

Tıp Fakültesi

TC

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA KRONİK DİYARE VE İNTESTİNAL İNFLAMATUVAR HASTALIK İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI

Dr. İLKAY ERGENÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018

TC

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA KRONİK DİYARE VE İNTESTİNAL İNFLAMATUVAR HASTALIK İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI

Dr. İLKAY ERGENÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ÖZLEN ATUĞ

İSTANBUL 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz ……...……...iii

Özet ……..……..……iv

İngilizce Özet (Abstract)…….……vi

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini ……....viii

Şekil ve Tablolar Dizini……..ix

1. Giriş ve Amaç ……..…… 1
2. Genel Bilgiler ……..…… 3
2.1. Spondiloartropatiler ……..…… 3
2.2. Tanı ve Sınıflandırma ……..... 3
2.3. Epidemiyoloji ……..……... 7
2.4. SpA'da Gastrointestinal Tutulum ve IBH Birlikteliği……..…….. 8
2.4.1. SpA ve IBH birlikteliği …….. 8
2.4.2. SpA seyrinde intestinal inflamasyon ……..… 9
2.5. Fekal Kalprotektin ……..…… 11
2.6. Manyetik rezonans Enterografi ……..……. 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..…… 14
3.1. Hasta Seçimi……..…… 14
3.2. Veri Toplama……..…… 15
3.3. Dışkı Numunelerinin Toplanması……..……... 18
3.4. Fekal Kalprotektin Testlerinin Çalışılması……..…… 19
3.4.1. Numunelerin test için hazırlanması……..……..……. 19
3.4.2. ELİSA testinin yapılması……..……. 19
3.5. İkinci Kontrol……..……. 21
3.6. Manyetik Rezonans Enterografi Çekim Protokolü……..….. 22
3.7. İstatistiksel Analiz……..…… 24
4. BULGULAR……..……..... 25
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler……..…… 25
4.2. Fekal Kalprotektin Sonuçları…….…… 29
4.3. MR Enterografi Sonuçları…….. 34
5. TARTIŞMA……..…… 37
6. SONUÇLAR……..... 46
7. KAYNAKLAR……..…… 47

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendilerine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için ellerinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzlerini ve samimiyetlerini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdikleri değerli bilgilerden faydalanacağıma emin olduğu kıymetli danışman hocalarım Prof. Dr. Neşe İmeryüz, Prof. Dr. Özlen Atuğ ve Prof. Dr. Pamir Atagündüz'e sonsuz teşekkür ediyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof. Dr. İshak Çetin Özener ve Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli olmak üzere İç Hastalıkları ABD'deki tüm hocalarıma teşekkürü bir borç biliyor ve saygılarımı sunuyorum.

Değerli katkılarından ötürü saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Rabia Ergelen ve Prof. Dr. Goncagül Haklar'a, sevgili arkadaşım Dr. Erhan Üner'e ve araştırma yardımcısı sayın Aylin Durumer'e teşekkür ediyorum.

Bu araştırma sürecinde ve tüm uzmanlık eğitim süresi boyunca ihtiyaç duyduğum her an düşünmeden yardım elini uzatan eş kıdemim Dr. Nurdan Şentürk ile kıymetli meslektaşlarım Dr. Bülent Demirelli, Dr. Duygu Erbaş Saçar ve Dr. Atakan Topçu başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Her konuda olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde de desteğini her zaman yanımda hissettiğim aileme sevgili eşim Zeynep'e ve daha yaşamının ilk günlerinde fedakârlık yapmak zorunda kalan oğlum Kerem'e canı gönülden teşekkür ederim.

Ocak 2018 İlkay Ergenç

ÖZET

Amaç

Spondiloartropati (SpA) hastalarının %60'ında özellikle ileumu tutan intestinal inflamasyon gözlenmekte ve takiplerinde %7'sinde İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBH) gelişmektedir. MR Enterografi (MRE) tüm ince bağırsak segmentlerinin transmural değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. SpA hastalarındaki intestinal inflamasyon varlığının fekal kalprotektin ile taranması ve Non-steroidal anti İnflamatuar ilaç (NSAİİ) nedenli olmayan intestinal inflamasyonun MRE ile değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç-Yöntem

Marmara Üniversitesi Romatoloji polikliniğinden takipli 300 SpA hastası ile FKP kontrol grubu olarak; yaş, cinsiyet ve NSAİİ kullanım oranları açısından benzer 50 sağlıklı olgu ve 50 IBH çalışmaya alındı. BATH Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI), karın ağrısı ve diyare yakınmaları, NSAİİ ve TNF inhibitörü kullanımı not edildi, dışkı numuneleri istendi. Fekal kalprotektin IDK® ELISA ile ölçüldü. NSAİİ kullanırken fKAL pozitif gelenlerde NSAİİ kesildikten 2 hafta sonra test tekrar edildi. Hiç NSAİİ ilaç almayıp FKP pozitif gelenlerle NSAİİ kesildikten sonra FKP pozitifliği devam edenlerden MR Enterografi (MRE) istendi. Çekimler altı saatlik açlıktan sonra 2000 cc içme suyu içinde 670 mg laktuloz içirilerek bağırsak dilatasyonu sağlandıktan sonra üç Tesla MR görüntüleme cihazında IV gadolinyum kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde sayısal değerler için nonparametrik t testi, ANOVA ve Spearman korelasyonu, kategorik değerler için ki kare kullanıldı.

Bulgular

Davet edilen 387 hastadan 231i (45,2±10 yaşında, 117 si kadın) çalışmaya katılmaya uygun bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama 43,4±15

yaşında 27 si kadın 45 kişi, hasta kontrol grubunda 39,9±13 yaşında 18 i kadın 50 İBH vardı. SpA hastalarında karın ağrısı ve diyare sağlıklı kimselere göre daha sıktı. FKP, SpA'lı kimselerde sağlıklılara göre, NSAİİ alanlarda almayanlara göre, diyaresi olan SpA'lılarda olmayanlara göre yüksek bulundu. 45 sağlıklı olgudan 15'inde (%33,3) FKP yüksek saptandı, ikisi hariç tümü NSAİİ kullanıyordu. SpA hastalarının %45,9'unda (n=106) FKP pozitif saptandı. FKP pozitif SpA hastalarında NSAİİ kullanan ve ishali olanların sayısı negatiflere göre daha fazla idi. 61 FKP pozitif NSAİİ kullanan hastalardan 51'i NSAİİ kullanımını kesip yeniden numune verdi, 36 hastada (%76) FKP negatifleşirken 11 hastada FKP yüksekliği devam etti. BASDAI indeksi ile FKP arasında korelasyon saptanmadı (r=0,08 p=0,42). BASDAI indeksine göre aktif ve remisyondaki SpA'lıların fKAL ortalamaları sırasıyla; 78,2 ±20 ve 77,8 ± 7,02 µg/g idi (p=0,97). İlk değerlendirmede FKP pozitif olan ve NSAİİ almayan 18 hasta ile NSAİİ kesilince FKP pozitif kalan 15 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri diğer hastalar gibiydi; bu hastalardan MRE istendi. NSAİİ ilişkisiz FKP pozitif olan 33 hastanın 29'unda (%87) MRE bulgusu izlendi. MRE değişikliği izlenen tüm hastalarda ortak olan bulgular mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı ve mezenterik lenf nodu varlığı idi MRE bulgusu izlenen ve izlenmeyen hastaların FKP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı (98 vs 52 µg/g p=0,002).

Sonuç

SpA hastalarının yarısında NSAİİ kullanımından bağımsız olarak dışkıda FKP orta derecede artmış bulundu. Bu bulgunun ince bağırsaklardaki morfolojik karşılığı ilk defa MRE ile ortaya koyuldu. SpA hastalarındaki intestinal inflamasyonun mukozaya sınırlı olmadığı, serozal yüzeylerde de tutulum olduğu gösterildi. Erken dönem CH'da da görülen MRE bulgularının SpA'da izlenmesi IBH ve SpA arasında radyolojik bir benzerlik olduğunu ortaya koydu. Bu sonuçlar MRE'nin SpA hastalarındaki intestinal inflamasyonun tespitinde kullanabileceğini göstermiştir.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Background-Aim

Intestinal inflammation, especially involving ileum, is observed in half of patients with spondyloarthropathy (SpA), and it can be detected by a simple noninvasiv test fecal Calprotectin. MR Enterography (MRE), is first line radiological investigation in patients with IBD, allows transmural evaluation of all small bowel. It was planned to screen the presence of intestinal inflammation with faecal calprotectin (Fcal) in SpA patients and to evaluate the intestinal inflammation with MRE.

Materials and Methods

A total of 231 SpA patients, 50 healthy subjects and 50 inflammatory bowel disease (IBD) patients were included. Stool specimens were obtained and data on BASDAI scores, abdominal pain, diarrhea, NSAID and TNF inhibitor usage were noted. Fcal was measured by IDK® ELISA 2 weeks after the cessation of NSAID. MREs were obtained in SpA patients who had Fcal>50µg/g . Contrast enhanced MRE was performed using 3 Tesla MRI device after 6 hours of fasting.

Results

A total of 387 SpA patient invited. 231 of those invited (mean age 45.2 ± 10 years, 117 women) were eligible to participate in the study. In the control group, there were 45 healthy control subjects (27 women, mean age 43.4 ± 15 years) and 50 IBD patients (8 women, mean age 39.9 ± 13 years). Patients and control groups were similar in terms of NSAID and Anti TNF use, but abdominal pain and diarrhea were more common in SpA patients. Median Fcal of SpA patients is higher than that of healthy controls, but lower than that of IBD patients. Fcal levels were high in 15 (33.3%) of 45 healthy

cases and all but two of them were NSAID users. The Fcal test was positive in 45.9% (n = 106) of SpA patients. Frequency of abdominal pain and NSAID usage rate were higher in SpA patients with high FKP than the FKP negative cases. Fifty-one out of 61 NSAID user SpA patients were retested after stopping NSAID usage for 14 days. While Fcal remained elevated in 15 patients after NSAID withdrawal, Fcal test became negative in 36 patients (76%). There was no correlation between BASDAI index and Fcal results (r = 0,08 p = 0,42). According to the BASDAI index, mean Fcal values of the active SpA patients were similar with those of patients in remission (78.2 ± 20 and 77.8 ± 7.02 µg / g respectively, p =0.97). MRE were performed to 18 Fcal positive SpA patients who were not NSAID users and 15 NSAID user SpA patients who remained Fcal positive after NSAID withdrawal. The clinical and laboratory characteristics of these MRE performed patients were similar to those of other patients. MRE findings were detected in 29 (87%) of 33 patients. There was a statistically significant difference (98 vs 52 µg / g p = 0.002) between the FKP averages of patients with MRE findings and those without MRE findings (Signal density increase in mesenteric fat, increase in mesenteric vascularity and presence of mesenteric lymph nodes were found in the all patients with MRE findings).

Conclusions:

Half of the SpA patients had a moderate increase in FKAL in stool, independent of the use of NSAIDs. For the first time, the radiology of intestinal inflammation was assessed by MRE. It has been shown that intestinal inflammation in SpA patients is not restricted to the mucosa, and that involvement is also present on serosal surfaces. Monitoring of MRE findings in SPA, also seen in early CH, revealed a radiological similarity between IBH and SpA. These results have shown that MRE can be used to detect intestinal inflammation in SpA patients.

SİMGELER VE KISALTMALAR

SPA	: Spondiloartropati
AS	: Ankilozan Spondilit
AxSpA	: Aksiyal Spondiloartrit
Nr-AxSpA	: Non radyografik Aksiyal Spondiloartrit
pSpA	: Periferik Spondiloartrit
PsA	: Psöriyatrik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
mNY	: Modifiye New York
İBA	: İnflamatuvar Bel Ağrısı
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group
IBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
CH	: Crohn Hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
MRE	: Manyetik Rezonans Enterografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
BASDAİ	: BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FKP	: Fekal Kalprotektin
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi
CRP	: C Reaktif Protein
TRUFI	: True Fast Imaging with Steady Precession Sequence
HASTE	: Half-Fourier Axial Single-shot Fast Spin-echo
VIBE	: Volumetric Interpolated Breath-hold Examination
ORT	: Ortalama
SS	: Standart Sapma

ŞEKİL VE TABLOLAR

Sayfalar

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri…… 4
Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanısında Kullanılan Ölçütler……. 6
Tablo 3. SpA Hastaları İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri……..……. 15
Tablo 4. Enzyme Linked Immune Assay (ELISA) prosedürü…….. 20
Tablo 5. MRE Çekiminde Kullanılan Protokoller ve Parametreleri……. 23
Tablo 6. MR Enterografi ’de Değerlendirilen Bulgular……..… 24
Tablo 7. Tüm Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri……..… 27
Tablo 8. SpA Alt Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri……... 28
Tablo 9. Fekal Kalprotektin Sonuçları……..…….. 30
Tablo 10. SpA Alt Gruplarının Fekal Kalprotektin Sonuçları…… 31
Tablo 11. Fekal Kalprotektin Pozitif Hastaların MR Enterografi Bulguları…. 35
Tablo 12. MR Enterografi Bulguları ve Fekal Kalprotektin İlişkisi…….. 36

Şekil 1: ASAS aksiyal spondiloartrit sınıflandırma kriterleri……..…..… 5
Şekil 2. ASAS periferik spondiloartrit sınıflandırma kriterleri……...…… 5
Şekil 3. AS ve IBH hastalıklarının fenotipik ve genetik alt gruplarının oranı... 9
Şekil 4. SpA hastalarındaki inflamasyon tipleri…….. 10
Şekil 5. Hasta veri toplama formu……... 16
Şekil 6. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi……...…..… 17
Şekil 7. Katılımcı sayısı akış diyagramı…….…… 18
Şekil 8. İkinci değerlendirme için katılımcı sayısı akış diyagramı……..… 22
Şekil 9. Katılımcıların diyare ve karın ağrısı sıklığı…….…..… 29
Şekil 10. Fekal kalprotektin sonuçları…….…… 32
Şekil 11. FKP pozitif ve negatif SpA hastalarının klinik özellikleri…….. 33
Şekil 12. MR Enterografi görüntü örnekleri…….…….. 35

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Spondiloartropati ortak klinik, radyolojik ve genetik benzerlikler gösteren, inflamatuvar karakterde bel ağrısı ile karakterize heterojen bir romatizmal hastalık grubudur. Spondiloartrit (SpA) ya da seronegatif spondiloartropati olarak da ifade edilen bu hastalık grubu ankilozan spondilit (AS), psöriyatrik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili artrit, reaktif artit (ReA) ve sınıflanamayan SpA'yı bünyesinde barındırır [1].

Yapılan ileokolonoskopik çalışmalarda; AS başta olmak üzere SpA'nın tüm formlarında %60 oranında subklinik intestinal inflamasyonun görüldüğü çok uzun süredir bilinmektedir [2-4]. Morfolojik olarak akut (Enfeksiyöz enterokolit benzeri) ve kronik (Crohn Hastalığına benzer – erken dönemi) olarak sınıflandırılan [5] bu intestinal inflamasyonun hastalık etiyolojisinde etkili olduğuna [6], radyolojik progresyonu hızlandırdığına [7], inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimini predikte ettiğine [8] ve sakroiliak ödem ile korelasyon gösterdiğine [9] dair önemli kanıtlar mevcuttur.

SpA hastalarında intestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, hasta konforu açısından asemptomatik olgularda yapılmasının güçlüğü ve maliyeti gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemin değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan fekal kalprotektin'in de (FKP) olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

Kalprotektin myeloid seri hücrelerinin sitozolik proteinlerinin %40-60'ını teşkil eden, S100A8 ve S100A9 heterodimerlerinin birleşiminden oluşan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı, bakterisidal ve fungosidal bir protein olup; serum, vücut sıvıları ve gaitada *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) yöntemiyle kantitatif olarak tespit edilebilmektedir [10, 11]. Mukozaya polimorfonükleer hücre göçü ile doğru orantılı olarak artan FKP ise intestinal inflamasyonun güçlü bir göstergesi olup, gastroenteroloji pratiğinde

fonksiyonel ve organik hastalıkların ayrımında yüksek negatif prediktif değeri ile yaygın olarak kullanılmaktadır [12-14]. Son yıllarda yapılan çalışmalar FKP'nin SpA seyrinde izlenen intestinal inflamasyon ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve inflamasyon izlenen patoloji preparatlarının kalprotektin alt birimleri olan S100A8 ve S100A9 ile pozitif boyandığını göstermiştir [15-17].

İBH pratiğinden gelen literatür bilgisi radyolojik yöntemlerle de gastrointestinal inflamasyonun tespit edilebileceğini destekler niteliktedir. Manyetik Rezonans Enterografi (MRE) inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), özellikle Crohn Hastalığı(CH), teşhisinde, hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde, tedavi yanıtı ve remisyonun değerlendirilmesinde yüksek spesifite ve sensitivite değerleriyle güvenle kullanılmaktadır [18]. Bağırsak duvarının kalınlaşması, ödem, kontrastlanma artışı gibi bulguların yanı sıra, mezenterik değişiklikler (yağlı planlarda yoğunluk artışı, lenfadenopati ve vaskülarite artışı gibi) ile penetran ya da daraltıcı lezyonların tespitine olanak sağlamaktadır [19]. Noninvaziv tanı modalitesi olmasının yanında, kolon temizliği gerektirmemesi ve anatomik olarak tüm ince bağırsağı değerlendirme imkânı sunması ileokolonoskopiye göre avantaj sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalarda SpA hastaları gastrointestinal sistem yakınması olup olmamasına bakılmaksızın değerlendirmeye alınmış olmasına rağmen, gastrointestinal yakınması olanlar hastalarda intestinal inflamasyonun daha yüksek oranda gözükmesi dikkat çekicidir. Ancak güncel tıp literatüründe SpA hastalarında gastrointestinal sistem (GİS) yakınması sıklığı ve GİS yakınmalarının klinik önemine dair yeterli kanıt düzeyinde bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmada SpA hastalarındaki GİS yakınma sıklığının saptanması, subklinik intestinal inflamasyonun FKP ile tespit edilmesi, FKP ile saptanan intestinal inflamasyonun MRE kullanılarak radyolojik olarak değerlendirilmesi, inflamasyon varlığının GİS yakınmaları, SpA hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanları ile ilişkisinin saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler ortak klinik, radyolojik ve genetik benzerlikler gösteren, inflamatuvar karakterde bel ağrısı ile karakterize heterojen bir romatizmal hastalık grubudur. Spondiloartrit ya da seronegatif spondiloartropati olarak da ifade edilen bu hastalık grubu ankilozan spondilit (AS), psöriyatrik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili artrit, reaktif artit (ReA) ve sınıflanamayan SpA'yı bünyesinde barındırır [1]. Spondiloartropatilerin en önemli ortak klinik özelliği, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlanma yeri olan entesis bölgelerinde inflamasyonun bulunması yani entezit ya da entezopatidir. Diğer ortak klinik bulgular ise sakroiliak eklem başta olmak üzere aksiyal omurga tutulumu, asimetrik oligoartrit ve dakdilit gibi eklem tutulumunun yanı sıra üveit, psöriyazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eklem dışı tutulumlar olarak sıralanmaktadır [20]. SpA'nın önemli ortak özelliklerinden biri de genetik yatkınlıktır. Romatoid faktör ve anti nükleer antikor negatifliğinden ötürü tarihsel olarak seronegatif spondiloartropatiler olarak da isimlendirilen bu hastalık grubunda HLA-B27 gen pozitifliği, Türk toplumu için de geçerli tanısal değeri olan bir laboratuvar bulgusudur [21].

2.2 Tanı ve Sınıflandırma

SpA'nın prototipi kabul edilen AS tanısı koymak için 1984 modifiye New York Kriterleri (mNY Kriterleri) kullanılmakta (Tablo.1) ve tanı için radyografik sakroileit şartı aranmaktadır [22]. Radyografik sakroileit sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonu değil, inflamasyonun neden olduğu yapısal hasarı gösterdiğinden mNY Kriter setinde tanımlanan radyolojik bulguların ortaya çıkması yıllar alabilmektedir [23, 24]. Sakroiliak eklemde inflamasyon olan ama yapısal hasarı henüz gelişmemiş, hastalığın erken evresinde olan hastalar mNY kriterlerini karşılamadığından yıllar içerisinde tanı ve

dolayısıyla tedavide gecikme hatta yanlış tanı konulması gibi sorunlar ortaya çıkmıştır [25]. Bu gelişmeler ışığında tanısal gecikmelerin önüne geçilmesi ve erken inflamatuvar hastalığın saptanması için Amor ve European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır [26, 27].

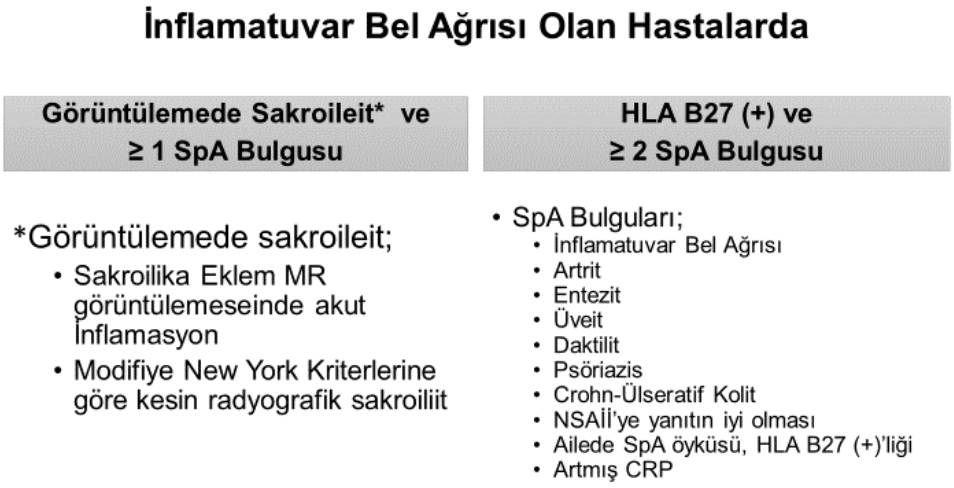
Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri.

Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroileit
2. Unilateral grade 3-4 sakroileit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri,
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Takip eden yıllarda, özellikle son iki dekadda, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemlerinin yaygın kullanımı radyolojik olarak erken hastalık dönemlerinin değerlendirilmesine ve akut sakroileit dökümente edilmesine olanak sağlamıştır [28]. MRG'ninde sınıflandırma kriterlerine dahil edilmesiyle 2009 yılında Spondiloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği (Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS) tarafından günümüzde en çok kabul gören sınıflandırma sistemi olan ASAS sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır [29]. Buna göre hastanın SpA hastaları klinik prezantasyonunu göz önünde bulundurulduğunda, baskın olarak tutulan eklem tipine göre aksiyal spondiloartrit (AxSpA) ve periferik spondiloartrit (pSpA) olarak ayrılmıştır [30]. (Tablo 2 ve Tablo 3) Yine ASAS tarafından 2010 yılında geliştirilen sınıflama ölçütleri ile birlikte AxSpA kendi

içinde radyografik AxSpA (Ankilozan Spondilit) ve non-radyografik AxSpA nr-AxSpA olarak ikiye ayrılmıştır [31].



Şekil 1: ASAS aksiyal spondiloartrit sınıflandırma kriterleri.



Şekil 2. ASAS periferik spondiloartrit sınıflandırma kriterleri.

Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanısında Kullanılan Ölçütler

Calin Kriterleri*	**Berlin Kriterleri****	**ASAS Kriterleri*****
Başlama yaşı <40	Sabah sertliği >30 dk	Başlama yaşı <40
3 aydan uzun süre	Egzersiz ile düzelme, İstirahatle düzelmeme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma	Gece ağrısı (Kalkmakla düzelme)
Sabah tutukluğu	Gezici gluteal ağrı	Egzersizle düzelme
Egzersiz ile iyileşme		İstirahatle düzelme
*4/5 kriter gerekir	**2/4 kriter gerekir	***4/5 kriter gerekir

AS klinik sınıflandırma sisteminde AxSpA içerisinde konumlandırılsa da mNY Kriterleri'nde radyolojik sakroileit şartı olması nedeniyle tek başına aksiyal baskın spondiloartropati vakalarının hepsini kapsamaktan uzaktır. Bu nedenle AS hastaları yeni sınıflandırma sisteminde radyografik AxSpA olarak tanımlanırken, aksiyal baskın klinik yakınmaları olan ancak radyolojik sakroileit gelişmemiş olan hastalar (nr-AxSpA) ise olarak yeni bir grup olarak kabul edilmişlerdir.

Bazı otörler inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olan hastalarda radyolojik olarak sakroileit gelişiminin zaman almasını göz önünde bulundurarak nr-AxSpA'yı erken dönem AS olarak kabul etmektedir [32]. Bazı otörler ise her iki grup arasındaki HLA-B27 pozitiflik oranlarının ve cinsiyet dağılımlarının farklı olmasına atıfta bulunarak farklı ama örtüşen antiteler olduğunu ifade etmektedir [33].

2.3. Epidemiyoloji

Spondiloartrit özellikle üçüncü dekadda belirgin olmak üzere genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Oldukça heterojen bir hastalık grubu olması ve son yıllarda tanı ve sınıflandırma kriterlerinin sık güncellenmesi prevalans çalışmalarını güçleştirmektedir. Tüm spondiloartrit gruplarının genel sıklığının kuzey Amerika ülkelerinde %0,4-1.3, orta Avrupa ülkelerinde %1-2, ülkemizde ise %1'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir [34-36]. Bununla birlikte SpA sıklığının toplumlardaki HLA-B27 sıklığı ile ilişkili olması hastalık prevalansında belirgin etnik ve coğrafi farklılıklar yaratmaktadır. HLA-B27 sıklığının %15-25 olduğu İskandinav ülkelerinde hastalık sıklığı artarken, Japonya gibi HLA-B27 sıklığı %1 olan uzak doğu ülkelerinde SpA son derece nadirdir [37, 38].

SpA cinsiyet dağılımı da ASAS sınıflandırma kriterleri sonrası değişiklik göstermiştir. AS ya da radyografik axSpA 'nın erkeklerde beş kata kadar daha sık görüldüğü bildirilmişken, nr-AxSpA grubu hastalarda kadın cinsiyetin iki kat baskın olması dikkat çekicidir.[39] Tüm SpA grupları bir bütün olarak ele alındığında en az iki kat erkek baskın bir cinsiyet dağılımı izlenmektedir [34].

Hastalığın en sık görülen formu olan ankilozan spondilit 'in prevelansı ise orta Avrupa ülkelerinde %0,3-%0,5 olarak tahmin edilmektedir [40]. Uzman görüşüne göre Türkiye'de mNY kriterlerine göre tanımlanmış AS prevalansı orta Avrupa'ya benzer şekilde yaklaşık %0,5'tir [21].

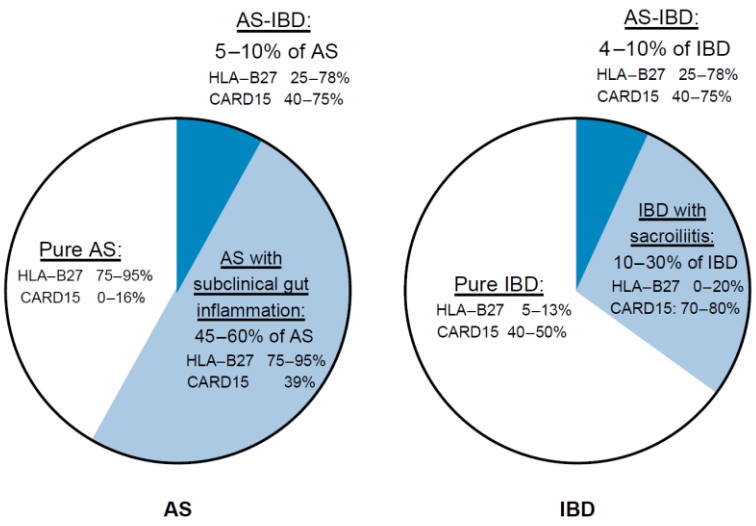
2.4. SpA'da Gastrointestinal Tutulum ve IBH Birlikteliği

2.4.1 SpA ve IBH birlikteliği

Enteropatik Artrit'in SpA'nın bir bileşeni olmasının yanı sıra bu iki heterojen kronik inflamatuvar hastalık grubunun önemli oranda birlikteliği söz konusudur. SpA seyrinde beş yıllık takipte %7-10 oranında hasta klinik olarak aşikâr IBH tanısı almaktadır [41]. Dahası kronik intestinal inflamasyonun varlığı IBH gelişme riskini iki kat arttırmaktadır [7].

Aynı şekilde IBH seyrinde hem periferik artrit hem de sakroileit gelişimi önemli bir ekstra-intestinal bulgu olarak dikkat çekmektedir. Periferik artrit %5-25 aksiyal artrit ise %3-20 oranında bildirilmektedir [42, 43]. Periferik artit hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili büyük eklemlerin daha çok tutulduğu oligoartiküler seyreden tip 1 ve daha çok küçük eklemlerin simetrik olarak tutulduğu hastalık aktivitesinden bağımsız poliartiküler seyreden tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır [44]. Aksiyal tutulum ya da SpA prevelansı seçilecek sınıflandırma kriterlerine göre değişmekle birlikte bir çalışmada Crohn seyrinde 30 yıllık kümülatif SpA insidansı %19 olarak rapor edilmiştir [45]. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise AS %9.9, asemptomatik sakroileit %13.6, SpA prevelansı ise %45 olarak rapor edilmiştir [46].

SpA ve IBH'nın genetik benzerliği de dikkat çekicidir. İzlanda genetik veri tabanı incelemesinde SpA ve İBH tanılı hastaların 1. ve 2. derece yakınlarında diğer hastalığa yakalanma çapraz risk oranlarının sırasıyla 3 ve 2,1 olduğu bildirilmiştir [47]. CARD 15 gen polimorfizminin Crohn Hastalığı'na yatkınlığı arttırdığı ve CH serilerinde bu polimorfizmin %30-46 oranında görüldüğü bilinmektedir [48, 49]. Tüm SpA popülasyonunda sağlıklı kontrollere kıyasla CARD 15 gen polimorfizm artışı izlenmemekle birlikte; kronik intestinal inflamasyon izlenen SpA hastalarında bu polimorfizm oranı sağlıklı kontrollerden belirgin yüksek CH'den ise farksızdır [50]. Aynı zamanda CH'da CARD 15 polimorfizmi varlığı sakroileit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur[51]. SpA ve IBH arasındaki genetik ilişki Şekil 3.'te gösterilmiştir.



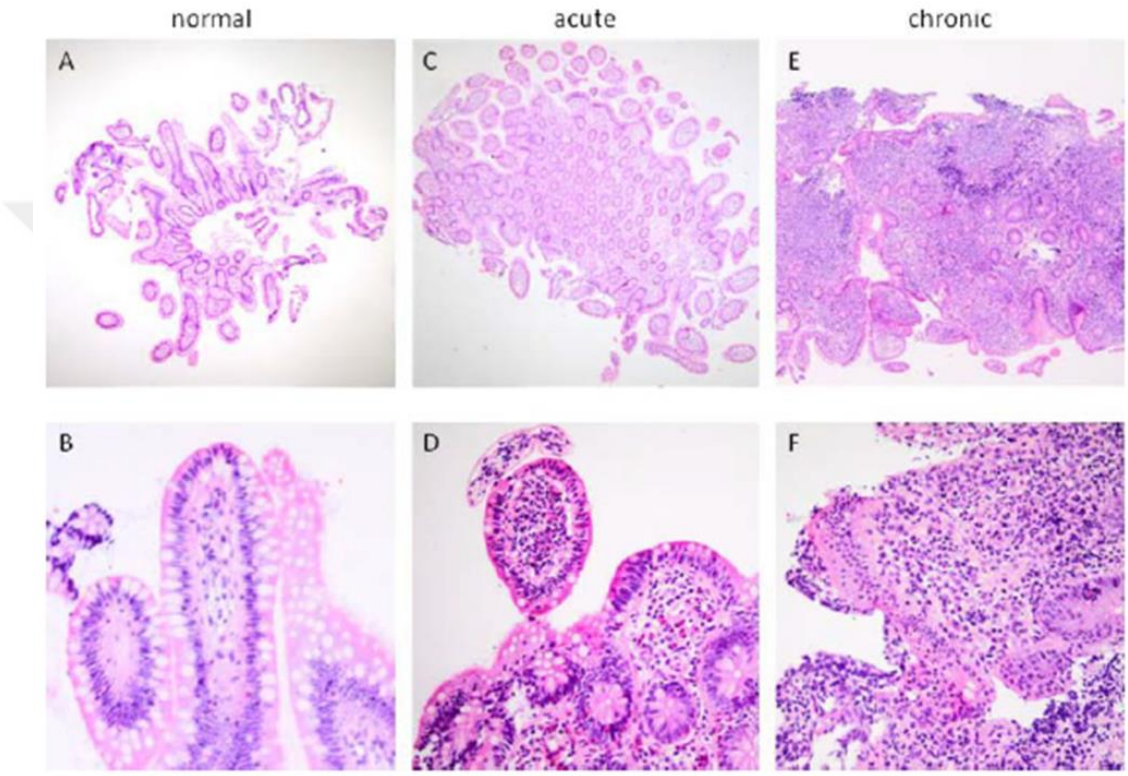
Şekil 3. Ankilozan Spondilit (AS) ve İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBH) hastalığın fenotipik ve genetik alt gruplarının oranı. (‘’Rudwaleit M, Ankylosing spondylitis and bowel disease, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Vol:20, No:3, Sayfa:454, 2005’’ isimli makaleden alıntıdır.)

2.4.2 SpA seyrinde intestinal inflamasyon

Artrit ve bağırsak hastalığı arasındaki ilişkiye dikkat çeken yazılar daha eskilere dayansa da SpA’da yüksek oranda intestinal inflamasyon görüldüğünü ilk defa seksenli yıllarda Mielants ve arkadaşları ortaya koymuştur [52, 53]. SpA’nın tüm formlarında, hastalarının yarısından fazlasında, bazı yayınlara göre üçte ikisinde, daha çok terminal ileumu tutan subklinik intestinal inflamasyon görüldüğü çok sayıda yayın ile doğrulanmıştır [2-4, 7, 8, 54, 55]. ASAS sınıflandırma kriterleri ve sakroiliak MR’ın rutin klinik pratiğe girmesiyle hastalık fenotipi değişse de, ilk tanımlandığı günden 30 yıl sonra da nr-AxSpA’yı içeren grupta da intestinal inflamasyon oranlarının değişmediği gözlenmiştir [5].

Morfolojik olarak akut ve kronik olmak üzere iki farklı inflamasyon tipi tanımlanmıştır [54]. Akut tip inflamasyon bakteriyel enterokolite benzeyen epitelin nötrofil ve eözinofil ile infiltre olduğu, kript apsesi ve hipertrofisi ve

lamina propria'da polimorf infiltrasyonu izlenen buna karşın mukozal mimarinin çok iyi korunduğu tiptir. Kronik tipte ise lamina proprianın karışık hücreler ile infiltrasyonun yanı sıra CH erken dönemine benzer kript distorsiyonu, villuslarda küntleşme ve birleşme eğilimi ile mukozal mimarinin bozukluğu dikkat çekicidir. Çoğu zaman CH'den ayrımı yapılmamaktadır [8].



Şekil 4. SpA hastalarındaki inflamasyon tipleri. (Van Praaet, Ann Rheum. Dis. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis, 72:416, 2013)

A: Normal mukozal histoloji, ince villuslar ve düz kriptler; inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir.
B: İnflamatuar hücre infiltrasyonunun olmamasını vurgulayan yüksek büyütme villus
C: Villus ve kriptlerin korunmuş mimarisi ile mukozadaki fokal aktif inflamasyon
D: İyi korunmuş epitel ile villus ve kript epiteli içerisindeki artmış granülosit miktarı
E: Kript ve villus değişiklikleriyle birlikte lamina proprianın kronik yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu
F: Lamina propria'da villus epitelinin aktif granülositik infiltrasyonu ve kronik yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu.

SpA'da mikroskobik inflamasyon varlığı sadece IBH'ya evirilmede değil aynı zamanda radyolojik progresyon için de bağımsız risk faktörüdür. Başlangıçta radyolojik sakroileiti bulunmayan SpA'lılarda mikroskobik inflamasyon varlığında AS gelişirken, mikroskobik inflamasyonu iyileşen hastalarda radyolojik progresyon izlenmemektedir [56]. Radyolojik progresyon dışında genç yaş, erkek cinsiyet ve yüksek hastalık aktivitesi mikroskobik inflamasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleridir [5].

2.5. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin myeloid seri hücrelerinin sitozolik proteinlerinin %40-60'ını teşkil eden, S100A8 ve S100A9 heterodimerlerinin birleşiminden oluşan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı, bakterisidal ve fungosidal özellikleri olan serum proteinidir. Serum, vücut sıvıları ve dışkıdan kantitatif ölçümü yapılabilmektedir. Kalprotektin, dışkıda oda sıcaklığında 1 hafta bozulmadan kalabilmekte ve Fekal Kalprotektin (FKP) miktarı ELISA yöntemi ile kantitatif olarak tayin edilebilmektedir. FKP gastrointestinal mukozaya nötrofil göçü ile orantılı olarak artar ve mukozal inflamasyonun gösterilmesinde öne çıkan belirteçlerden birisidir [10, 14]. FKP'nin barsağın inflamatuvar ve fonksiyonel hastalıklarının ayrımında yüksek negatif prediktif değerleriyle güvenle kullanılabileceği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleriyle ortaya koyulmuştur [12].

FKP'nin günlük pratikte yaygın kullanım alanı İBH'dır. IBH taramasında, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, akut alevlenme tanısında, tedavi sonrası mukozal iyileşmenin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılabileceğine dair yeterli kanıt mevcuttur [13, 57, 58]. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yanı sıra kolorektal kanserlerde, Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımında, proton pompası inhibitörü (PPİ) kullanımında, bağırsak cerrahisi sonrasında fekal kalprotektin seviyesinin yükseldiği bilinmektedir [59-61].

Güncel literatürde FKP'nin SpA hastalarında kullanımına dair önemli veriler mevcuttur. İleokolonoskopi çalışmalarına benzer şekilde FKP taramalarında da hastaların üçte ikisinde pozitiflik saptanmaktadır. Beklenildiği üzere FKP; NSAİİ kullanımı ve akut faz yüksekliğiyle pozitif, TNF inhibitörü ve metotreksat kullanımı ile ise negatif korelasyon göstermektedir. Hastalık aktivite ölçekleri ile korelasyonuna dair mevcut veriler ise çelişkilidir [17, 62, 63]. Daha şaşırtıcı olan ise tıpkı kronik intestinal inflamasyon gibi FKP yüksek pozitifliği de SpA hastalarının CH'ya gidişini öngörmektedir [17]. Bir başka çalışmada ise FKP sistematik ileokolonoskopi taramasıyla intestinal inflamasyon varlığı ile kıyaslanmış ve inflamasyon varlığı ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olmasının yanı sıra histoloji preparatlarında inflamasyon alanları FKP alt birimleri olan S100A ve S100B ile pozitif boyanmıştır [15]. Tüm bu çalışmalar SpA hastalarında; NSAİİ kullanımı faktörü ekarte edildiğinde FKP'nin intestinal inflamasyon varlığının gösterilmesinde güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

2.6. Manyetik Rezonans Enterografi

MR görüntülemesi; önceleri bağırsak hareketleri ve solunum hareketlerinin neden olduğu artefaktlar nedeniyle gastrointestinal sistem incelemeleri için tercih edilmezken son yıllarda yeni geliştirilen, T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde hızlı çekim imkânı sunan, sekanslar ile birlikte bu alanda da kullanıma girmiştir. Turbo Spin-Echo (TSE), Fast Spin-Echo (FSE), Fast Imaging with Steady-State Precession (FISP) ve (Half-Fourier Acquisition Singleshot Turbo Spin-Echo (HASTE) sekanslarının rutin kullanıma girmesi ile önce MR Enteroklizis ardından ise MR Enterografi (MRE) yaygın kullanılmaya başlanmıştır [64].

MRE oral yolla verilen bağırsak genişletici ajanlar ile ince bağırsak şişkinliği sağlanıp İntra-venöz (IV) yolla bağırsak peristaltizmi bloke ettikten sonra IV kontrast madde kullanılarak ince bağırsakların MR görüntülemesi prensibine dayanmaktadır [65]. Bu yöntemle uygun protokolde çekilmiş bir

MRE ile bağırsak duvarına ait bulgular (duvar kalınlaşması ve kontrast tutulumlu, ödem), mezenterik değişiklikler (yağlı doku yoğunluk artışı, lenf nodları, vaskülarite artışı), penetran lezyonlar, daraltıcı lezyonlar ve rejeneratif değişiklikler değerlendirilebilir [19]. FKP gibi MRE'ninde günlük pratikte en yaygın kullanım alanı CH'dır. MRE Crohn Hastalığı'nda tanı koyma, hastalık aktivitesi ve alevlenmelerin tespit edilmesi, tedaviye yanıt ve remisyon değerlendirilmesi, komplikasyon taraması, penetran ve fibrotik hastalık tespiti, ekstra-luminal bulguların değerlendirilmesi ve planlı cerrahi öncesinde yaygın olarak kullanılmaktadır [18, 66, 67]. MRE anatomik olarak iliokolonoskopi ile erişilemeyecek olan fazladan yaklaşık 7 metre bağırsak segmenti hakkında bilgi vermesi ve ekstra-luminal intestinal ve bağırsak dışı karın içi patolojileri yansıtmasıyla endoskopik incelemelere üstündür. Özellikle terminal ileumun değerlendirilmesi başta olmak üzere endoskopik incelemelerle belirgin korelasyon göstermektedir. Bu haliyle MRE; CH'da vazgeçilemez bir tamamlayıcı görüntüleme modalitesidir [68]. Ayrıca CH'da yapılan bir çalışmada cerrahi öncesinde çekilen MRE'nin çıkarılan spesmende izlenen inflamasyonu tespit edebildiği gösterilmiştir [69].

Bu bilgilerden yola çıkılarak merkezimizde SpA seyrinde beklenen IBH hastalarının tanısının koyulmasında ileokolonoskopiye ek tamamlayıcı bir yöntem olarak denenmiş ve gerek endoskopik olarak izlenen mikroskobik bulgularla gerekse histolojik olarak gösterilen kronik inflamasyon ile yüksek düzeyde korelasyon izlenmiştir [70].

Bu kanıtlar bir bütün olarak ele alındığında MRE'nin SpA grubunda gerek gizli IBH (Özellikle CH) tanısının koyulmasında gerekse intestinal inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılabileceği hipotezini güçlendirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma iki aşamalı olarak planlanmıştır. Birinci aşamada FKP ile tarama ikinci aşamada ise FKP ile inflamasyon tespit edilen hastaların MRE ile değerlendirilmesi planlandı. Çalışmanın birinci aşamasında FKP sonuçlarının doğruluğunu teyit etmek için pozitif ve negatif kontrol grupları oluşturuldu. Negatif kontrol grubu için hastanemiz onkoloji kliniğinde yatan hastaların refakatçilerinden bilinen kronik hastalığı olmayan ve yaş, cinsiyet, NSAİİ kullanım oranları açısından SpA grubu ile benzer dağılım gösteren 45 sağlıklı kontrol olgusu seçildi. Pozitif kontrol grubu olarak ise hastanemiz IBH polikliniğinden takipli 50 CH ve UK tanılı hasta dahil edildi.

3.1. Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Romatoloji Polikliniğinden takipli 18 yaşından büyük SpA tanılı hastalardan Mayıs-Eylül 2016 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve dışlama kriterlerini sağlamayan tüm olgular seçim yapılmaksızın çalışmaya davet edildi, yazılı ve sözlü onam veren tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. SpA hastaları için dışlama kriterleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunda okuma yazma bilmeyenler, bilinen kronik hastalığı olanlar, NSAİİ dışında ilaç kullananlar ve birinci derece yakınlarında SpA ya da IBH bulunanlar dışlandı. Pozitif kontrol olarak çalışmaya alınan IBH grubunda ise okuma yazma bilmeyenler dışlandı.

Tablo 3. SpA Hastaları İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Okuma-yazma bilmemek
IBH tanılı olmak
IBH açısından araştırılıyor olmak ya da yüksek klinik şüphe
Son üç ayda gastrointestinal sistem cerrahisi geçirmek
Hemoroit tanılı olmak ya da hemoroit kliniği tariflemek
Gastrointestinal sistem malignitesi tanılı olmak
Son üç ayda gastrointestinal sistem kanaması geçirmek
Aktif ya da tedavisi tamamlanmamış peptik ülser tanılı olmak

3.2. Veri Toplama

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan; gastrointestinal sistem şikâyetlerini ölçmek, ilaç öyküsünü öğrenmek ve hastalık aktivite skorunu tespit etmek için hazırlanan veri formunu doldurmaları (self report) istendi. NSAİİ kullanım miktarı 14 gün süre ile toplam alınan ilaç adedi şeklinde hesaplanarak not edildi. Veri toplama formu şekil 5'de sunulmuştur.

Hasta veri toplama formu ile karın ağrısı, diyare yakınması, ilaç kullanım öyküsü soruldu. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) formu doldurularak hastalık aktiviteleri tespit edildi. BASDAİ formu örneği Şekil 6'da sunulmuştur.

Adı, Soyadı: Tarih:...../...../.....
Tel No: Yaş: Cinsiyet:

1) Son 3 ayda karın ağrısı çektiniz mi? □ Evet □ Hayır

(Evet ise lütfen ağrı yerini, şiddetini ve sıklığını seçiniz)

● **Yeri:**



● **Şiddeti**(:İşaretleyiniz)



● **Sıklığı**(:Sayı olarak belirtiniz!

A) Sadece 1 kez oldu.
B) Her gün ..... kez olur
C) Her Hafta ..... kez olur.
D) Her ay ..... kez olur.

2)Son 3 ayda ishal şikayetiniz oldu mu? □ Evet □ Hayır

(Evet ise lütfen ishal tipini ve sıklığını seçiniz)

● **İshal tipi**



□ Sulu



□ Cıvık-Şekilsiz



□ Şekilli

● **İshal sıklığı**

A) Sadece 1 kez oldu.
B) Her gün ..... kez ishal olurum.
C) Her Hafta ..... kez ishal olurum.
D) Her ay ..... kez ishal olurum.

3) Aspirin ya da ağrı kesici ilaç kullanıyor musunuz? □ Evet □ Hayır
Evet ise lütfen ilacın adını yazınız:

Şekil 5. Hasta veri toplama formu.

Adı-Soyadı: Tanı Tarih:

BASDAI

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



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



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



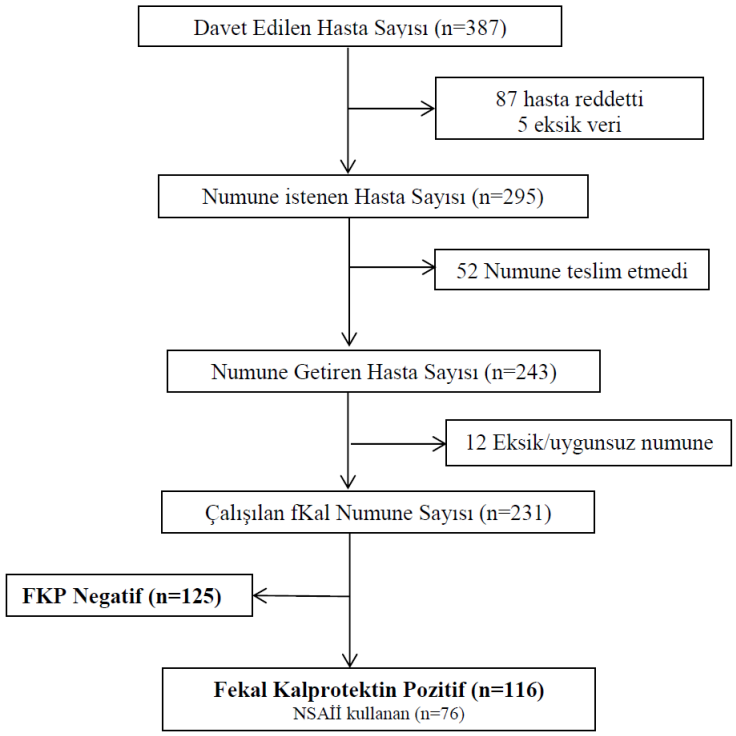
Şekil 6. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi.

(Son iki sorunun ortalaması alınarak toplam 5 sorudan elde edilen ortalama skor hesaplanır.)

Formlar teslim alınırken Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi'nden (HBYS) hastaların son 1 ay içerisinde yapılan Kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon tetkiklerinin sonuçları not edildi.

3.2. Dışkı Numunelerinin Toplanması

Formları eksiksiz dolduran hastalara özel olarak hazırlanmış 15 mg ölçülü dışkı kabı verilerek numune vermeleri istendi. Toplanan numuneler -40 C° de bekletildi. Bir ELİSA plakasını dolduracak kadar (84 adet) numune toplandığında topluca çalışıldı. Planlanan çalışma süresi boyunca toplam 387 hasta çalışmaya davet edildi. 231 hasta çalışılmaya uygun dışkı numunesi teslim etti. Katılımcı sayısı akış diyagramı şekil 7'de özetlenmiştir.



NSAİİ: Non-steroidal anti-İnflamatuar ilaç; : Fekal kalprotektin
*NSAİİ 2 hafta süre ile kesildikten sonra yeniden numune vermeleri istendi

Şekil 7. Katılımcı sayısı akış diyagramı.

3.4. Fekal Kalprotektin Testlerinin Çalışılması

Fekal kalprotektin testi *IDK® Calprotectin ELISA* (For the in vitro determination of calprotectin (MRP 8/14, S100A8/A9) in stool, Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Germany) kiti kullanılarak çalışıldı.

3.4.1. Numunelerin test için hazırlanması

Ölçülü toplama kabı ile toplanmış özel ambalajında saklanan15 mg dışkı örnekleri -40 Cº 'den çıkarılıp oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Katılımcı sayısı akış diyagramında da belirtildiği üzere dışkı miktarı uygun olmayan numuneler çalışılmadı. Öncelikle ham dışkı örneklerinin 1,25 ml ayırma tamponu (Extraction Buffer) ile karıştırılarak toplama kabından ayrılması sağlandı. İki buçuk kat seyreltilmiş dışkı örneği içeren solüsyon homojenize edilene kadar vortex cihazında çalkalandı, 10 dakika sedimentin çökmesi için bekletildi, daha sonra dilüsyon aşamasına geçildi. Dilüsyon aşamasında 40 mikrolitre (µl) supernatan solüsyon pipetlenerek 960 µl dilüsyon tamponu ile karıştırıldı. Bu işlemlerle 1:2500 oranında nihai bir dilüsyon sağlandı.

3.4.2 ELİSA testinin yapılması

Seyreltilmiş hasta numuneleri, test standart ve kontrol numuneleri anti-insan kalprotektin antikor ile kaplı ELISA mikro-kuyucuklarına pipetlendi. Tablo 4'te belirtilen işlemler sırasıyla yapılarak ELİSA testi tamamlandı.

Tablo 4. Enzyme Linked Immune Assay (ELISA) prosedürü

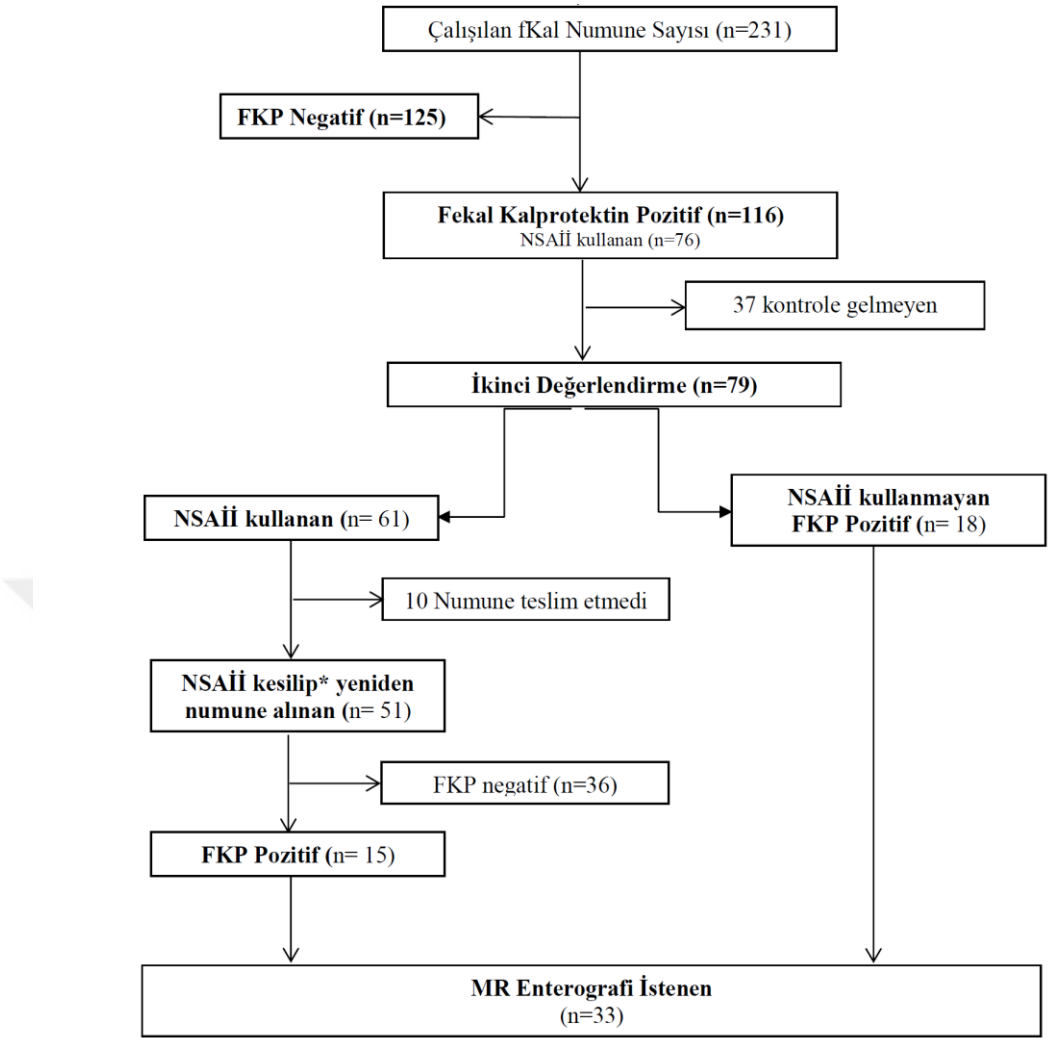
1.	İlk 12 kuyucuğa insertte belirtildiği gibi standart ve kontrol numuneleri, kalan 84 kuyucuğa ise 100 µl seyreltilmiş hasta numunesi eklenmesi.
2.	Elisa plakasının kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmesi.
3.	Mikrokuyucukların içindekilerin dökülüp, beş kez 250 µl yıkama tamponu ile yıkanması ve son yıkama adımından sonra emici kağıt kullanılarak tüm sıvının uzaklaştırılması.
4.	Her bir kuyucuğa 100 µl konjugat eklenmesi.
5.	Elisa plakasının kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmesi.
6.	Mikrokuyucukların içindekilerin dökülüp, beş kez 250 µl yıkama tamponu ile yıkanması ve son yıkama adımından sonra emici kağıt kullanılarak tüm sıvının uzaklaştırılması.
7.	Her bir kuyucuğa 100 µl substrat eklenmesi.
8.	Karanlıkta ve oda sıcaklığında 10-20 dakika inkübe edilmesi.
9.	Her bir kuyucuğa 100 µl STOP solüsyonu eklenmesi ve iyice karıştırılması.
10	ELİSA reader ile 450 nanometre ’de (nm) referans dalga boyu olarak 620 nm kullanılarak absorbans değerlerinin belirlenmesi.

ELİSA okuyucu olarak hastanemiz biyokimya laboratuvarına ait TECAN Infinite® 200 PRO ELİSA Reader kullanıldı. Elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak FKP sonuçları µg/g cinsinden elde edildi. Elli µg/g altındaki FKP sonuçları negatif olarak kabul edildi.

FKP sonuçlarının hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları ilaç kullanım öyküleri laboratuvar tetkikleri sonuçları ve hastalık aktivite indekslerine göre karşılaştırmalı analizleri yapıldıktan sonra FKP pozitif bulunan hastalar ikinci değerlendirmeye çağırıldı.

3.5. İkinci Kontrol

FKP pozitif olan 116 hasta ikinci kontrol için telefonla aranarak çağırıldı. 37 hasta kontrole gelmedi. Kontrole gelmeyi kabul eden 79 hastanın 61'i NSAİİ kullanıyordu. NSAİİ kullanıp FKP pozitif bulunan hastalardan 14 gün süre ile ilaçlarını kesip yeniden numune vermeleri istendi. 10 hasta ikinci kez numune vermeyi reddetti. İkinci kez numune veren 51 hastanın 36'sında NSAİİ kesildikten sonra FKP negatifleşirken 15'inde pozitiflik devam etti. NSAİİ kesildiği halde FKP yüksekliği sebat eden 15 hasta ile hiç NASİİ kullanmadığı halde FKP yüksek bulunan 18 hastaya gastrointestinal inflamasyonun değerlendirilmesi için klinik endikasyon dahilinde MRE çekildi. İkinci değerlendirme için katılımcı sayısı akış diyagramı Şekil 8' de özetlenmiştir.



NSAİİ: Non-steroidal anti-İnflamatuar ilaç; FKP: Fekal kalprotektin
*NSAİİ 2 hafta süre ile kesildikten sonra yeniden numune vermeleri istendi

Şekil 8. İkinci değerlendirme için katılımcı sayısı akış diyagramı.

3.6 Manyetik Rezonans Enterografi Çekim Protokolü

MRE görüntülemesi; en az 6 saat aç kalan katılımcılara 2000 cc içme suyu içerisinde 670 mg/ml 300 ml laktuloz (Duphalac®) içirilerek bağırsak dilatasyonu sağlandıktan sonra yapıldı. Bağırsak peristaltizmi intra venöz Hiyosin-N-Butilbromur (Buscopan®) ile baskılandıktan sonra 3 Tesla MR görüntüleme cihazında (MAGNETOM® MRI systems, Siemens, Erlangen, Germany) IV gadolinyum kullanılarak çekim yapıldı.

Çekim protokolü olarak önce sırasıyla T2 HASTE ve T2 TRUFİ sekansında transvers ve koronal kesitler alındı, ardından T1 FS VİBE sekansında her iki planda pre-kontrast ve post-kontrast kesitler alındı, son olarak subtraksiyon kesitleri alınarak çekim tamamlandı. Ortalama çekim süresi 8-15 dakika arasında değişmekteydi. MRE çekim protokolü parametreleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. MRE Çekiminde Kullanılan Protokoller ve Parametreleri

MRE'de protokol-Parametre	TRUFI	HASTE	VIBE
FOV	400	400	400
Slice Thickness(mm)	6.0	6.0	4.0
Slice	30	30	80
Disc Factor	20	20	20
TR	3.88	1400	3.92
TE	1.67	93	1.35
Average	1	1	1
Flip Angel	60	160	9

TRUFI: True Fast Imaging with Steady Precession Sequence;

HASTE: Half-Fourier Axial Single-shot Fast Spin-echo;

VIBE: Volumetric Interpolated Breath-hold Examination;

FoV: field of view; TR: repetition time; TE: echo time.

Tüm MR Enterografi çekimleri hastaların kliniğine ve laboratuvar değerlerine kör, enterografi konusunda deneyimli aynı radyolog tarafından, Tablo 6'da verilen değişkenler açısından değerlendirildi.

Tablo 6. MR Enterografi 'de Değerlendirilen Bulgular

1- Mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı
2- Mezenterik lenf nodu
3- Mezenterik vaskülarite artışı
4- Bağırsak duvarında kontrastlanma artışı
5- Bağırsak duvarında kalınlaşma
6- Lüminal darlık (Kısa ve uzun segment)
7- Haustrasyon kaybı
8- Lüminal dilatasyon
9- Fistül traktı
10- Polip varlığı
11- MR Enterografi'de bulgu izlenmeyen

3. 7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizeler IBM® SPSS® Statistics Version 22 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile, sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteriyor ise ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermiyor ise ortanca-sınır değer şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenler için non-parametrik T-Testi, ANOVA ve sperman korelasyon testi, kategorik değişkenler içinse ki-Kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

SpA hastalarının %50,6'sı kadındı, %54,8'i NSAİİ, %53'ü TNF inhibitörü kullanıyordu. Yaş ortalaması 45,2 ± 9,8 yıl, ortalama hastalık süresi 11,1 ± 6,3 yıl idi. TNF inhibitörü kullanan 115 hastanın 48'i (%41,7) eş zamanlı olarak NSAİİ'de kullanıyordu. TNF inhibitörü kullanan 115 hastanın 43'ü adalimumab, 24'ü infliksimab, 33'ü etanercept, 8'i golimumab ve 7'si sertolizumab kullanıyordu. Sağlıklı kontrol olguları yaş, cinsiyet ve NSAİİ kullanım oranları açısından istatistiksel olarak benzerdi. IBH kontrol grubunda hiç kimse NSAİİ kullanmıyordu; TNF inhibitörü kullananların oranı %36 (n=18) idi, yaş ve cinsiyet oranları diğer gruplar ile istatistiksel olarak benzerdi. SpA, hasta kontrol (IBH) ve sağlıklı kontrol olgularının demografik ve klinik özellikleri Tablo 7.'de özetlenmiştir.

ASAS sınıflandırma kriterlerine göre hastaların %96,9'unda (n=219) aksiyal SpA yalnızca %3,1'inde (n=7) periferik SpA vardı. Aksiyal tutulumlu hastaların %85,3'ü (n=197) radyografik (AS), %14,7'si (n=32) non-radyografik SpA (nr-axSpA) idi. AS ve nr-axSpA gruplarının yaş ortalamaları ve NSAİİ kullanım oranları benzerdi. AS hastalarının %46,0'ı nr-axSpA hastalarının ise %71,9'u kadındı (p=0,007). AS hastalarının %58,6'sı (n=102) TNF inhibitörü kullanırken nr-axSpA grubunda bu oran %20,0 (n=6) idi (p=0,000). SpA alt gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 8.'de özetlenmiştir.

SpA hastalarının %45,7'si (n=105) gastrointestinal sistem yakınması olduğunu bildirdi, %34,3'ünde diyare %27,8'inde ise karın ağrısı yakınması vardı. Epigastrik bölgede tarif edilen ağrılar karın ağrısı olarak kabul edilmedi. Anatomik lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde hastaların %60,3'ünde (n= 38) hipogastrik bölgede, %27'si (n=17) periumbilikal bölgede, %%12,7'sinde (n=7) ise hem periumbilikal hem de hipogastrik bölgede ağrı vardı. Hastaların %3,4'ü (n=2) her gün karın ağrısı olduğunu ifade ederken

%23,4'ü (n=15) haftada birden fazla, %40,6'sı (n=26) ayda birden fazla, %32,8'i (n=21) ise ayda bir veya daha az sıklıkla karın ağrısı olduğunu ifade etti. Diyare sıklığı ise %2,5 (n=2) hastada her gün, %10,1 (n=8) hastada haftada birden fazla, %44,3 (n=35) hastada ayda birden fazla, %43 (n=34) hastada ise ayda bir veya daha az idi. AS hastalarında GİS yakınma sıklığı nr-axSpA hastalarına göre anlamlı yüksekti (%47,8 vs%28,1 p= 0,038). Karın ağrısı sıklığı açısından fark izlenmezden diyare sıklığı AS grubunda anlamlı olarak yüksekti (%15,6 vs %36,6 p=0,025). GİS yakınması olan hastaların NSAİİ kullanım sıklığı olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek idi (%64,8 vs %47,2 p=0,008). Hiç NSAİİ kullanmayan SpA hastalarının %21,4'ünde (n=22) karın ağrısı yakınması vardı.

IBH hastalarının %56'sında (n=28) karın ağrısı %86'sında (n=43) diyare yakınması vardı. Sağlıklı kontrol grubunda ise sadece bir olgu karın ağrısı bir olgu ise diyare tanımlıyordu. Karın ağrısı olan sağlıklı kontrol olgusu NSAİİ kullanıyordu, ağrı sıklığını ayda bir veya daha az olarak bildirdi. Diyaresi olan sağlıklı kontrol olgusu ise NSAİİ kullanmıyordu, ishal sıklığı haftada birden daha azdı. SpA grubunda karın ağrısı ve diyare sıklığı sağlıklı kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. (p=0,000) Karın ağrısı ve diyare sıklığı Şekil 9.'da özetlenmiştir.

BASDAİ ortalaması 2,58 ± 2,16 idi. Hastalık aktivitesi için sınır değer ≥5 seçildiğinde %16'sı (n= 37), ≥4 seçildiğinde ise hastaların %26'sı (n=60) aktif dönemdeydi. AS ve nr-AxSpA gruplarının BSDAI ortalamaları ve remisyon oranların arasında fark izlenmedi. GİS yakınması olan hastaların BASDAI ortalaması olmayanlara göre anlamlı yüksekti (2,1±1,9 vs 3,0±2,3 p=0,006).

Tablo 7. Tüm Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.

	SpA (n=231)	Sağlıklı Kontrol (n=45)	IBH (n=50)	P Değeri*
Yaş (Ort. ± SS) yıl	45,2 ± 9,8	43,4 ± 14,9	39,9 ± 13,1	P=0,332
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	117/114	27/18	18/32	P=0,251
NSAİİ kullananlar (%)	%54,8	%53,3	%0	P=0,858
NSAİİ kullanım adeti**	8,8 ± 8,3	10,6 ± 8,3	0	P=0,379
TNF İnhibitörü kullananlar (%)	%53,0	%0	%36,0	
BASDAI (Ort. ± SS)	2,58 ± 2,16	—	—	
BASDAI (Aktif) (%)	(%26)	—	—	
Diyare (%)	%34,3	%2,2	%86	P=0,00§
Karın Ağrısı (%)	%27,8	%2,2	%56	P=0,00§

SpA: spondiloartropati; IBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı; NSAİİ: Non-steroidal Anti-İnflamatuar İlaç, Fcal: Fekal Kalprotektin, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, Ort. ± SS: Ortalama ve standart sapma

*Karşılaştırmalar SpA ve sağlıklı kontrol hastaları arasındadır,

§ ki-kare kullanılmıştır.

**Son 2 haftada toplam kullanılan NSAİİ ortalaması

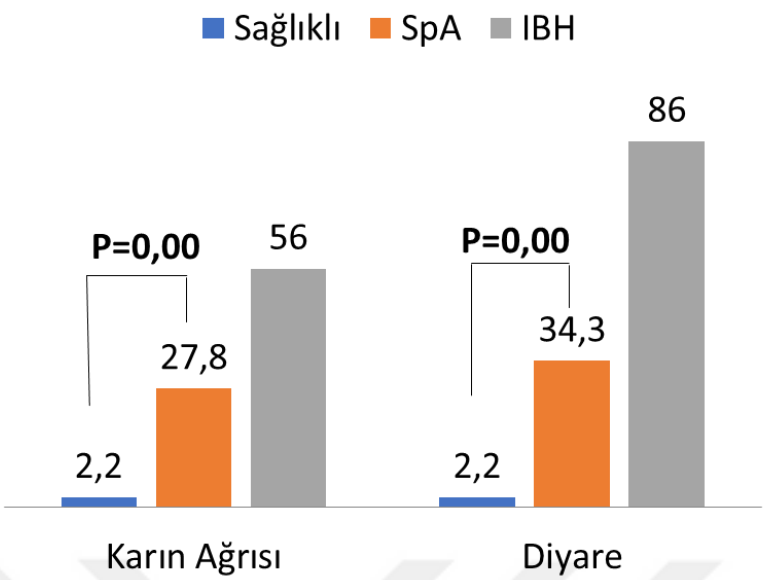
Tablo 8. SpA Alt Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.

	AS (n=187)	Nr-axSpA (n=32)	pSpA (n=7)	P değeri*
Yaş (Ort. ± SS) yıl	45,1 ± 9,6	45,5 ± 9,6	44,4 ± 11,9	0,984
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	86/101	23/32	4/3	0,007§
NSAİİ kullananlar (%)	%54,8	%59,4	%57,1	0,702
TNF İnhibitörü kullananlar (%)	%58,6	%20,0	%66,7	0,000§
BASDAI (Ort. ± SS)	2,5 ± 2,1	2,6 ± 1,9	1,9 ± 1,9	0,983
BASDAI (Aktif) (%)	%16,6	%15,6	%100	0,893
Diyare (%)	%36,6	%15,6	28,6	0,025
Karın Ağrısı (%)	%28,0	%25,0	42,9	0,832

AS: Ankilozan spondilit, nr-AxSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit, pSpA: Periferik spondiloartrit. BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi. NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç, Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.

*Karşılaştırmalar AS ve nr-axSpA grupları arasındadır,

§Ki-kare testi kullanılmıştır.



Şekil 9. Katılımcıların diyare ve karın ağrısı sıklığı. SpA grubunda karın ağrısı ve diyare sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştı (p=0,000). SpA: Spondiloartrit. IBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı.

SpA hastalarının %34,3'ü diyare %27,8'i ise karın ağrısı olduğunu bildirdi. IBH hastalarının %56'sında (n=28) karın ağrısı %86'sında (n=43) diyare yakınması vardı. SpA grubunda karın ağrısı ve diyare sıklığı sağlıklı kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (Şekil.9., p=0,000).

4.2. Fekal Kalprotektin Sonuçları

Toplam 231 hastanın FKP miktarı çalışıldı. Ortanca FKP değeri ve sınır değerleri SpA hastalarında 45,4 (0-830) µg/g, sağlıklı kontrol grubunda 34,7 (2,25-324,2) µg/g, IBH hastalarında 69,5 (0-840) µg/g idi. SpA hastalarının FKP ortalamaları sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksekti (P=0,004). NSAİİ kullanan ve kullanmayan SpA hastaları ile sağlıklı olguların ayrı ayrı değerlendirildiği alt grup analizinde NSAİİ kullanmayan grupta FKP ortalamaları arasındaki fark devam ederken (p=0,006), NSAİİ kullanan grupta SpA ve sağlıklı olguların FKP ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi. FKP sonuçları Tablo 8. ve Şekil 10.'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Fekal kalprotektin sonuçları

	SpA (n=231)	Sağlıklı Kontrol (n=45)	IBH (n=50)	P Değeri*
FKP µg/g (Ortanca-Sınır Değer)	45,4 (0-830)	34,7 (2,25-324)	69,5 (0-840)	**P=0,004**§
FKP> 50 µg/g (%)	%45,9 (n=106)	%33,3 (n=15)	%58,0 (n=29)	P=0,120
FKP> 100 µg/g (%)	%25,5 (n=59)	%11,1 (n=5)	%44,0 (n=22)	P=0,035§
FKP µg/g				
NSAİİ (+) (Medyan, Sınır Değer)	63,37 (0-830)	54,86 (2,2-324)	—	P=0,30
NSAİİ (-) (Medyan, Sınır Değer)	27,07 (0-507)	16,66 (2,3-72)		**P=0,06**§

SpA: spondiloartropati; IBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı; NSAİİ: Non-steroidal Anti-İnflamatuar İlaç, FKP: Fekal Kalprotektin, Ort. ± SEM: Ortalama ± standart errof of mean

*Karşılaştırmalar SpA ve sağlıklı kontrol hastaları arasındadır.

§Mann Whitney U testi.

FKP ortanca değeri AS hastalarında 45,4 (0-830) µg/g, nr-AxSpA hastalarında ise 49,4 (0-179) µg/g idi. AS grubunda FKP pozitif bulunan hasta oranı %45,5 (n=85), nr-AxSpA grubunda ise FKP pozitif hasta oranı %53,1 (n=17) idi. AS ve nr-AxSpA hastalarının ortanca FKP değerleri ve FKP pozitif hasta oranları arasında fark izlenmedi. SpA alt gruplarının FKP sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. SpA Alt Gruplarının Fekal Kalprotektin Sonuçları

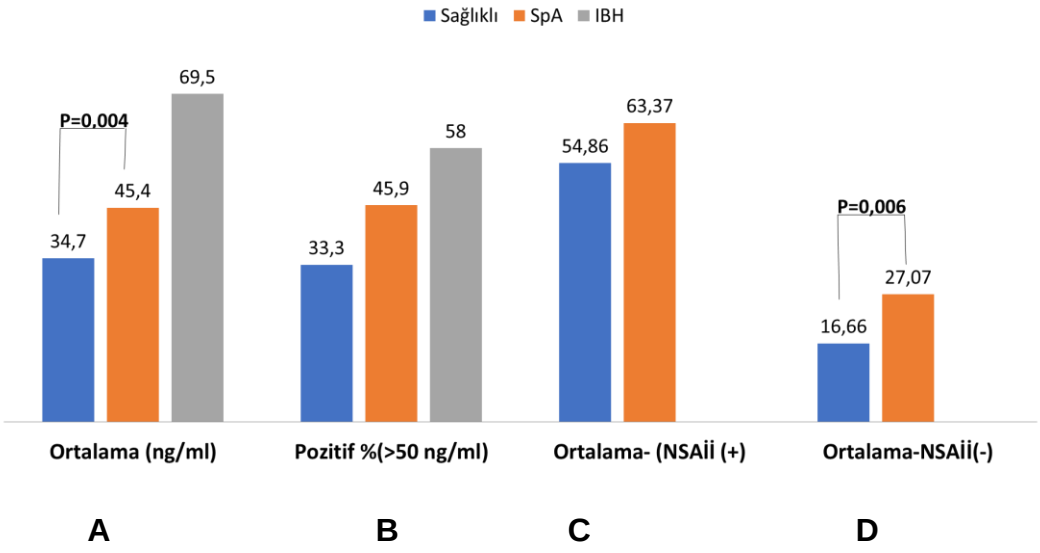
	AS (n=187)	**Nr-axSpA (n=32)**	**pSpA (n=7)**	**P değeri***
FKP µg/g (Ortanca-Sınır Değer)	45,4 0-830	49,4 0-179	12,5 0-676	0,917
FKP> 50 µg/g (%)	%45,5	53,1	42,9	0,940
FKP NSAİİ (+) (Ortanca, Sınır Değer)	64,9 0-830	62,0 8-179	42,7 0-676	0,987
NSAİİ (-) (Ortanca, Sınır Değer)	27,5 0-507	26,6 0-145	3,5 0,1-145	0,776

AS: Ankilozan spondilit, nr-AxSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit, pSpA: Periferik spondiloartrit, NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç, FKP: Fekal Kalprotektin

***** Karşılaştırmalar AS ve nr-axSpA grupları arasındadır.

SpA hastalarının FKP 45,4 µg/g (Sınır değer; 0-830), sağlıklı kontrol grubunun ortanca değeri 34,7 µg/g (Sınır değer; 2,25-324,2), IBH hastalarının FKP ortanca değeri 69,5 µg/g (Sınır değer; 0-840) idi. SpA hastalarının FKP ortalamaları sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksekti (Şekil.10.).

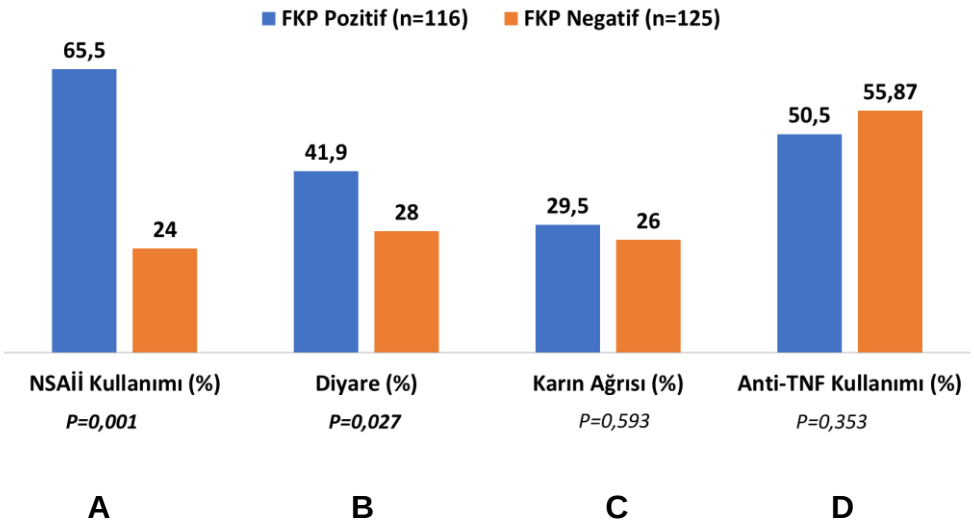
SpA hastalarının %45,9'unda (n=106) FKP pozitif idi, bu hastaların %65,5'i NSAİİ kullanıyordu. Sağlıklı kontrol grubunda FKP pozitifliği %33,3 idi ve bu hastaların ikisi hariç tamamı (%87,7) NSAİİ kullanıyordu. IBH grubunda ise FKP pozitifliği %58 (n=29) idi (Şekil.10).



Şekil 10. Fekal kalprotektin sonuçları. SpA hastalarının FKP ortalamaları sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.04)(A). SpA grubunda fekal kalprotektin değeri 50 ng/ml eşiğini geçenlerin oranı daha fazla idi (p=0,141) (B). NSAİİ alan SpA ve kontrol gruplarının kalprotektin seviyeleri benzer iken (C) NSAİİ almayan SpA grubunda kalprotektin NSAİİ almayan kontrol grubundakinden daha yüksekti (p=0.006) (D).

SpA: Spondiloartrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç.

FKP negatif SpA hastalarının %24'ü (n=30), FKP negatif sağlıklı kontrollerin %36,7'si (n=11) NSAİİ kullanıyordu. NSAİİ kullanımı ve diyare sıklığı FKP pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. FKP pozitif grupta karın ağrısı sıklığı FKP negatif gruba göre anlamlı yüksekti (%54,3 vs %38,4 p=0,016). Bu anlamlı fark tek başına diyare yakınması için de devam ederken, tek başına karın ağrısı sıklığı arasında fark izlenmedi. Ayrıca GİS yakınması olan SpA'lıların ortanca FKP değerleri de olmayanlara göre anlamlı yüksekti (59,3 vs 33,8 p=0,006). FKP pozitif ve negatif grubun klinik özellikleri Şekil 11'de özetlenmiştir.



Şekil 11. FKP pozitif ve negatif SpA hastalarının klinik özellikleri. NSAİİ kullanımı (A) ve diyare sıklığı (B) FKP pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Karın ağrısı (C) ve Anti TNF kullanımı (D) bakımından fark yoktu.

FKP: Fekal Kalprotektin, NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç.

BASDAI indeksi ile fekal kalprotektin arasında korelasyon saptanmadı (r=0,08 p=0,42). FKP ile tek tek her bir BASDAİ indeksi parametresi arasında korelasyon değerlendirildiğinde yalnızca sabah tutukluğu ile zayıf bir korelasyon izlendi (r=0,147 p=0,027). Fekal kalprotektin ortalaması BASDAI indeksine göre aktif SpA'lılarda 78,2 ±20 µg/g; remisyondaki SpA'lılarda ise 77,8 ± 7,02 µg/g idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, (p=0,97). FKP ile akut faz belirteçleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Yalnızca CRP ile FKP arasında pozitif anlamlı korelasyon izlenirken (r=0,162 p=0,027) sedimantasyon ve beyaz küre sayısı ile korelasyon izlenmedi.

NSAİİ kullanmayan SpA hastalarında karın ağrısı sıklığı %21,4; NSAİİ kullanlarda ise %33,1 saptandı (p=0,055). NSAİİ kullanan SpA hastalarında diyare sıklığı %40,9; NSAİİ kullanamayanlarda ise %26,2 idi (p=0,025). Benzer şekilde NSAİİ kullanımı ile karın ağrısı arasında korelasyon izlenmezken (r=0,150 p=0,049) NSAİİ kullanımı ile diyare arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (r= 0,154 p=0,019).

4.3. MR Enterografi Sonuçları

NSAİİ kullanımı 2 hafta boyunca kesildikten sonra FKP yüksekliği sebat eden 15 hasta ile, hiç NSAİİ kullanmadığı halde FKP değeri yüksek olan 18 hastaya endikasyon dahilinde intestinal inflamasyonun değerlendirilmesi için MR Enterografi çekilmesi önerildi. Hastaların tamamı çekimi kabul etti.

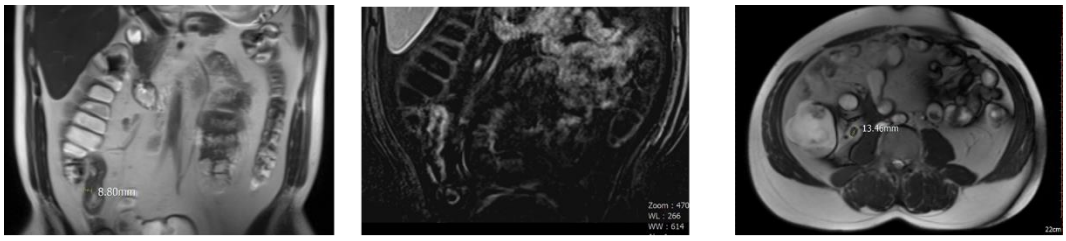
MRE çekilen 33 hastanın FKP ortalaması 133,9±24,4 µg/g (Ortalama ± Standart Hata) idi. Dört hastada MRE tamamen normaldi. MRE bulgusu olmayan bu dört hasta aynı zamanda FKP sonuçları en düşük olan hastalardı ve değerleri sırası ile 50,51, 52 ve 53 µg/g idi. MRE değişikliği izlenen tüm hastalarda ortak bulgu olarak mezenterik yağlı planlarda (MYP) yoğunluk artışı ve mezenterik lenf nodu vardı. Luminal dilatasyon, polip ve fistül traktı hiçbir hastada izlenmedi. MR Enterografi çekilen 33 hastada izlenen bulgular Tablo 11.'de özetlenmiştir.

FKP pozitifliği ile seçilen ve MRE çekilen 33 hastanın yaş ve BASDAİ ortalamaları, cinsiyet dağılımı, NSAİİ ve TNF inhibitörü kullanım oranları ve GİS yakınma sıklığı grubun geri kalanı ile benzerdi.

MRE çekilen hastaların 25'i AS, 7'si nr-AxSpA, 1'i ise pSpA tanılı idi. MRE çekilen pSpA hastası TNF inhibitörü kullanıyordu ve FKP sonucu 145,7 µg/g idi. MRE incelemesinde bağırsak duvar kalınlaşması ve kontrastlanma artışı, MYP yoğunluk artışı ve mezenterik lenf nodu vardı. MRE çekile 7 nr-AxSpA hastasından 4'ünde MRE bulgusu izlenirken 3'ünde değişiklik izlenmedi. MRE bulgusu izlenen 4 hastanın FKP ortanca değeri 69,6 µg/g (Sınır değer; 57-98), MRE incelemesinde değişiklik saptanmayan 3 hastanın FKP ortanca değeri ise 53 µg/g (Sınır değer; 52-53) idi. 25 AS hastasından yalnızca birinde MRE bulgusu izlenmedi, söz konusu hastanın FKP değeri 50,1 µg/g idi.

Tablo 11. Fekal Kalprotektin Pozitif Hastaların MR Enterografi Bulguları

MR Enterografi bulgusu (n=33)	**Görülme Sıklığı % (n)**
1- Mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı	**%87,9 (n=27)**
2- Mezenterik lenf nodu	**%87,9 (n=27)**
3- Mezenterik vaskülarite artışı	**%84,8 (n=28)**
4- Bağırsak duvarında kontrastlanma artışı	**%69,7 (n=23)**
5- Bağırsak duvarında kalınlaşma	**%54,5 (n=18)**
6- Lüminal darlık (Kısa ve uzun segment)	**%39,3 (n=13)**
7- Haustrasyon kaybı	**%36,4 (n=12)**
8- Lüminal dilatasyon	**--**
9- Fistül traktı	**--**
10- Polip varlığı	**--**
11- MR Enterografi'de bulgu izlenmeyen	**%12,1 (n=4)**



A B C

Şekil 12. MR Enterografi görüntü örnekleri.

A- Koronal T2 incelemede terminal ileumda duvar kalınlaşması

B- Subtraksiyon kesitlerinde terminal ileumda kontrastlanma artışı

C- Aksiyal kesitlerde lenfadenopati izlenmektedir.

MRE bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların FKP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (52 ±1,4 vs 145 ± 27,1 µg/g p=0,002). MRE bulguları tek tek değerlendirildiğinde mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı, mezenterik lenf nodu, mezenterik vaskülarite artışı ve duvar kontrastlanma artışı varlığı FKP ortalamaları açısından fark oluşturuyordu. Tablo 12'de MRE bulguları ile FKP ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 12. MR Enterografi Bulguları ve Fekal Kalprotektin İlişkisi.

		Fekal Kalprotektin (Medyan, sınır değer)	P değeri*
MR Enterografi bulgusu	Var (n=29)	98 (57-830)	P=0,02
	Yok (n=4)	52 (50-53)	
Mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı	Var (n=29)	98 (53-830)	P=0,02
	Yok (n=4)	52 (50-53)	
Mezenterik lenf nodu	Var (n=29)	98 (53-830)	P=0,02
	Yok (n=4)	52 (50-53)	
Mezenterik vaskülarite artışı	Var (n=28)	98 (53-830)	P=0,02
	Yok (n=5)	53 (50-63)	
Duvar kontrastlanma artışı	Var (n=23)	110 (57-830)	P=0,017
	Yok (n=10)	62 (50-139)	

* ki kare

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SpA hastalarının %45,9'unda FKP yüksek saptanmış olup, hem FKP ile yapılan çalışmalar hem de endoskopik çalışmalardaki inflamasyon oranları ile uyumludur [5, 15-17, 62, 63]. SpA seyrinde FKP yüksekliği daha önce benzer çalışmalarda gösterilmiştir [62]. Cypers ve ark yaptığı ileokolonoskopik çalışmada intestinal inflamasyon olan SpA hastalarında FKP'nin anlamlı yüksek olduğu, dahası histoloji preparatlarında inflamasyon kesitlerinin FKP alt üniteleri ile boyandığı gösterilmiştir [15]. Bu ve benzeri çalışmalardan gelen kanıtlarla SpA hastalarında olası diğer nedenler dışlandığında FKP yüksekliğinin intestinal inflamasyon varlığına işaret ettiği varsayılabilir.

Bu çalışmada FKP yüksekliği tespit edilen 51 SpA hastasının NSAİİ kullanımı 14 gün süre ile kesildikten sonra üçte ikisinin FKP değeri düşmüştür (ortalama 123, ortanca 83 µg/g). Bu düşüş oranı Klingberg ve ark çalışması ile uyumludur [17]. Üçte birinde ise NSAİİ kesilmesine rağmen FKP yüksekliği sebat etmiştir. Ayrıca yaş cinsiyet ve NSAİİ kullanım oranları açısından benzer dağılan sağlıklı kontrollere göre SpA hastalarının FKP ortalaması anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu iki bulgu SpA'da NSAİİ kullanımının ve intestinal tutulumun birbirlerinden bağımsız olarak FKP yüksekliğine sebep olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda TNF inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastaların FKP ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum TNF inhibitörü kullanan hastaların yarısının aynı zamanda NSAİİ kullanması ile açıklanabilir. Zira çalışmamızda TNF inhibitörü kullanan 115 hastanın yaklaşık yarısı aynı zamanda NSAİİ kullanıyordu., TNF inhibitörü kullanan SpA'lılar kendi içinde değerlendirildiğinde NSAİİ kullananların FKP ortalaması kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. NSAİİ ilişkili intestinal hasarda temel mekanizma, diret toksik etki ile hücre membranı ve mitokondri hasarı ve daha az oranda prostaglandin inhibisyonu ile tamir mekanizmalarının bozulmasıdır

[71, 72]. Bu nedenle TNF inhibitörlerinin SpA ilişkili intestinal inflamasyonu azaltması beklenirken NSAİİ enteropatisine etkisi beklenmez.

Bir diğer karıştırıcı faktör de TNF inhibitörü çeşitliliği idi. TNF inhibitörü grupları arasında etanercept kullanan hastaların FKP ortalamaları adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarınkinden yüksekti. Romanya'dan bildirilen bir çalışmada SpA hastalarında intestinal inflamasyon video kapsül endoskopi ile değerlendirilmiş, Etanercept kullanan grupta inflamasyon skorları adalimumab ve infliksimab kullanan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur [73]. Benzer şekilde Klingberg ve ark 2012 yaptığı fekal kalprotektin çalışmasında infliksimab ve metotreksat kullanan SpA hastalarında FKP anlamlı düşük saptanmış ancak etanercept kullanlarda fark izlenmemiştir. IBH hastalarında etanercept 'in eklem inflamasyonunu iyileştirici etkisi olduğu halde intestinal inflamasyona etkisiz hatta paradoksik olarak kötüleştirici etkisi olduğu gösterilmiştir [74, 75]. Buna karşın adalimumab ve infliksimab inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış biyolojik maddelerdir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol olgularında NSAİİ kullanan grupta FKP ortalaması kullanmayanlara göre belirgin yüksek izlenmiştir. Ayrıca FKP yüksek saptanan sağlıklı olguların hemen tamamı NSAİİ kullanmaktadır. İlaç çeşitleri arasında farklılık gösterse de tüm NSAİİ grubu ilaçların kısa süreli kullanımlarında bile enteropati yapabileceği ve NSAİİ ilişkili enteropatinin orta dereceli FKP yüksekliğine sebep olduğu çok sayıda araştırma ile doğrulanmıştır [61, 76, 77]. Maidlen ve ark yapmış olduğu bir çalışmada 14 gün içinde NSAİİ kullanımı olan sağlıklı olguların %75'inde FKP yüksekliği tespit edilmiş olup yapılan kapsül endoskopi ile yeni intestinal patolojilerin oluştuğu gösterilmiştir [78]. Bu yönüyle de kalprotektin sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmaya dahili edilen SpA hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı yaklaşık 35 olup literatür ile uyumludur [50, 79]. Ortalama takip süresi 11 yıl olduğundan ve çoğunlukla mNY kriterlerine göre tanı almış hastaların bulunduğu bir kohort olduğundan AS oranı oldukça yüksek, pSpA oranı ise

son derece düşüktür. Ancak hastaların demografik özelliklerinin inflamasyon oranlarına etkisi olduğu düşünülmemektedir. Van Praet ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada yeni sınıflandırma kriterleri ile birlikte SpA hasta profili değişse de intestinal inflamasyon oranlarının değişmediğini göstermiştir. Tüm SpA hastalarında inflamasyon oranının %46,2 olduğu çalışmada nr-AxSpA ve AS hastalarının intestinal inflamasyon oranları birbirine ve genel ortalamaya yakın çıkarken pSpA hastalarında bu oranın daha düşük olduğu rapor edilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda da AS ve nr-AxSpA hastaları arasında fark izlenmemiştir.

Çalışmamız sistematik bir şekilde gastrointestinal sistem yakınmalarının sorgulandığı ve intestinal inflamasyon ile ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hastaların yaklaşık yarısında karın ağrısı ve veya ishal yakınması olduğu görülmüştür. Ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise üçte birinde karın ağrısı ve yine üçte birinde diyare yakınması olduğu bulunmuştur. Diyare yakınması olan hastalarda FKP ortalaması olmayanlara göre anlamlı yüksekken karın ağrısı ve FKP arasında ilişki saptanmamıştır. Tanım olarak literatürde SpA hastalarının yarısında izlenen inflamasyon asemptomatik ya da subklinik olarak adlandırılsa da De Vos ve arkadaşlarının 1996 yılında SpA hastaları iliokolonoskopi ve endoskopik biyopsi ile intestinal inflamasyon varlığı açısından değerlendirdikleri çalışmada hastaların üçte birinde diyare olduğu bildirilmiştir. Dahası aynı çalışmada diyaresi olan hastalarda intestinal inflamasyon, ve diyaresi persiste edenlerde IBH gelişme oranları daha sıktı [7]. İsviçre'den bildirilen ve AS hastalarında diyet ve gastrointestinal sistem yakınmaları arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada AS hastalarının üçte birinde GİS yakınması olduğu bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde inflamatuvar bağırsak hastalığı spektrumundaki kadar ağır GİS yakınması olmasa da SpA hastalarının yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem yakınması ve üçte birinde de diyare yakınması olduğu görülmektedir. İntestinal inflamasyon ile gastrointestinal sistem yakınması varlığı ve diyare yakınması arasında ilişki varken inflamasyon ile karın ağrısı arasında ilişki bulunmamıştır. Diyare yakınması NSAİİ kullanan grupta anlamlı olarak

yüksek saptanmış olsa da hiç NSAİİ kullanmayan grupta da %27 oranında diyare bulunması GİS yakınmalarının tek başına NSAİİ kullanımına atfedilemeyeceğini ortaya koymaktadır. Aynı şekilde De Vos ve ark çalışmasında da GİS yakınması olan ve olmayan grupta NSAİİ kullanma oranlarının benzer olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda BSADAİ kullanılarak ölçülen hastalık aktivitesi skorları ile eş zamanlı ölçülen FKP arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde bu konu ile ilgili veriler tartışmalıdır. GIANT kohortunda yapılan çalışmaya göre FKP ile eş zamanlı ileokolonoskopide saptanan inflamasyon arasında ilişki vardır ancak anlık FKP seviyesi ve anlık BASDAİ skorları arasında ilişki yoktur [15]. Klingberg ve arkadaşlarının 2012 de yaptıkları çalışmada BASDAİ ile FKP arasında korelasyon izlenmezken aynı grubun 2017'de yaptıkları devam çalışmasında başlangıçta ölçülen FKP değerleri ile 5 yıllık takipte izlenen BASDAİ ve ASDAS aktivite parametreleri arasında korelasyon saptanmıştır [17, 62]. FKP, diğer sebepleri ekarte edildiğinde intestinal tutulumun indirekt göstergesidir. İleokolonoskopik değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalar intestinal tutulumun hastalık progresyonu için bir risk faktörü olduğunu gösterse de kesitsel çalışmalarda anlık değerlendirilen hastalık aktivitesi ile bağırsak inflamasyonu arasında ilişki olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Van Praet ve ark çalışmasında ileokolonoskopi bulguları ile eş zamanlı yapılan sakroiliak MR verileri karşılaştırılmış ve sakroiliak ödem ile biyopsi ile kanıtlanmış intestinal inflamasyon varlığı arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir [9]. Ancak güncel literatürde kemik iliği ödemi ile ağrı yakınması arasındaki ilişki de net değildir.

FKP yüksekliği nedeniyle MRE incelemesi yapılan 32 hastanın 29 'unda inflamasyona işaret eden bulgular izlenmiştir. Bu hastalarda izlenen duvar kalınlık artışı ve mukozal kontrastlanma artışı FKP yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde mukozal inflamasyon varlığını düşündürmektedir.

MRE incelemelerinde mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı, mezenterik LAP ve mezenterik vaskülarite artışı en sık bulgular olarak dikkat çekmektedir. MRE endoskopik görüntülerden farklı olarak tüm intestinal

alanlarda olan lezyonların anatomik lokalizasyonuna imkân sağlamaktadır. Bu bulgu endoskopik incelemede makroskobik lezyon görülmeksizin alınan biyopsilerde mikroskobik inflamasyon izlenen SpA'lı hastalarda inflamasyonun mukozaya sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca sadece mukozal yüzeyden intestinal inflamasyon taramanın yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Retrospektif bir çalışmada CH'da bile aktif hastaların %50'den fazlasında endoskopik değerlendirmenin normal olabildiği, radyolojik görüntülemenin ek bulgular sağladığı görülmüştür. Aynı çalışmada CT Enterografi ile terminal ileumda inflamasyon saptanan 23 hastanın endoskopik incelemesinde terminal ileumun normal bulunduğu, hatta bu hastaların üçte birinde mukozadan alınan biyopsilerde inflamasyon olmadığı bildirilmiştir [80].

MRE'nin iliokolonoskopi ile gösterilmiş hastalık aktivitesi ve histolojik olarak gösterilmiş inflamasyon düzeyi ile korelasyonuna dair IBH pratiğinden gelen son derece güçlü kanıtlar vardır. Rimola ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada endoskopik hastalık aktivite endeksi ile MRE bulguları arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca farklı zamanlarda farklı merkezlerden bildirilen çalışmalar histolojik inflamasyon indeksleri ile MRE de izlenen duvar kalınlaşması ve kontrastlanma artışının ve global MRE aktivite puanlarının güçlü korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır [81-83]. SpA hastaları için de benzer kanıtlar vardır. Daha önce yaptığımız bir çalışmada kronik intermittan diyare tarif eden SpA hastalarını IBH varlığı açısından MRE ve ileokolonoskopi eş zamanlı olarak değerlendirdik, kronik inflamasyonu olan 32 hastanın %70'inde MRE incelemesinde duvar kontrastlanma artışı ve luminal stenoz bulduk. On sekiz hastanın IBH tanısı aldığı bu çalışmada IBH tanısı alanların %90'ında MRE bulgusunun izlenmesi de dikkat çekmiştir [70].

FKP pozitifliği ile seçilen ve MRE çekilen 33 hastanın yaş, cinsiyet, NSAİİ ve TNF inhibitörü kullanım oranları, GİS yakınma sıklığı ve BASDAİ ortalamaları açısından grubun kalan kısmı ile benzer dağılması dikkat çekicidir. Bu hali ile MRE çekilen hastalar FKP yüksek grubun değil tüm hastaların demografik özelliklerini yansıtmaktadır. FKP sonuçlarının dağılım

genişliği (0-840) de göz önüne alındığında MRE çekilen hastalardan bulgusu olan ve olmayanların FKP değerlerinin karşılaştırılması intestinal inflamasyon varlığını öngörecek FKP sınır değerini belirlemek için fikir verebilir. MRE bulgusu olan hastaların ortanca FKP değeri 98 µg/g iken MRE bulgusu olmayanların ortanca FKP değeri 52 µg/g bulunmuştur. Cypers ve ark FKP histolojik inflamasyon ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında FKP için 85 µg/g sınır değer seçildiğinde inflamasyonu saptamada özgünlüğünün %73 hassasiyetinin ise %64 olduğu bildirilmişlerdir [15]. Bu sonuç FKP yüksekliği sonrası ileri incelemeye MRE ile devam edilebileceğini destekler, aynı zamanda SpA'da FKP için sınır değerin 50 µg/g değil daha yüksek seçilmesi gerektirdiğini düşündürür.

SpA seyrinde gözlenen intestinal inflamasyonun özellikleri ve klinik karşılığı neredeyse 40 yıldır araştırılmaktadır, bütün çalışmaların ortak ve değişmez sonucu mukozal inflamasyonun varlığıdır. Bu çalışmada erişkin SpA hastalarında ilk defa MRE kullanılarak ince bağırsaklar ve tüm karın değerlendirildi. Çalışmamızda en sık saptanan MRE bulguları olan mezenterik yağlı planlarda yoğunluk artışı, LAP varlığı ve mezenterik vaskülarite artışı SpA da görülen intestinal inflamasyonun sadece mukozaya sınırlı kalmayıp serozal yüze ve hatta mezenterik yağlı planlara da ulaşabileceğini gösteren ilk bulgu olmak bakımından büyük önem arz etmektedir. Bu pilot çalışma ile ilk defa SpA'da intestinal inflamasyonun tam kat olabileceğini, serozal yüzeyler ve hatta mezenterik bölgede inflamasyon bulgusu olduğunu ortaya koyduk. Serozal ve mezenterik yağlı planlarda görülen inflamasyonun klinik anlamı, hastalık seyri ve klinik özellikleriyle ilişkisinin prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi hastalığın patogenetik mekanizmalarının açıklanmasına ve belki de tedavi algoritmalarının değişmesine yol açabilir.

Çalışmamızda saptanan intestinal bulgular subklinik IBD ihtimalini akla getirse de başlangıçta enteropatik artrit vakalarının dışlanmış olması, çalışmanın yapıldığı kohortta daha önce düşük dereceli GİS yakınması olan SpA hastalarının IBD varlığı açısından taranmış olması, 11 yıllık ortalama takip süresi de göz önüne alındığında bu ihtimali oldukça azaltmaktadır.

Ortalama %7-10 olarak kabul edilen IBH'ya evrilme riskinin risk tabakalandırması yapıldığında yüksek riskli hastalarda %15 düşük riskli hastalarda ise %1 civarında olduğu ve genellikle ilk 5 yılda tanı aldıkları görülmüştür [7].

İntestinal inflamasyon SpA seyrinde çok önemli yer tutmaktadır. İliokolonoskopik değerlendirme en doğru bilgiyi verse de invaziv ve pahalı olması daha da önemlisi hasta konforu açısından zor tahammül edilen bir inceleme olması nedeniyle günlük pratikte kullanımı sınırlıdır. Umut vadeden FKP çalışmaları yüksek pozitif değerlerde ileri inceleme gerektiren hastaları seçmek ve negatif değerlerde inflamasyon olmayan hastaları dışlamak için son derece yararlıdır. Ancak bu hasta grubunun çoğunluğunu oluşturan orta FKP yüksek hastalar için yeterli bilgi sunmamaktadır. Bu hasta grubunun klinik araştırmalarda takibi için MRE nin yararlı olacağını düşündüren önemli kanıtlar vardır, bizim çalışmamız da bu kanıyı desteklemektedir.

Spondiloartrit hastalarının yarısından fazlasında belirgin gastrointestinal yakınma olmaksızın mikroskobik düzeyde barsak inflamasyonu olduğu çok uzun zamandır bilinmektedir [2]. Doksanlı yılların başında HLA-B27 transgenetik sıçanlarda steril şartlarda artrit ve intestinal inflamasyon gelişmediğinin ortaya koyulması ve AS hastalarının yanı sıra sağlıklı akrabalarında da intestinal permeabilitenin arttığının gösterilmesiyle intestinal inflamasyonun spondilit etiyolojisinde etkili olabileceği akla gelmiştir [6, 84]. Doksanlı yılların ikinci yarısından itibaren ise intestinal inflamasyonun eklem inflamasyonunun şiddeti, radyolojik progresyon hızı ve inflamatuvar bağırsak hastalığına evrilme konusunda risk faktörü olduğunu gösteren klinik çalışmalar bu teoriyi desteklemiştir. [7, 8, 56]. Takip eden yıllarda gerçekleştirilen genetik çalışmalar spondiloartritte gastrointestinal tutulumun önemini desteklemiştir. İntestinal inflamasyonu olan SpA'lı hastalarının yaklaşık %40'ında CH riskini arttırdığı bilinen NOD2/CARD15 gen polimorfizminin saptandığı bildirilmiştir [85]. İzlanda genetik veri tabanında yapılan bir çalışmada IBH ve SpA'lı bireylerin akrabalarında diğer hastalığa karşı artmış çapraz risk olduğu gösterilmiştir [47]. SpA seyrinde %7-10 oranında IBH gelişir, benzer şekilde IBH hastalarında %5-25 oranında aksiyal

artrit saptanır. Bu veriler birleştirildiğinde intestinal inflamasyonun spondiloartrit araştırmalarının tam merkezinde yer alacağı anlaşılır [42, 43, 56]. Çalışmaların hemen tamamında intestinal inflamasyonun ileokolonoskopi ve endoskopik biyopsi ile değerlendirilmesi, daha FKP, genetik mutasyonlar MRE gibi invaziv olmayan yöntemlere başvurulmaması intestinal inflamasyonun klinik karşılığının araştırılmasını sınırlandırmıştır. İntestinal inflamasyona dayalı takip ve tedavi algoritmaları geliştirilmemiştir.

Bu çalışmadan gelen verilere göre FKP ve MRE birlikte kullanılarak biyokimyasal ve radyolojik olarak intestinal inflamasyon olduğu kesinleşen hasta grubunda tedavi seçenekleri yeniden gözden geçirilmelidir. Özellikle SpA tedavisinin omurgasını oluşturan NSAİİ'ler, enteropati riski göz önünde bulundurulup intestinal inflamasyonu olan grupta daha dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ kullanımının sağlıklı kimselerde dahi intestinal geçirgenliği arttırdığı bilinmektedir [86]. Japonya'dan bildirilen bir çalışmada NSAİİ kullanan Romatoid artrit hastalarının %80'inde intestinal hasar oluştuğu video kapsül endoskopi ile gösterilmiştir [87]. NSAİİ ilaçların intestinal inflamasyon zemininde nelere yol açabileceği IBH hastalarının verilerine dayanarak öngörülebilir. IBH hastalarında ayda 5 adetten daha fazla NSAİD kullanımının hastalık alevlenme riskini arttırdığı gösterilmiştir [88], SpA hastalarında NSAİİ kullanımının intestinal inflamasyonu nasıl etkilediği bilinmemektedir. TNF inhibitörü seçinde de dikkatli davranmak, intestinal inflamasyon varlığını göz önünde bulundurmak gerekir. Özellikle etanercept kullanımının intestinal inflamasyonu baskılamadığına dair yeterli kanıt vardır [74, 75], bu grup hastalarda intestinal inflamasyonu baskıladığı bilinen moleküllerin kullanılması daha uygun olabilir.

ASAS 2010 rehberinde 4 hafta boyunca en az 2 tür NSAİ ilacı maksimum dozda kullanmasına rağmen aktif olan ax-SpA hastalarında ve NSAİD ve DMARD (tercihen sülfasalazin) tedavisine yanıt vermeyen pSpA hastalarında TNF inhibitörü önerilmektedir [89]. Sülfasalazin 'in ax-SpA hastalarında etkinliği ise tartışmalı görülmektedir [90]. Eklem aktivitesi göz önünde bulundurulduğunda TNF inhibitörü tedavilerine geçiş teşvik edilmekte ancak eklem aktivitesi için risk faktörü olduğu düşünülen intestinal

inflamasyon varlığı tedavi önerilerinde göz önünde bulundurulmamaktadır. Bazı yazarlar uzman görüşü olarak SpA'da intestinal inflamasyonun hastalık aktivitesi ve artrit şiddeti üzerine etkisi göz önünde bulundurarak intestinal inflamasyonun olduğu grupta NSAİİ ilaç kullanımından kaçınılmasını ya da kullanılacaksa kısa tutulmasını ayrıca TNF inhibitörü seçilecekse etanercept kullanımından kaçınılmasını önermişlerdir [91, 92]. FKP ve MRE basamaklı değerlendirme sonuçlarıyla birlikte bu gibi yaklaşımlar tartışılmalıdır. Sülfasalazin 'in FKP ve MRE bazlı algoritma ile seçilen intestinal inflamasyonun olduğu spesifik ax-SpA grubunda NSAİİ tedavisine ek olarak verilmesi de bir seçenek olarak düşünülebilir.

Araştırmamızın önemli sonuçları olsa da bu sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken kısıtlılıkları vardır. Başlıca kısıtlılıklar; FKP değeri düşük olan MRE kontrol grubunun olmaması, MRE çekilen hasta sayısının görece düşük olması, NSAİİ kullanımının 2 hafta süre ile kesilmesi, FKP için toplanan dışkı örneklerinin -40 ºC de ortalama 1 ay bekletilmesidir.

6. SONUÇLAR

İlk defa sistematik tarama ile SpA hastalarının yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem yakınması olduğu ve GİS yakınması olan hastalarda FKP daha yüksek olduğu görüldü

SpA hastalarının yarısında NSAİİ kullanımından bağımsız olarak dışkıda fKAL orta derecede artmış bulundu. Bu bulgunun ince bağırsaklardaki morfolojik karşılığı ilk defa MRE ile ortaya koyuldu. SpA hastalarındaki intestinal inflamasyonun mukozaya sınırlı olmadığı, serozal yüzeylerde de tutulum olduğu gösterildi. Erken dönem CH'da da görülen MRE bulgularının SpA'da izlenmesi IBH ve SpA arasında radyolojik bir benzerlik olduğunu ortaya koydu. Bu sonuçlar MRE'nin SpA hastalarındaki intestinal inflamasyonun tespitinde kullanabileceğini göstermiştir.

Gelecekteki çalışmalarda yeni tanı almış veya tedavi değişikliği planlanan SpA hastalarında fekal kalprotektin ve MR Enterografi birlikte kullanılarak intestinal inflamasyon taranmalı ve büyük gruplarda inflamasyon varlığının tedavi yanıtlarını öngörüp görmediği değerlendirmelidir.

.

7. KAYNAKLAR

1. Davis, J.C. and P.J. Mease. *Insights into the pathology and treatment of spondyloarthritis: from the bench to the clinic*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008. Elsevier.83-100
2. De Vos, M., et al., *Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy.* Gastroenterology, 1989. **96**(2 Pt 1): p. 339-44.
3. Mielants, H., et al., *Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study.* J Rheumatol, 1991. **18**(10): p. 1542-51.
4. Leirisalo-Repo, M., et al., *High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy.* Arthritis & Rheumatism, 1994. **37**(1): p. 23-31.
5. Van Praet, L., et al., *Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2013. **72**(3): p. 414-417.
6. Taurog, J.D., et al., *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats.* The Journal of Experimental Medicine, 1994. **180**(6): p. 2359-2364.
7. De Vos, M., et al., *Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy.* Gastroenterology, 1996. **110**(6): p. 1696-1703.
8. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects.* The Journal of Rheumatology, 1995. **22**(12): p. 2273-2278.
9. Van Praet, L., 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): p. 1186-1189.

10. Costa, F., et al., *Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation.* Dig Liver Dis, 2003. **35**(9): p. 642-7.
11. Johne, B., et al., *Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin.* Molecular Pathology, 1997. **50**(3): p. 113.
12. Henderson, P., N.H. Anderson, and D.C. Wilson, *The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.* The American Journal of Gastroenterology, 2014. **109**(5): p. 637-645.
13. Lin, J.-F., et al., *Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity.* Inflammatory Bowel Diseases, 2014. **20**(8): p. 1407-1415.
14. Summerton, C.B., et al., *Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract.* European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2002. **14**(8): p. 841-845.
15. Cypers, H., et al., *Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2016. **75**(7): p. 1357-1362.
16. Matzkies, F.G., et al., *Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study.* Arthritis Res Ther, 2012. **14**(6): p. R261.
17. 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.
18. Panes, J., et al., *Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2011. **34**(2): p. 125-145.
19. Tolan, D.J., et al., *MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease.* Radiographics, 2010. **30**(2): p. 367-384.

20. Khan, M.A., *Update on spondyloarthropathies.* Annals of Internal Medicine, 2002. **136**(12): p. 896-907.
21. Akkoç, N., et al., *Aksiyel spondiloartropatinin tanımlama, teşhis ve tedavisi: Türkiye Çalışma Grubu önerileri.* RAED Journal/RAED Dergisi, 2014. **6**(1)p: 1-7
22. Linden, S.V.D., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.* Arthritis & Rheumatology, 1984. **27**(4): p. 361-368.
23. Poddubnyy, D. and J. Sieper, *Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful?* Current Opinion in Rheumatology, 2012. **24**(4): p. 363-369.
24. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis & Rheumatology, 2005. **52**(4): p. 1000-1008.
25. Gerdan, V., et al., *Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.* The Journal of Rheumatology, 2012. **39**(10): p. 1996-1999.
26. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *Criteria of the classification of spondylarthropathies.* Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-articulaires, 1990. **57**(2): p. 85-89.
27. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.* Arthritis & Rheumatology, 1991. **34**(10): p. 1218-1227.
28. Oostveen, J.C. and M.A. van de Laar, *Magnetic resonance imaging in rheumatic disorders of the spine and sacroiliac joints.* Semin Arthritis Rheum, 2000. **30**(1): p. 52-69.
29. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2009: 777-783

30. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 770-6.
31. Rudwaleit, M., *New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis.* Current Opinion in Rheumatology, 2010. **22**(4): p. 375-380.
32. Sieper, J. and D. van der Heijde, *Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease?* Arthritis & Rheumatology, 2013. **65**(3): p. 543-551.
33. Robinson, P.C., et al., *Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2013;72:162-164.
34. Helmick, C.G., et al., *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 15-25.
35. Saraux, A., et al., *Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest.* J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2622-7.
36. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey.* J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 305-9.
37. Gran, J.T., A.S. Mellby, and G. Husby, *The Prevalence of HLA-B27 in Northern Norway.* Scandinavian Journal of Rheumatology, 1984. **13**(2): p. 173-176.
38. Hukuda, S., et al., *Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society.* J Rheumatol, 2001. **28**(3): p. 554-9.
39. Baraliakos, X. and J. Braun, *Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?* RMD open, 2015. **1**(Suppl 1): p. e000053.

40. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis.* The Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-1390.
41. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects.* J Rheumatol, 1995. **22**(12): p. 2273-8.
42. Bourikas, L.A. and K.A. Papadakis, *Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(12): p. 1915-24.
43. Bernstein, C.N., et al., *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study.* Am J Gastroenterol, 2001. **96**(4): p. 1116-22.
44. Orchard, T.R., et al., *Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2000. **118**(2): p. 274-8.
45. Shivashankar, R., et al., *Incidence of spondyloarthropathy in patients with Crohn's disease: a population-based study.* J Rheumatol, 2012. **39**(11): p. 2148-52.
46. Turkcapar, N., et al., *The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease.* Rheumatology international, 2006. **26**(7): p. 663-668.
47. Thjodleifsson, B., S. Björnsson, and I. Bjarnason, *A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a genealogic study in Iceland.* Arthritis & Rheumatism, 2007. **56**(8): p. 2633-2639.
48. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* Nature, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
49. Hugot, J.P., et al., *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.* Nature, 2001. **411**(6837): p. 599-603.
50. Mielants H, B.F., *Ankylosing Spondylitis and the Spondlyoarthropathies*. Inflammatory bowel disease spondyloarthritis:

epidemiology, clinical features, and treatment., ed. R.J. Weisman MH, van der Heijde D. 2006, Philadelphia: Mosby. P:198-202

51. Peeters, H., et al., *Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(9): p. 1131-4.
52. Haslock, I. and V. Wright, *Arthritis and intestinal disease.* J R Coll Physicians Lond, 1974. **8**(2): p. 154-62.
53. Mielants, H., et al., *Macroscopic and histological changes of the ileum HLA-B27 related diseases: therapeutic consequences.* Int J Clin Pharmacol Res, 1984. **4**(6): p. 409-14.
54. Cuvelier, C., et al., *Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis.* Gut, 1987. **28**(4): p. 394-401.
55. Hascelik, G., et al., *Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis.* Rheumatol Int, 2009. **29**(7): p. 755-8.
56. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint.* The Journal of Rheumatology, 1995. **22**(12): p. 2279-2284.
57. Mao, R., et al., *Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies.* Inflammatory Bowel Diseases, 2012. **18**(10): p. 1894-1899.
58. Van Rheenen, P.F., E. Van de Vijver, and V. Fidler, *Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis.* BMJ, 2010. **341**.
59. Meucci, G., et al., *Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study.* Digestive and Liver Disease, 2010. **42**(3): p. 191-195.
60. Poullis, A., et al., *Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. **15**(5): p. 573-4; author reply 574.
61. Tibble, J.A., et al., *High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test.* Gut, 1999. **45**(3): p. 362-6.

62. Klingberg, E., et al., *Calprotectin in ankylosing spondylitis-frequently elevated in feces, but normal in serum.* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2012. **47**(4): p. 435-444.
63. 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.
64. Gourtsoyiannis, N., et al., *MR enteroclysis protocol optimization: comparison between 3D FLASH with fat saturation after intravenous gadolinium injection and true FISP sequences.* European Radiology, 2001. **11**(6): p. 908-913.
65. Lomas, D. and M. Graves, *Small bowel MRI using water as a contrast medium.* The British Journal of Radiology, 1999. **72**(862): p. 994-997.
66. Aryan, A., et al., *The Diagnostic Role of Magnetic Resonance Enterography as a Complementary Test to Colonoscopy in Active Crohn's Disease.* Middle East Journal of Digestive Diseases, 2016. **8**(2): p. 93.
67. Fujii, T., *Current Progress of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: MR Enterography*, in *Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. 2018, Springer. p. 57-70.
68. Kaushal, P., et al., *MR Enterography of Inflammatory Bowel Disease with Endoscopic Correlation.* Radiographics, 2017. **37**(1): p. 116-131.
69. Sinha, R., et al., *Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease: comparison with surgical and pathological specimen.* Clinical Radiology, 2013. **68**(9): p. 917-927.
70. Ergenc, I., et al., *Diagnostic Value of MR Enterography As a Complementary Intervention to Colonoscopy in Axial Spondylarthritis Patients with Chronic Non-Bloody Diarrhea [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).* http://acrabstracts.org/abstract/diagnostic-value-of-mr-enterography-as-a-complementary-intervention-to-colonoscopy-in-axial-spondylarthritis-patients-with-chronic-non-bloody-diarrhea/. *Accessed January 15, 2018.* 2016: Arthr.

71. Wallace, J.L., *Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy.* World J Gastroenterol, 2013. **19**(12): p. 1861-76.
72. Scarpignato, C. and R.H. Hunt, *Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention.* Gastroenterol Clin North Am, 2010. **39**(3): p. 433-64.
73. 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.
74. Marzo-Ortega, H., et al., *Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(1): p. 74-6.
75. Sandborn, W.J., et al., *Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Gastroenterology, 2001. **121**(5): p. 1088-94.
76. Hawkey, C.J., et al., *Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(5): p. 536-44.
77. Tacheci, I., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine.* Acta Medica (Hradec Kralove), 2010. **53**(1): p. 3-11.
78. Maiden, L., et al., *A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy.* Gastroenterology, 2005. **128**(5): p. 1172-8.
79. Dougados, M. and D. Baeten, *Spondyloarthritis.* Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2127-37.
80. Samuel, S., et al., *Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(11): p. 1253-9.

81. Gucer, F.I., et al., *Evaluation of Crohn's disease activity by MR enterography: Derivation and histopathological comparison of an MR-based activity index.* Eur J Radiol, 2015. **84**(10): p. 1829-34.
82. Steward, M.J., et al., *Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index.* Eur J Radiol, 2012. **81**(9): p. 2080-8.
83. Rimola, J., et al., *Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease.* Gut, 2009. **58**(8): p. 1113-20.
84. Martinez-Gonzalez, O., et al., *Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives.* Rheumatology, 1994. **33**(7): p. 644-647.
85. Laukens, D., et al., *CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(6): p. 930-935.
86. Higuchi, K., et al., *Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury.* J Gastroenterol, 2009. **44**(9): p. 879-88.
87. Sugimori, S., et al., *Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of anti-rheumatoid arthritis drugs.* Digestion, 2008. **78**(4): p. 208-13.
88. Long, M.D., et al., *Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease.* J Clin Gastroenterol, 2016. **50**(2): p. 152-6.
89. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2011. **70**(6): p. 905-908.
90. Kılıç, L. and Ş.A. Bilgen, *Spondiloartritlerin Konvansiyonel Tedavileri.* Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2015. **8**(1): p. 56-61.

91. Varkas, G., et al., *Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Comorbidity and treatment implications.* Z Rheumatol, 2013. **72**(6): p. 524-9.
92. Rudwaleit, M. and D. Baeten, *Ankylosing spondylitis and bowel disease.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2006. **20**(3): p. 451-471.