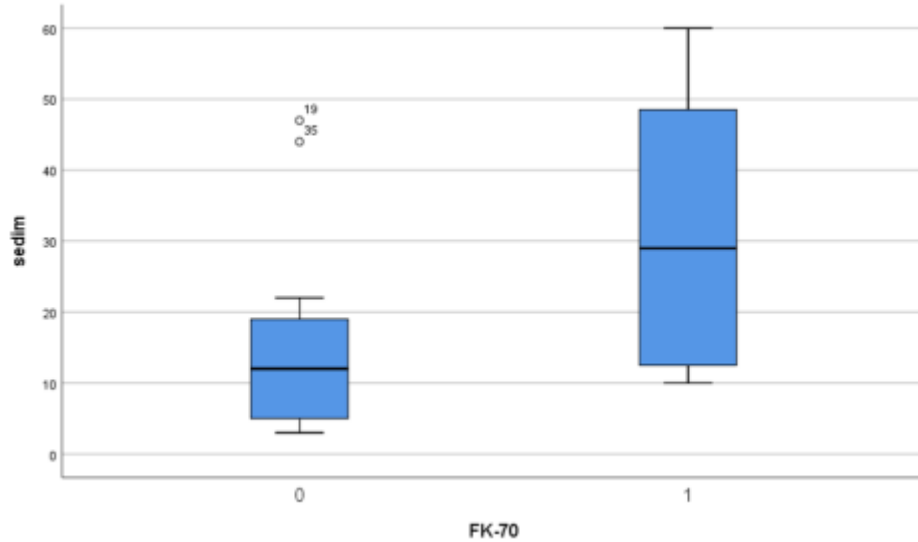
	FK (+) hastalar (n=18)	FK (-)hastalar (n=48)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş, yıl	47,06±9,83	48,35±12,45	0,692
Hastalık süresi, yıl	5,89±4,8	5,85±4,22	0,977
BASDAİ skoru	5,52±2,22	4,52±2,22	0,209

İki grup arasında anti-TNF kullanımı, üveit öyküsü, HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,069$ ,  $0,430$ ,  $0,897$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Anti-TNF Kullanımı, Üveit Öyküsü, HLA- B27 Durumu ile FK İlişkisi

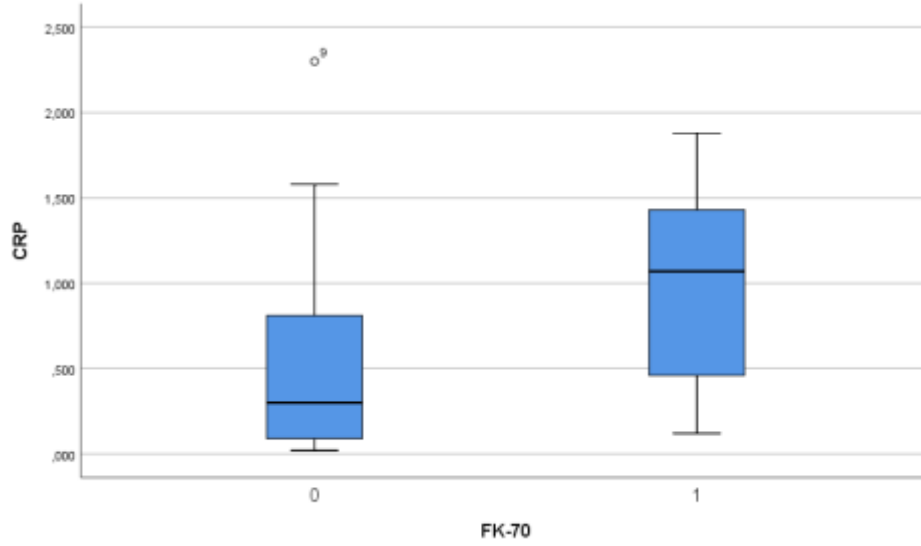
		FK (+) hastalar (n=18)		FK (-) hastalar (n=48)		p değeri
		n	%	n	%	
Anti-TNF kullanımı	var	8	44,5	10	20,8	0,069
	yok	10	55,5	38	79,2	
Üveit öyküsü	var	1	6	7	14,6	0,430
	yok	17	94	41	85,4	
HLA- B27	pozitif	8	47	13	40,6	0,897
	negatif	9	53	19	59,4	

FK pozitif ve negatif olan grup ESH, CRP, albümin, lökosit, hemoglobin ve nötrofil lenfosit oranı açısından karşılaştırılmıştır. FK pozitif olan grup ile negatif olan grubun ortalama ESH değerleri sırasıyla  $31,57$  mm/saat ve  $14,65$  mm/saat idi ve farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,029$ ), (Şekil 4, Tablo 13).



**Şekil 4.** FK Durumuna Göre ESH

Her iki grubun ortalama CRP değerleri sırasıyla 0,97 mg/dl ve 0,60 mg/dl idi. FK pozitif olan grupta CRP istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p=0,042) (Şekil 5, Tablo 13).



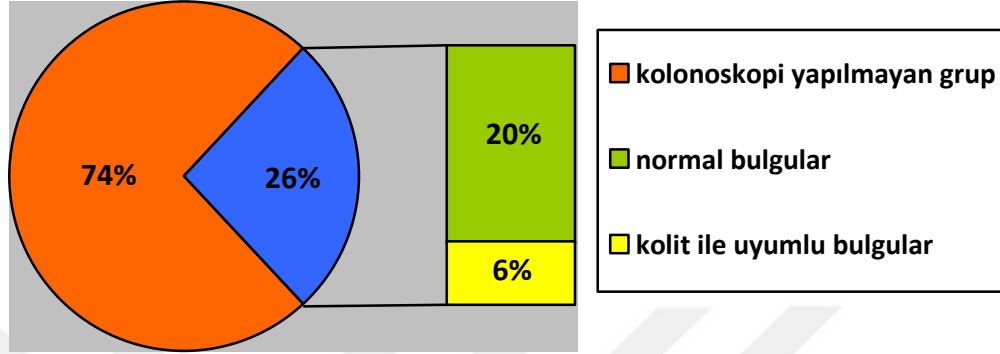
Şekil 5. FK durumuna göre CRP

FK negatif olan grupta albümin daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,063). FK pozitif olan grubun ortalama lökosit değeri 7882/ mm<sup>3</sup> olup, negatif olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p=0,016). FK pozitif olan grubun ortalama Hb değeri 11,8 gr/dl iken, negatif olan grubun 13,37 gr/dl idi ve fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,016). FK pozitif olan grupta nötrofil lenfosit oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,016), (Tablo 13).

Tablo 13. Laboratuvar Bulguları ile FK İlişkisi

	FK (+) hastalar (n=18)	FK (-) hastalar (n=48)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ESH, mm/saat	24,94±17,84	15,33±15,25	<b>0,029</b>
CRP, mg/dl	1,29±2,10	0,75±1,51	<b>0,042</b>
Albümin, mg/dl	4,00±0,31	4,24±0,39	0,063
Lökosit, mm <sup>3</sup>	8857±2228	7395±1747	<b>0,016</b>
Hb, gr/dl	12,42±1,46	13,33±1,92	0,077
Nötrofil/lenfosit	2,41±0,78	1,93±0,82	<b>0,016</b>

Çalışmaya alınan 66 hastanın 17'sine (%26) kolonoskopi yapılmıştı. Bu hastalar normal kolonoskopik bulgular içeren ve kolit bulguları içeren grup olmak üzere ikiye ayrıldı (sırayla %20 ve %6) (Şekil 6).



Şekil 6. Kolonoskopi Durumuna Göre Hasta Grupları

FK pozitif olan hastaların %50'sine (9/18), FK negatif olan hastaların ise %16,7'sine (8/48) kolonoskopi yapılmıştı. FK pozitif olup kolonoskopi yapılan hastaların 4'ünde (%44,4) kolit ile uyumlu bulgular saptanırken, FK negatif olan hastaların hiçbirinde kolit saptanmamıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,082$ ), (Tablo 14).

Tablo 14. FK ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki

		Normal kolonoskopi (n=13)		Kolit ile uyumlu kolonoskopi (n=4)	
		n	%	n	%
FK	pozitif	5	38,5	4	100
	negatif	8	61,5	0	0

$p=0,082$

Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0,250$ ), (Tablo 15).

**Tablo 15.** Cinsiyet ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki

		Normal kolonoskopi (n=13)		Kolit ile uyumlu kolonoskopi (n=4)	
		n	%	n	%
Cinsiyet	kadın	4	31	3	75
	erkek	9	69	1	25

p=0,250

Kolonoskopisi normal ve kolit ile uyumlu olan grubun ortalama yaş, ortalama hastalık süresi, ortalama BASDAİ skoruna bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,934, 0,837, 0,574), (Tablo 16).

**Tablo 16.** Yaş, Hastalık Süresi, BASDAİ Skoru ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki

	Normal kolonoskopi (n=13)	Kolit ile uyumlu kolonoskopi (n=4)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş, yıl	48±11,5	43±10,6	0,934
Hastalık süresi, yıl	7,23±5,25	7,50±1,92	0,837
BASDAİ skoru	5,36±2,14	8±0,0	0,574

İki grup arasında anti-TNF kullanımı, üveit öyküsü, HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,603, 1,000, 1,000), (Tablo 17).

**Tablo 17.** Anti-TNF Kullanımı, Üveit Öyküsü, HLA- B27 Durumu ile FK İlişkisi

		Normal kolonoskopi (n=13)		Kolit ile uyumlu kolonoskopi (n=4)		p değeri
		n	%	n	%	
Anti-TNF kullanımı	var	7	53,8	3	75	0,603
	yok	6	46,2	1	25	
Üveit öyküsü	var	2	15,4	0	0	1,000
	yok	11	84,6	4	100	
HLA- B27	pozitif	5	50	2	33,3	1,000
	negatif	5	50	4	66,7	

Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup ESH, CRP, albümin, lökosit, hemoglobin ve nötrofil lenfosit oranı açısından karşılaştırılmıştır. Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama ESH ve CRP daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,368$  ve  $0,213$ ). Normal kolonoskopi bulguları olan grubun albümin değeri  $4,07$  mg/dl, kolit ile uyumlu bulguları olan grubun albümini  $3,84$  mg/dl idi. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,381$ ). Her iki grubun ortalama lökosit ve nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ( $p=0,458$  ve  $0,869$ ). Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama Hb değeri diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,027$ ), (Tablo 18).

**Tablo 18.** Laboratuvar Bulguları ile Kolonoskopi Bulguları Arasındaki İlişki

	Normal kolonoskopi (n=13)	Kolit ile uyumlu kolonoskopi (n=4)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Sedim, mm/saat	19,83±26,62	33±22,24	0,368
CRP, mg/dl	1,35±2,69	3,48±3,93	0,213
Albümin, mg/dl	4,07±0,45	3,84±0,29	0,381
Lökosit, mm <sup>3</sup>	8809±2403	8813±1557	0,458
Hb, gr/dl	13,92±2,03	11,05±1,35	<b>0,027</b>
Nötrofil/lenfosit	2,22±0,87	2,35±0,38	0,869

## 5. TARTIŞMA

AS ile İBH arasındaki ilişki son yıllarda araştırılmaktadır. AS'de bağırsak permeabilitesinin ve inflamasyonun arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan yöntemlerin türüne göre prevalans değişkenlik göstermektedir. Kolonoskopi ve/veya biyopsi gibi invazif yöntemlerle AS hastalarının %25-60'ında mikroskopik/makroskopik bağırsak inflamasyonu saptanırken, invazif olmayan gözlemsel çalışmalarda AS hastalarının %5-10'unda İBH saptanmıştır (165).

ESH, CRP ve inflamasyonun diğer serum parametrelerindeki yükseklik, mukozal inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığını güvenilir bir şekilde yansıtmazlar. Bu durum araştırmacıları fekal markerlara yönlendirmiştir. Fekal markerlar için araştırmaların belirgin nedenlerinden biri, kolay uygulanabilir olmasıdır. FK da bunlardan biridir. Gastrointestinal sistemde enfeksiyon yokluğunda bağırsak inflamasyonu için daha yüksek sensitiviteye sahiptir (166). Biz de bu çalışmamızda SpA hastalarında FK'nın bağırsak inflamasyonu ve diğer parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki hastaların 44'ü (%66,7) kadın, 22'si (%33,3) erkekti. Spondiloartropatilerin prototipi olan AS'de kadın/erkek oranı genellikle 1:2-3 olmasına rağmen, çalışmamızda 2:1 oranında bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi fakültemize başvuran hasta populasyonunun ırksal ve kişisel özellikleri ve çalışmaya yalnızca GİS semptomu olan hastaların dahil edilmesi olabileceği gibi, literatürdeki bazı çalışmalar gibi gerçek prevalansı yansıtmıyor olabilir (167,168). Bunun daha net söylenebilmesi için daha çok olgunun dahil edildiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların ortalama yaşı  $48 \pm 11,73$  yıl olup literatür ile uyumluydu. (165,169). AS'li hastalarda FK ile hastalık aktivitesinin araştırıldığı, ülkemizde yapılan bir çalışmada ortalama yaş 41,5 yıl olarak bulunmuştur (62).

Çalışmamızdaki hastaların %42,9'unda HLA-B27 pozitifliği. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %54,9 olarak tespit edilmiştir (62). Matzkies ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS hastalarında %76 oranında HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır (165). İzlanda'da yapılan bir



çalışmada AS hastalarında HLA-B27 %89 oranında pozitif bulunurken, aynı hastaların birinci derece yakınlarında ise %57 oranında pozitif bulunmuştur (169). Bu sonuçlar HLA-B27'nin ırksal farklılıklar olabileceğini gösterir niteliktedir.

Tüm hastaların 18'inde (%27,3) FK pozitif, 48'inde (%72,7) ise negatifti. Yapılan bir çalışmada 39 AS hastası ve 41 sağlıklı kontrolde FK düzeyleri bakılmış ve AS hastalarının %41'inde, kontrol grubunun ise %10'unda pozitif bulunmuştur ( $p= 0.0016$ ), (165). Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastalarının %74,5'inde, sağlıklı kontrollerin ise %30,2'sinde FK pozitif saptanmıştır (62). 205 AS hastasının alındığı bir çalışmada hastaların 140'ında (%68) FK seviyeleri 50mg/kg'ın üzerinde, 62'sinde (%30) ise 200mg/kg üzerinde bulunmuştur (61). Bir çalışmada 47 AS'li hastanın %78'inde, 124 tane birinci derece akrabalarının ise %41'inde FK pozitif bulunmuş ve subklinik inflamasyon lehine değerlendirilmiştir (169). Bu sonuçlar SpA hastalarında subklinik intestinal inflamasyonun yüksek olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda SpA hastalarındaki FK pozitiflik oranı literatüre göre daha düşük görünmektedir. Bunun sebebi çalışmaya alınan kişi sayısının az olması, FK ölçüm tekniğinin ELİSA yönteminden farklı olması, cut off değerinin 70mg/kg olarak alınması veya ırksal farklılıklar olabilir. Kontrol grubumuz olmadığı için SpA hastalarındaki FK pozitifliğini istatistiksel açıdan değerlendiremedik. Daha fazla hasta sayısı ve kontrol grubunda FK ELİSA yöntemiyle ölçüldüğünde bunu literatürle kıyaslamak mümkün olacaktır.

Bu çalışmada FK pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ( $p=1,000$ ). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu (61, 165).

Çalışmamızda FK pozitif hastaların yaş ortalaması  $47,06\pm 9,83$  yıl, negatif olanların ise  $48,35\pm 12,45$  yıl olarak bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Matzkies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FK pozitif ve negatif hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (165). Çalışmamızda her iki grubun ortalama hastalık süresi sırasıyla  $5,89\pm 4,8$  yıl ve  $5,85\pm 4,22$  yıl olup, istatistiksel açıdan benzerdi ( $p=0,977$ ). Bu sonuç Matzkies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile benzerdi ( $p=0,96$ ) (165). Klingberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ileri yaş ve hastalık süresinin fazla olması yüksek FK değerleri ile ilişkili bulunmuştur (61).

FK pozitif ve negatif olan grup arasında BASDAİ skoru açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumluydu (61,165). Burdan yola çıkarak bağırsak inflamasyonu şiddetinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı düşünülebilir ancak literatürdeki bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar da mevcuttur (62). Bu konuda yorum yapabilmek için daha çok çalışma yapılması gerektiği açıktır.

Bizim çalışmamızda anti-TNF kullananlarda FK pozitiflik oranı daha yüksekti, fakat istatistiksel anlamlı fark yoktu. Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer sonuç elde edilmiştir (62). Romanya'dan bildirilen bir çalışmada SpA hastalarında intestinal inflamasyon video kapsül endoskopi ile değerlendirilmiş, Etanercept kullanan grupta inflamasyon skorları adalimumab ve infliximab kullanan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (170). Klingberg ve arkadaşlarının çalışmasında FK düzeyleri MTX ve infliximab kullananlarda daha düşük saptanmıştır (61). Çalışmamızda anti-TNF kullanan hasta sayısı az olduğu için anti-TNF ilaçlar sınıflandırılmamıştır. FK pozitifliği ile anti-TNF kullanımı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması buna bağlı olabilir.

FK pozitif ve negatif olan grup arasında üveit öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,430$ ) . Bu sonuç literatür ile uyumludur (61,62). Bu sonuca göre üveitin bağırsak inflamasyonundan bağımsız olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda HLA-B27 negatif AS hastalarının bağırsak inflamasyonu açısından daha yüksek riske sahip olduğu belirtilmesine rağmen (3), bizim çalışmamızda FK pozitif ve negatif olan grup arasında HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir (59, 61, 62, 165).

FK pozitif olan grup ile negatif olan grubun ortalama ESH değerleri sırasıyla 31,57 mm/saat ve 14,65 mm/saat idi ve farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,029$ ). Her iki grubun ortalama CRP değerleri sırasıyla 0,97 mg/dl ve 0,60 mg/dl idi. FK pozitif olan grupta CRP istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,042$ ). Literatürdeki bazı çalışmalarda FK düzeyleri ESH ve CRP ile ilişkili

bulunmuştur (61,62). Cypers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FK ile CRP korelasyonu mevcuttu (171). Bir çalışmada FK düzeyleri ile ESH arasında anlamlı derecede yüksek korelasyon saptanırken ( $r=0.43$ ;  $P=0.008$ ), FK ile CRP arasında ilişki saptanmamıştır (55).

FK pozitif olan grubun ortalama lökosit değeri 7882 olup, negatif olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,016$ ). FK pozitif olan grupta nötrofil lenfosit oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,016$ ). İBH'lı hastalarla yapılan bir çalışmada Crohn hastalarında FK'nın lökosit sayısı ile korele olduğu görülmüştür (166). Ülkemizde Ailevi Akdeniz ateşi hastaları ile yapılan bir çalışmada FK düzeyleri ile nötrofil lenfosit oranı arasında korelasyon saptanmıştır (172). Bir çalışmada ülseratif kolit hastalarında yüksek nötrofil, düşük lenfosit ve yüksek nötrofil lenfosit oranı olduğu tespit edilmiş ve FK düzeyleri ile nötrofil lenfosit oranı arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (173). FK'nın nötrofil sitoplazması kaynaklı olduğu düşünüldüğünde bu sonuçlar şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda FK pozitif olan hastaların %50'sine (9/18), FK negatif olan hastaların ise %16,7'sine (8/48) kolonoskopi yapılmıştı. FK pozitif olup kolonoskopi yapılan hastaların 4'ünde (%44,4) kolit ile uyumlu bulgular saptanırken, FK negatif olan hastaların hiçbirinde kolit saptanmamıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır ( $p=0,082$ ). Klingberg ve arkadaşlarının çalışmasında FK iki kez 500 mg/kg üzeri olan 12 hastanın 8'sine (%66,7) kolonoskopi yapılmış. Bu hastaların da %62,5'inde (5/8) mikroskobik/makroskopik inflamasyon bulguları saptanmış (61).

Bizim çalışmamızda normal kolonoskopili hastaların %38,5'inde FK pozitif iken, kolit ile uyumlu bulguları olan hastaların tamamında FK pozitif saptandı. Shitrit ve arkadaşlarının yaptığı anormal histolojik bulguları öngörmede FK'nın önemini araştıran bir çalışmada hastaların %38,9'unda (28/72) kolonoskopik biyopsilerde anormal histolojik bulgular saptanmış ve bu grupta FK düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiş. FK'nın anormal kolon histolojisinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (55). Cypers ve arkadaşlarının çalışmasında mikroskobik bağırsak inflamasyonu olan grupta FK düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (171).

Çalışmamızda toplam 17 SpA hastasına kolonoskopi yapılmış ve bunların da 4'ünde (%23,5) makroskopik inflamasyon bulguları görülmüş ve biyopsi ile

desteklenmiştir. Kolonoskopileri makroskopik olarak normal olan hastalardan ise biyopsi alınmamıştır. Porzio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS'li hastaların %26'sında, PsA'lı hastaların %5'inde, undiferansiye SpA'lı hastaların ise %14'ünde kolonoskopik incelemede inflamatuvar lezyonlar gözlenmiştir. Bu hastaların daha büyük yüzdesinde ise mikroskopik inflamasyon bulguları vardı (10). SpA'lı 211 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %30'unda, 108 AS hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise hastaların % 37'sinde kolonoskopide makroskopik lezyonlar mevcuttu (6, 7). Hasçelik ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı bir çalışmada 25 AS hastasının %36'sında makroskopik lezyonlar saptanırken, tamamında mikroskopik lezyon tespit edilmiştir (174). Bir çalışmada 125 SpA hastasının tümüne kolonoskopi yapılmış ve tamamından 4-14 biyopsi alınmış. Hastaların %31'inde kolonoskopide makroskopik lezyonlar görülürken, %42,4'ünde mikroskopik düzeyde bağırsak inflamasyonu saptanmıştır (171). 15 PsA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %60'ında kolonoskopide makroskopik lezyon gözlenmiştir (11).

Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0,250$ ). SpA hastalarında yapılan bazı çalışmalarda bağırsak inflamasyonu olan ve olmayan grupta cinsiyet açısından farklılık gözlenmemiştir (7, 171). Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve çeşitli endikasyonlarla kolonoskopi yapılan 72 hastadan oluşan bir çalışmada, anormal ve normal histolojiye sahip hastalar arasında cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (55). Bazı çalışmalarda ise AS hastalarında bağırsak inflamasyonu erkek cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur (12, 174).

Çalışmamızda kolonoskopisi kolit ile uyumlu olan grubun yaş ortalaması daha düşüktü ancak bu istatistiksel farklılığa neden olmamaktaydı. Güney Kore'de AS hastaları ile yapılan retrospektif bir çalışmada kolit bulguları saptanan grupta yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (7). Literatürdeki diğer çalışmalar da bizim bulgumuzu destekler nitelikteydi (55, 171, 174).

Kolonoskopisi normal ve kolit ile uyumlu olan grubun ortalama hastalık süreleri benzerdi ( $p=0,837$ ). Bu bulgumuz literatür ile uyumluydu (7, 174).

Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama BASDAİ skoru daha yüksekti ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,574$ ). Cybers ve arkadaşlarının çalışmasında da BASDAİ skoru mikroskobik bağırsak inflamasyonu olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi (171). Hasçelik ve arkadaşlarının çalışmasında makroskopik bağırsak lezyonu olan hastalarda BASDAİ skoru istatistiksel anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,04$ ) (174). Hastalık aktivasyonunun ASDAS-CRP ile araştırıldığı bir çalışmada hastalık aktivitesi ile kolonoskopi bulguları ilişkili bulunmuştur (7). Bir başka çalışmada yüksek BASDAİ skoru, genç yaş ve kısa hastalık süresi ile subklinik mikroskopik bağırsak inflamasyonu ilişkili bulunmuştur (12).

Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup arasında anti-TNF kullanımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,603$ ). Bu sonuç Ahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler nitelikteydi (7).

Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup arasında üveit öyküsü ve HLA-B27 pozitifliği açısından fark yoktu (sırasıyla  $p=1,000$  ve  $1,000$ ). Bu bulgular literatür ile benzerdi (7, 12, 171).

Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama ESH ve CRP daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,368$  ve  $0,213$ ). Güney Kore’de 108 AS hastası ile yapılan çalışmada, kolonoskopide inflamatuvar lezyonu olan grupta ESH ve CRP istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (7). Normal ve anormal kolon histolojisine sahip 72 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grup arasında sedim açısından anlamlı fark bulunurken, CRP açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (55). 2013 yılında yapılan bir kohort çalışmasında CRP ile subklinik mikroskobik inflamasyon ilişkili bulunmamıştır (12). Hasçelik ve arkadaşlarının çalışmasında bağırsak inflamasyonu ile ESH ve CRP arasında ilişki bulunamamıştır (174). Bir başka çalışmada ise bağırsak inflamasyonlu SpA hastalarında CRP istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (171). Bu sonuç farklılığın daha ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Her iki grubun nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Literatürde aktif İBH’lı hastalarda nötrofil lenfosit oranının arttığına dair birçok

yayın (175- 179) olmasına rağmen, bizim sonuçlarımız literatürdeki bu verileri desteklemiyordu. Bu durum hasta sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir.

Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama Hb değeri diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,027$ ). Bir çalışmada anormal kolon histolojisine sahip grupta Hb daha düşüktü, ancak istatistiksel anlamlı farklılığa yok açmamıştır (55).

177 hasta ile yapılan, tüm hastalara ileokolonoskopi yapılarak multiple biyopsiler alınan bir çalışmada; 40 PsA'lı hastanın %5'inde kolonoskopi sırasında, %45'inde histopatolojik olarak bağırsak inflamasyonu görülmüştür. 23 AS'li hastanın %26'sında makroskopik, %48'inde mikroskobik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır. 21 undiferansiye SpA'lı hastanın %14'ünde makroskopik, %38'inde mikroskobik bağırsak inflamasyonu görülmüştür (10).

SpA'lı hastalarda subklinik bağırsak inflamasyonu son yıllarda ilgi çeken ve çalışmalara açık bir konudur. Kolonoskopinin invazif ve pahalı bir yöntem olması, hasta konforunu etkilemesi nedeniyle alternatif yöntemler özellikle fekal markerlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu markerlardan biri olan FK'nın etkinliğini ve duyarlılığını araştırmak amacıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Aynı zamanda bu çalışmalar hastalığın etyopatogenezine yeni katkılar sağlayabilir.

Çalışmamızın hasta sayısının nispeten az olması, kontrol grubunun olmaması, çalışmanın retrospektif olması gibi bazı sınırlamaları vardı. Bu sınırlamalar literatürdeki sonuçlarla bizim sonuçlarımızın uyumlu veya farklı olmasına neden olmuştur. Ayrıca hastalığı değerlendirmede klinik, laboratuvar, radyoloji, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, hastalığın başlangıç yaşı, sigara kullanımı gibi olumsuz alışkanlıklar, psikolojik ve mental durum, sosyoekonomik düzey, ilaç kullanımı gibi birçok durumun etkili olması çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu farklılıklarla beraber çalışmamız literatüre ek bilgiler sağlamıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 44'ü (%66,7) kadın, 22'si (%33,3) erkekti.
2. Yaşları 19-67 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $48 \pm 11,73$  yıl idi.
3. En kısa hastalık süresi 1 yıl, en uzun hastalık süresi 26 yıl olup, ortalama hastalık süresi  $5,86 \pm 4,35$  yıl idi.
4. Hastaların 41'inin (%62,1) BASDAİ skoru verisine ulaşılabildi. Bunların 14'ü remisyonda, 27'si aktif hastalığa sahipti. BASDAİ skoru 0,75-10 arasında değişmekte olup, ortanca değer 4,5 idi.
5. Çalışmaya alınan hastalar arasında 18 hasta (%27,3) anti-TNF tedavi almaktaydı.
6. Hastaların 8'inde (%12,1) üveit öyküsü vardı.
7. Kırk dokuz hastada (%74,2) HLA-B27 çalışılmış ve bunların 21'inde (%42,9) pozitif, 28'inde (%57,1) ise negatif olarak sonuçlanmıştı.
8. Hastaların ESH'si 2-82 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalaması  $17,97 \pm 16,42$  mm/saat, CRP'si 0,01-10,1 mg/dl arasında değişmekte olup ortalaması  $0,90 \pm 1,69$  mg/dl idi.
9. Çalışmaya alınan hastaların ortalama albümin değeri  $4,16 \pm 0,37$  mg/dl, ortalama lökosit sayısı  $7794 \pm 1984$ / mm<sup>3</sup>, ortalama Hb değeri  $13,08 \pm 1,83$  gr/dl idi. Ortalama nötrofil lenfosit oranı ise  $2,05 \pm 0,83$  idi .
10. Tüm hastaların 18'inde (%27,3) FK pozitif iken, 48'inde (%72,7) FK negatifti.
11. FK pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu.
12. FK pozitif olan grup ile negatif olan grubun yaş, hastalık süresi, BASDAİ skoruna bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.
13. FK pozitif ve negatif olan grup arasında anti-TNF kullanımı, üveit öyküsü, HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.
14. FK pozitif ve negatif olan grup ESH, CRP, albümin, lökosit, hemoglobin ve nötrofil lenfosit oranı açısından karşılaştırıldığında, FK pozitif olan

- grup ile negatif olan grubun ortalama ESH değerleri sırasıyla 31,57 mm/saat ve 14,65 mm/saat idi ve farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı.
15. FK pozitif ve negatif olan grubun ortalama CRP değerleri sırasıyla 0,97 mg/dl ve 0,60 mg/dl idi. FK pozitif olan grupta CRP istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti.
16. FK negatif olan grupta albümin daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi .
17. FK pozitif olan grubun ortalama lökosit değeri 7882/ mm<sup>3</sup> olup, negatif olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti.
18. FK pozitif olan grubun ortalama Hb değeri 11,8 gr/dl iken, negatif olan grubun 13,37 gr/dl idi. Ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.
19. FK pozitif olan grupta nötrofil lenfosit oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.
20. Çalışmaya alınan 66 hastanın 17'sine (%26) kolonoskopi yapılmıştı.
21. FK pozitif olan hastaların %50'sine (9/18) , FK negatif olan hastaların ise %16,7'sine (8/48) kolonoskopi yapılmıştı. FK pozitif olup kolonoskopi yapılan hastaların 4'ünde (%44,4) kolit ile uyumlu bulgular saptanırken, FK negatif olan hastaların hiçbirinde kolit saptanmamıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi.
22. Kolonoskopisi normal olan grup ile kolit ile uyumlu olan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.
23. Kolonoskopisi normal ve kolit ile uyumlu olan grubun ortalama yaş, ortalama hastalık süresi, ortalama BASDAİ skoruna bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.
24. Kolonoskopi grupları arasında anti-TNF kullanımı, üveit öyküsü, HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.
25. Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama ESH ve CRP daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.
26. Normal kolonoskopi bulguları olan grubun albümin değeri 4,07 mg/dl, kolit ile uyumlu bulguları olan grubun albümini 3,84 mg/dl idi. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.



27. Kolonoskopisi normal ve kolit ile uyumlu olan grubun ortalama l6kosit ve n6trofil lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.
28. Kolit ile uyumlu bulguları olan grubun ortalama Hb değeri diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede d6şuk bulundu.



## 7. KAYNAKLAR

1. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2nd edition 2015.
2. 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.
3. Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4): 537-49.
4. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2001; 44(12): 2728-36.
5. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. Current opinion in rheumatology. 2016;28(1):89-96.
6. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. Gastroenterology. 1989;96(2):339-44.
7. Soo Min Ahn, Yong-Gil Kim, Seung-Hyeon Bae, Doo-Ho Lim, Seokchan Hong, Sang Hyoung Park, Chang-Keun Lee, Bin Yoo, et al. Ileocolonoscopy findings in patients with ankylosing spondylitis: a single center retrospective study. Korean J Intern Med. 2017 Sep; 32(5): 916–22.
8. Cuvelier C. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. Gut 1987; 28: 394-401.
9. Schattman 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Fagerhol, M.K., I. Dale, and T. Anderson, Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology*, 1980. 24(5): p. 393-8.
15. Steinbakk, M., et al., Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *The Lancet*, 1990. 336(8718): p. 763-5.
16. Johne, B., et al., Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*, 1997. 50(3): p. 113.
17. Korndörfer, I.P., F. Brueckner, and A. Skerra, The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting  $\alpha$ -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 2007. 370(5): p. 887-98.
18. Stríž, I. and I. Trebichavský, Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*, 2004. 53: p. 245-53.
19. Foell, D., et al., S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*, 2007. 81(1): p. 28-37.
20. Michetti, F., et al., The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of neurochemistry*, 2012. 120(5): p. 644-59.
21. Hsu, K., et al., Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *AntiInflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2009. 8(4): p. 290-305.
22. Cesaro, A., et al., An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PloS one*, 2012. 7(9): p. e45478.
23. Pillay, S.N., J.R. Asplin, and F.L. Coe, Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1998. 275(2): p. F255- F261.
24. Kleinegger, C.L., D.C. Stoeckel, and Z.B. Kurago, A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001. 92(1): p. 62-7.

25. Hiratsuka, S., et al., Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature cell biology*, 2006. 8(12): p. 1369-75.
26. Sinha, P., et al., Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Immunology*, 2008. 181(7): p. 4666-75.
27. Donato, R., et al., Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*, 2013. 13(1): p. 24-57.
28. Kido, J.i., et al., Norepinephrine stimulates calprotectin expression in human monocytic cells. *Journal of periodontal research*, 2006. 41(3): p. 159-164.
29. Arai, K., et al., S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Current cancer drug targets*, 2008. 8(4): p. 243-52.
30. Pechkovsky, D., et al., Calprotectin (MRP8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2000. 29(1): p. 27-33.
31. Vogl, T., et al., MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*, 2004. 104(13): p. 4260- 8.
32. Zaia, A., et al., Subversion of antimicrobial calprotectin (S100A8/S100A9 complex) in the cytoplasm of TR146 epithelial cells after invasion by *Listeria monocytogenes*. *Mucosal immunology*, 2009. 2(1): p. 43-53.
33. Van Lent, P., et al., Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(12): p. 1750-8.
34. van Lent, P.L., et al., S100A8 causes a shift toward expression of activatory Fc $\gamma$  receptors on macrophages via toll- like receptor 4 and regulates Fc $\gamma$  receptor expression in synovium during chronic experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(11): p. 3353-64.
35. Pouliot, P., et al., Myeloid-related proteins rapidly modulate macrophage nitric oxide production during innate immune response. *The Journal of Immunology*, 2008. 181(5): p. 3595-3601.
36. Loser, K., et al., The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8<sup>+</sup> T cells. *Nature medicine*, 2010. 16(6): p. 713-7.
37. Ehlermann, P., et al., Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovascular diabetology*, 2006. 5(1): p. 6.

38. Rector, C.L. and R.C. Murphy, Determination of leukotriene A4 stabilization by S100A8/A9 proteins using mass spectrometry. *Journal of lipid research*, 2009. 50(10): p. 2064-71.
39. Seeliger, S., et al., Expression of calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 in inflammatory muscle diseases. *The American journal of pathology*, 2003. 163(3): p. 947-56.
40. Viemann, D., et al., MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and-independent cell death program. *Blood*, 2007. 109(6): p. 2453-60.
41. Farris, S.D., et al., Mechanisms of Urokinase Plasminogen Activator (uPA)-mediated Atherosclerosis ROLE OF THE uPA RECEPTOR AND S100A8/A9 PROTEINS. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. 286(25): p. 22665-77.
42. Striz, I., et al., MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Annals of transplantation*, 2000. 6(2): p. 6-9.
43. Jarešová, M., et al., Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunology letters*, 1999. 69(3): p. 355-8.
44. Burkhardt, K., et al., An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. 12(9): p. 1947-57.
45. Sander, J., et al., Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1984. 44(4): p. 357-62.
46. Németh, J., et al., S100A8 and S100A9 are novel nuclear factor kappa B target genes during malignant progression of murine and human liver carcinogenesis. *Hepatology*, 2009. 50(4): p. 1251-62.
47. Madland, T.M., et al., Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2002. 31(6): p. 351-4.
48. Fagerhol, M.K., Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *The Lancet*, 2000. 356(9244): p. 1783-4.
49. Summerton, C.B., et al., Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2002. 14(8): p. 841-5.
50. Lügering, N., et al., Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca<sup>2+</sup>-binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in Crohn's disease. *Digestion*, 1995. 56(5): p. 406-14.

51. Baldassarre. Endocrine, Metabolic and immune disorders. *Drug Targets* 2007; 7: No1.
52. Ton H. Improved Assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 2000; 292: 41-54.
53. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002;123:450–60.
54. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
55. Shitrit AB, Braverman D, Stankiewics H, et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2188-93
56. Dal Pont E. Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. *World J Gastroentero* 2009; 15(20): 2463-8.
57. 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.
58. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Suppl 2: 95-105.
59. 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.
60. Klingberg, E., et al., A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy*, 2017. 19(1): p. 21.
61. Klingberg, E., et al., Calprotectin in ankylosing spondylitis-frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2012. 47(4): p. 435-44.
62. Duran, A., et al., Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2016. 16(1): p. 71.
63. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90.
64. West S. Musculoskeletal signs and symptoms B. *Poliarticular Joint Disease*, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, J.H. Klippel, et al., Editors. 2008, Springer Science+Business Media, LLC 47-57.

65. 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.
66. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1823-8.
67. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, Van der Horst-Bruinsma, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1396-1400.
68. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004;31(9):1775-8.
69. Fallahi S, Mahmoudi M, Nicknam MH, Gharibdoost F, Farhadi E, Saei A, et al. Effect of HLA-B\*27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013;12(4):321-30.
70. Gran JT, Husby G. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis In: Hochberg M, Silman A., Smolen JS, Weinblat ME, Weisman M, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1153- 9.
71. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):265-72.
72. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. [Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years.] *Z Rheumatol* 36(9- 10):294-8.
73. MacLean IL, Iqball S, Woo P, Keat AC, Hughes RA, Kingsley GH, et al. HLA-B27 subtypes in the spondyloarthropathies. *Clin Exp Immunol* 1993;91(2):214-9.
74. Nicknam MH, Mahmoudi M, Amirzargar AA, Ganjalikhani Hakemi M, Khosravi F, Jamshidi AR, et al. Determination of HLA-B27 subtypes in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(1):19-24.
75. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45(3):169-76.
76. Gonzalez-Roces S, Alvarez M V, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLAB27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49(2):116-23.

77. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLAB27 alleles. *Tissue Antigens* 1999;53(3):237-43.
78. García F, Rognan D, Lamas JR, Marina A, López de Castro JA. An HLA-B27 polymorphism (B\*2710) that is critical for T-cell recognition has limited effects on peptide specificity. *Tissue Antigens* 1998;51(1):1-9.
79. García-Fernández S, Gonzalez S, Miña Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, LópezVazquez A, et al. New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. *Tissue Antigens* 2001;58(4):259-62.
80. Djouadi K, Nedelec B, Tamouza R, Genin E, Ramasawmy R, Charron D, et al. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms in multiplex families with spondyloarthropathies. *Cytokine* 2001;13(2):98-103.
81. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
82. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol* 2017;27(2):198-209.
83. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a “molecular ruler” mechanism. *Proc. Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(47):17107-12.
84. Choi CB, Kim TH, Jun JB, Lee HS, Shim SC, Lee B, et al. ARTS1 polymorphisms are associated with ankylosing spondylitis in Koreans. *Ann Rheum Dis* 2010;69:582-4.
85. Tsui FWL, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):733-6.
86. York IA, Chang S-C, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8–9 residues. *Nat Immunol* 2002;3(12):1177-84.
87. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao CC, Adda S, Gorman D, Petro M, et al. IL-23 Is Critical for Induction of Arthritis, Osteoclast Formation, and Maintenance of Bone Mass. *J Immunol* 2011;187(2):951-9.
88. Ciccía F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):955-65.
89. Lubrano E, De Socio A, Perrotta FM. Unmet Needs in Axial Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017.



90. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2563-74.
91. Tran TM, Hong S, Edwan JH, Colbert RA. ERAP1 reduces accumulation of aberrant and disulfide-linked forms of HLA-B27 on the cell surface. *Mol Immunol* 2016;74:10-17.
92. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(10):763-76.
93. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. *Immunity* 2004;21(4):467-476.
94. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in Spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):221.
95. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1205-10.
96. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: Pathology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. Mosby, London, 1994;3:(28)1-6
97. Reveille J. Spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* 2011:1099-1204.
98. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Jt Bone Spine* 2001;68:557-63.
99. Salonen D, Brower A. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, ed. *Rheumatology*. Philadelphia; 2003:1193-1204.
100. Kelley J, Walter L, Trowsdale J. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics* 2005; 56: 683-95.
101. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLAB27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007; 6(3): 183-9.
102. 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.
103. 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.
104. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2006; 26(4): 285- 7.

105. 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.
106. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(Özel Ek B): B44-50.
107. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(20):2443-8.
108. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3(suppl 3):iii8-18.
109. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;316(4):234- 8.
110. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:557–63.
111. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579–81
112. Khan M. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, eds. *Rheumatology*. Philadelphia, 2003:1161-81.
113. Rosenbaum, J., Chandran, V., Deodhar, A., & Clegg, D. (2012). Management of Comorbidities in Ankylosing Spondylitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(5), 364–366. doi:10.1097/maj.0b013e3182514059
114. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–42.
115. 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. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
116. May E, Dorris ML, Satumtira N, Igbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8  $\alpha$   $\beta$  T Cells Are Not Essential to the Pathogenesis of Arthritis or Colitis in HLA-B27 Transgenic Rats. *J Immunol* 2003;170(2):1099-1105.
117. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis* 1972;31(1):1-8.
118. Calin A, Fries JF. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in “healthy” w27 positive males and females. *N Engl J Med*. 1975;293:835-9.

119. van der Linden SM, Valkenburg HA, de jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241-9.
120. Braun J, Listing J, Sieper J, et al. Reply. *Arthritis Rheum.* 2005;52:4049-59.
121. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:359-67.
122. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:525-7.
123. Khan M. Ankylosing Spondylitis. In: Klippel JH, ed. *Primer on Rheumatic Diseases.* Arthritis Foundation, Atlanta, 1997:189-193.
124. Linden S, Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris E, eds. *Kelley's Text Book of Rheumatology,* 2005:1125-41.
125. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):697-735.
126. Hanly JG, Mitchell MJ, Barnes DC, MacMillan L. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1994;21(11):2088-95.
127. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998;27(6):311-320.
128. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1039-45.
129. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1520-7.
130. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19(1):51-7.
131. Unlü E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110-6.

132. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis* 1962;13:291-2.
133. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968:456-7.
134. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Cail A. et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27.
135. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000-8.
136. Sieper J, Van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65(3):543-551.
137. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.
138. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D, Leeds Spondyloarthropathy Group. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):765-7.
139. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):378.
140. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol* 2016;35(6):1415-23.
141. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Part of a Common Spectrum or Distinct Diseases? *J Rheumatol* 2013;40(12):2038-41.
142. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Jt Bone Spine* 2007;74(4):346-52.
143. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2016:1833-52.

144. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and nonbiologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2012;51(8):1388-96.
145. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2014; (11):CD004800.
146. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırmak Ü. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sülfasalazinin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar Ve Sintigrafik Çalışma. *Romatizma* 2006; 21: 5-8.
147. 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.
148. Bodur H. Romatoid Artrit Tedavisinde Metotreksat ve Leflunomid. *Romatizma* 2006; 2: 60-6.
149. 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.
150. 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.
151. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492–510.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Wei JC, Baeten D, Sieper J, Deodhar A, Bhosekar V, Martin R, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *Int J Rheum Dis* 2017;20(5):589-96.

156. Maksimowich 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.
157. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with antitumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447–51.
158. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-91.
159. 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.
160. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(7):47.
161. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
162. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2622-32.
163. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
164. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
165. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, Weisman MH, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Nov 29;14(6):R261. doi: 10.1186/ar4106.
166. İpek S. İnflamatuvar barsak hastalığında fekal kalprotektinin akut faz reaktanları ve endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonu ve hastalık şiddetine göre fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması . *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2016; 15 (1):5-10.

167. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of İzmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35: 305-9.
168. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999; 26:2622-7.
169. Bjarnason I. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1598-605.
170. Chitul, A., et al., Different effects of anti-TNF-alpha biologic drugs on the small bowel macroscopic inflammation in patients with ankylosing spondylitis. *Rom J Intern Med*, 2017. 55(1): p. 44-52.
171. Cypers, H., et al., Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016. 75(7): p. 1357-62.
172. Gucenmez OA, Kume T, Makay B, Babayigit O, Arslan N, Unsal E. Role of fecal calprotectin in the assessment of intestinal inflammation in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*. 2018 Oct;21(10):1844-8.
173. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, Sato Y, Kasuga N, Nakamura T. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2004 Sep;49(9):1438-43.
174. Hascelik G, Oz B, Olmez N, et al. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:755–8.
175. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, Ozderin YO, Beyazit Y, Kayacetin E. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491-7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.004. Epub 2012 Jul 27.
176. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursesoy S, Yurci A, Guven K, Yucesoy M. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72-6. doi: 10.1002/jcla.21564. Epub 2013 Jan 4.
177. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil to lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Apr;127(7-8):262-5. doi: 10.1007/s00508-014-0683-5. Epub 2015 Jan 10.

178. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, Gao Q, Peng YN, Lin X, Liu Q, Liu J, Zhao Q, Li J. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3526460. doi: 10.1155/2017/3526460. Epub 2017 Jul 17.
179. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, Ates I, Kalkan IH, Kilic ZMY, Yuksel M, Kayacetin E. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem.* 2018 Apr 1;37(2):155-162. doi: 10.1515/jomb-2017-0050. eCollection 2018 Apr.

