



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA
İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TARAMA ANKETİNİN
VALİDASYONU, ANKETİN UYGULANMASI VE BAĞIRSAK
TUTULUM SIKLIĞI

DR. MERYEM ÖZOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA
İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TARAMA ANKETİNİN
VALİDASYONU, ANKETİN UYGULANMASI VE BAĞIRSAK
TUTULUM SIKLIĞI**

DR. MERYEM ÖZOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYTEN YAZICI

**İÇ HASTALIKLARI A.B.D. BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN
HÜLAGÜ**

KOÜ GOKAEK 2021/20.13

2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
TEŞEKKÜR	6
KISALTMALAR	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
TABLolar DİZİNİ	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER	11
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Etiyopatogenez ve Genetik.....	13
2.2.4. Klinik Özellikler.....	15
2.2.5. Fizik Muayene Bulguları.....	17
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	19
2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.2.8. Tanı ve Sınıflama Kriterleri	22
2.2.9. Tedavi.....	24
2.3. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI	26
2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI	30
2.4.1. Ankilozan Spondilit ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Arasındaki Epidemiyolojik İlişki	30
2.4.2. Ankilozan Spondilitte Klinik Olarak Sessiz İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	31
2.4.3. Fekal Kalprotektin.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. HASTA SEÇİMİ	34

3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME.....	35
3.3. UYGULANAN ANKETLER VE VALİDASYON ÇALIŞMASI	35
3.4. FEKAL KALPROTEKTİN.....	38
3.4.1. Dışkı Örneklerin Hazırlanması.....	39
3.4.2. Kalprotekrin Mikro ELİSA Testi	40
3.5. ETİK BİLGİ.....	40
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT.....	58
9. KAYNAKÇA.....	60



Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2874 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her zaman yardımcı olan, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, tecrübe ve bilgi birikimiyle destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ayten YAZICI'ya,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde, bizlere eğitim ve çalışma koşullarımız anlamında en iyiyi sağlamak için çalışan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana destek olan Dr. Aylin BEKİROĞLU ve Dr. Cenk ERDOĞAN başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Sevgili arkadaşlarım Dr. Fatma Feyza Nur KESKİN PERK ve Dr. Hasine DALKILIÇ'a,

Tüm öğrenim hayatımda bilgimi, tecrübemi veya motivasyonumu artırarak yaşamıma katkı sağlamış olan sevgili öğretmenim Cuma AK ve ismini sayamadığım tüm öğretmenlerime,

Beni büyük bir emek ve fedakârlıkla yetiştiren annem Fındık ÖZOĞLU ve babam Süleyman ÖZOĞLU'na, varlıklarıyla desteklerini hep hissettiğim kardeşlerim Mustafa ÖZOĞLU, Merve KAYA, Elif ÖZOĞLU, Taner ÖZOĞLU ve tüm aileme,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

KISALTMALAR

ACR: Ameerikan Romatoloji Derneği-American College of Rheumatology

AS: Ankilozan Spondilit

AxSpA: Aksiyal Spondiloartrit

ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği -The Assesment of Spondyloarthritis International Society

bDMARD: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Ajanlar

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi -Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi -Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Spinal Mobilite Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi -Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

CH: Crohn Hastalığı

CRP: C-Reaktif Protein

csDMARD: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DISQ: Dudley İnflamatuar Bağırsak Semptom Anketi -Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire

EİB: Ekstraintestinal Belirtiler

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Gİ: Gastrointestinal

HLA: İnsan Lökosit Antijeni-Human Leukocyte Antigen

IL-17: İnterlökin-17

IL-23: İnterlökin-23

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

NSAİİ: Non-Streoidal Antiinflammatuar İlaçlar

PsA: Psöriatrik Artrit

ReA: Reaktif Artrit

SF-36: 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi-Short Form 36

SpA: Spondiloartrit

ÜK: Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Farklı SpA formları arasındaki örtüşme spektrumu	12
Şekil 2. Spondiloartritler	12
Şekil 3. SpA kriterlerinin zaman içindeki modifikasyonu.....	22



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnflamatuar bel ağrısı Rudwaleit kriterleri.....	15
Tablo 2. İnflamatuar bel ağrısı Calin kriterleri.....	16
Tablo 3. İnflamatuar bel ağrısı ASAS kriterleri.....	16
Tablo 4. Sakroiliitin New York kriterlerine göre radyografik sınıflandırılması	20
Tablo 5. Modifiye New York Kriterleri.	23
Tablo 6. AxSpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (2009)	23
Tablo 7. DISQ.....	36
Tablo 8. BASDAI	38
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri.....	42
Tablo 10. Hastaların SpA ilişkili klinik ve görüntüleme bulguları	43
Tablo 11. Hastaların İBH ilişkili olabilecek klinik bulguları.....	44
Tablo 12. Hastaların anket esnasındaki laboratuvar bulguları	45
Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaçlar	46
Tablo 14. DİSQ, BASDAİ ve BASFİ ile SF-36 anketlerinin korelasyonu....	47
Tablo 15. İBH ilişkili olabilecek parametrelerde ile BASDAI, DISQ, ESH ve CRP karşılaştırması	48
Tablo 16. Aktif olan (BASDAİ <4) ve olmayan (BASDAİ ≥ 4) aksiyel spondilit hastalarında DISQ değerleri.....	48
Tablo 17. DISQ skorunda yükseklik olup olmamasına göre kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 18. Aktif olan (BASDAİ <4) ve olmayan (BASDAİ ≥ 4) aksiyel spondilit hastalarında kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 19. Fekal kalprotektin düzeylerine göre ayrılan gruplarda ESH ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartritler (SpA), omurgayı (Aksiyal SpA-AxSpA) ve/veya periferik eklemleri (Periferik SpA) etkileyebilen birçok inflamatuvar artrit formunu içeren bir grup hastalıktır ve prototipi ankilozan spondilittir (AS). İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), üveit ve sedef hastalığı gibi birçok eklem dışı belirti ile birliktelik görülebilmektedir. Ayrıca bu tablolar SpA sınıflandırma kriterlerinin de bir parçasıdır.⁹

SpA'lı hastalarda bağırsak inflamasyonu yaygındır. SpA'lı hastalarda yapılan ileokolonoskopik çalışmalar, AS'li hastaların yaklaşık %60'ında inflamatuvar bağırsak lezyonları olduğunu göstermiştir. Artık SpA, İBH'yı da içeren genetik olarak birbiriyle ilişkili bir grup durumun fenotipik ifadesi olarak görülmektedir. Klinik, histopatolojik ve immünolojik çalışmaların sonuçları, İBH'ya benzer hastalık mekanizmalarının AxSpA'da çok önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle, kommensal bakterilere tolerans kaybı ve ardından bağırsak iltihabı ile karakterize olan bağırsak immün disfonksiyonu, hem İBH hem de AS'nin bir özelliğidir. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analizin verilerine göre AS'de İBH prevalansı %6,8'dir.¹⁰⁻¹²

Hem SpA hem de İBH için tanısal gecikmeden kaçınmak çok önemlidir, çünkü tanıda gecikme daha kötü klinik seyir ve tedaviye daha kötü yanıt ile ilişkilidir. Hastalığın başlangıç evrelerinde hastaların uygun bir tedaviden yararlanabilmelerini sağlamak için bu bozuklukların erken tespiti önemlidir.¹³

Bu çalışmanın amacı SpA'lı hastalarda İBH için klinik ve laboratuvar tarama kriterlerini tanımlamak ve böylece hastaların gastroenteroloji bölümüne sevkinde gecikme yaşanmasını engellemeye çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

SpA'lar bazı ortak klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik özelliklere sahip, öncelikle omurgayı tutan, bununla beraber periferik eklem ve eklem dışı belirtilerin de olabildiği kronik, inflamatuvar bir grup hastalıktır.¹⁴

SpA'lar bu klinik özelliklerin baskınlığına göre Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (The Assessment of Spondyloarthritis international Society-ASAS) kriterlerine göre aksiyal SpA ve periferik SpA olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁵ AxSpA grubu sakroiliak eklemlerin ve/veya omurganın baskın bir şekilde etkilendiği gruptur ve kardinal semptomu kronik inflamatuvar bel ağrısıdır. Periferik SpA grubu ise artrit, entezit, daktilit gibi baskın periferik belirtilerle giden gruptur. AxSpA'da iki alt grup mevcuttur. AS veya radyografik AxSpA (her iki terim de şu an birbirinin yerine kullanılmaktadır), sakroiliak eklemlerde radyografik değişimlerin olduğu alt gruptur. Non-radyografik AxSpA, radyografik değişimin olmadığı alt gruptur.¹⁶

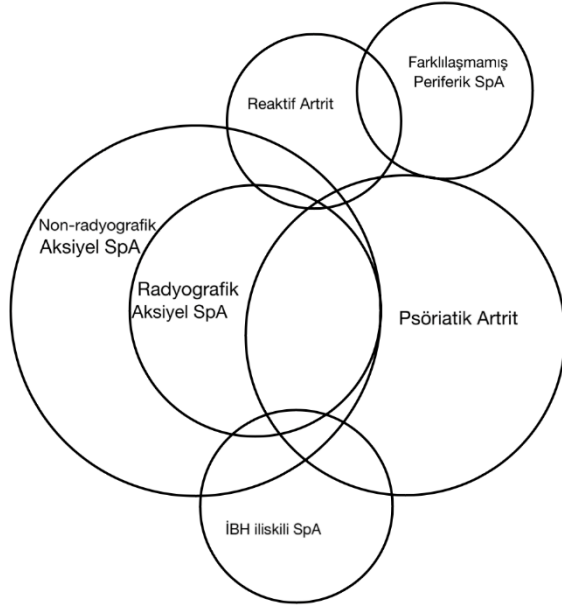
AS, psöriatrik artrit (PsA) reaktif artrit (ReA), İBH ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış spondiloartrit bu gruba giren hastalıklardır (Şekil 1, Şekil 2).^{6,14,15,17}

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

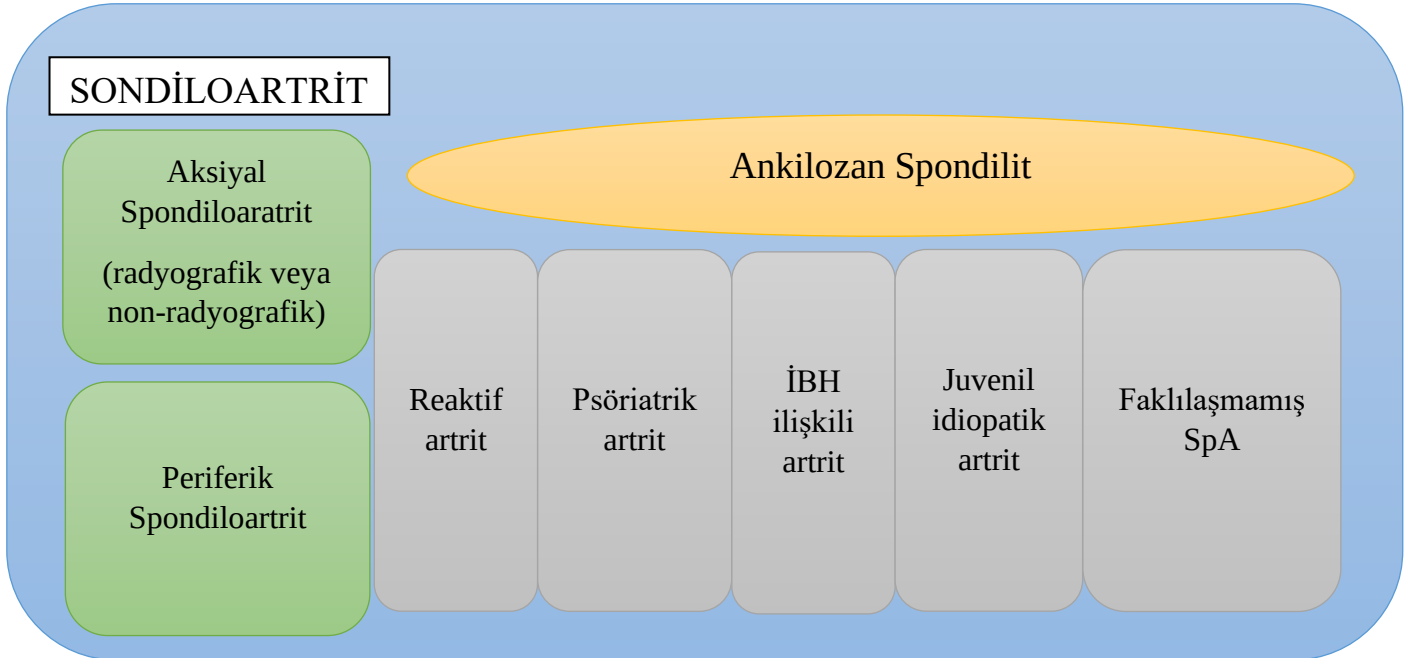
2.2.1. Tanım

AS, SpA grubunun prototipi olup radyografik AxSpA olarak da sınıflandırılmaktadır.¹⁶ En sık inflamatuvar bel ağrısı ile kendini göstermekle birlikte periferik asimetrik oligoartrit (genellikle alt ekstremitte büyük eklemlerinde), entezit ve spesifik organ tutulumu gibi klinik özelliklerle de

seyreden HLA-B27 ile ilişkili, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁸



Şekil 1. Farklı SpA formları arasındaki örtüşme spektrumu.¹⁷’den adapte edilmiştir
(İBH: inflamatuvar bağırsak hastalığı; SpA: spondiloartrit)



Şekil 2. Spondiloartritler ⁶’dan adapte edilmiştir
(SpA: spondiloartrit)

2.2.2. Epidemiyoloji

AS ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarının sonuçları incelenen etnik gruba, hastaların seçimine ve sınıflandırma kriterlerine bağlı olarak değişmektedir.¹⁹

Çeşitli ülkelerde AS sıklığı 0,7-49/10.000 arasında değişmektedir. AS prevalansı Avrupa'da %0,23; Asya'da %0,16; Kuzey Amerika'da %0,31; Latin Amerika'da %0,10 ve Afrika'da %0,07 olarak saptanmıştır.²⁰ Türkiye'de ise İzmir'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada AS prevalansı %0,49 (erkek: %0,54, kadın:%0,44) olarak bildirilmiştir.²¹

AS genellikle 45 yaş öncesinde görülür ve sıklığı erkeklerde daha fazladır; genel olarak erkek kadın oranı 2:1'dir.²² Hastalığın başlangıç yaşı adolesan dönem ile 35 yaş arasında değişim göstermektedir. Hastalığın 16 yaşından önce ve 45 yaşından sonra başlaması çok az görülmekle birlikte, 16 yaşından genç hastalarda oligoartrit ve entezit gelişiminden yıllar sonra klasik SpA tablosu gelişebilmektedir.²³

AS ve ilişkili SpA'ların epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin daha ön planda olduğu ve çevresel faktörlerin genetik faktörler kadar hastalık epidemiyolojisine katkısının olmadığı tespit edilmiştir.²⁴

2.2.3. Etiyopatogenez ve Genetik

AS'nin patogenezi önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar genetik olarak yatkın bireylerde inflamasyonun tetikleyicisi olan çevresel veya bakteriyel bir antijene karşı gelişen immün yanıt sonucu AS'nin gelişebileceğini göstermiştir.^{25,26}

Bağırsak disbiyozisi sonrası hastada immün sistemin aktive olabileceği ve aktivasyonun bağırsak-eklem aksına etki ederek ekstraintestinal bölgelerde inflamasyon meydana getirebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. AS’de klinik olarak %15-20 oranında İBH, PsA ve ReA eşlik etmektedir. Bu nedenle cilt ve bağırsak mukoza bütünlüğündeki bozulma sonucu immün sistemin mikroorganizmalara maruz kaldığı ve hastalığın patogenezinde bu yolla mikroorganizmaların da önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{27,28}

Patogeneizde suçlanan bir diğer mekanizma ise mikro hasar mekanizmasıdır. Artan ve tekrarlayan zorlanma ile mikro hasara eğilimli olan entez bölgelerinde inflamasyon tetiklenir; bu bölgelere çeşitli immün hücrelerin migrasyonu sonucu klinik olarak kronik hiperinflamasyon meydana gelir ve bu bölgelerde hasar-onarım dengesi bozulur.²⁹

AS’nin oluşumunda genetik faktörlerin oldukça önemli olduğu kabul edilmiştir. Çeşitli yayınlarda hastalığın genetik faktörlerle %90’dan fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle HLA-B27 ile olan ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Toplum genelinde HLA-B27 pozitifliği %7-8’dir. Bu oran AS hastaları arasında bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %90-95’lere kadar ulaşmakta, diğer SpA grubu hastalıklarda ise %50-75 arası değişmektedir. Herhangi bir toplum için HLA-B27 prevalansı ile AS insidansı arasında orantısal bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{30,31}

HLA-B27’nin AS patogenezindeki yeri henüz tam olarak anlaşılamamıştır; üç ayrı mekanizma ile hastalığın gelişimine etki gösterdiği düşünülmektedir.

1)HLA-B27’ye ait ağır zincirin anormal katlanması sonucu paketlenemeyen HLA-B27 peptitlerinin endoplazmik retikulum içinde depolanmasıyla interlökin-23 (IL-23) salınımının tetiklenmesi ve interlökin-17 (IL-17) aracılığıyla T lenfosit aktivasyonuna neden olması.

2)HLA-B27 peptit komplekslerinin bazı bakteriyel peptit komplekslerine

moleküler olarak benzerlik göstererek, bu peptitlerin T lenfositleri aktive etmesi ile otoreaktivite sonucu otoimmün hastalıklara neden olması.

3)İmmün sistem hücrelerinin yüzeyinde bulunan immünglobulin benzeri reseptörlere HLA-B27 ağır zincirinin bağlanarak bu hücrelerin aktive olması.³²

2.2.4. Klinik Özellikler

Bel ağrısı AxSpA'nın en yaygın başvuru nedenidir ve major semptomdur.³³ SpA'da görülen bel ağrısı inflamatuvar karakterdedir. Hastaların büyük bir kısmında sabah tutukluğuna neden olur. Bu tutukluk hareket etmekle azalır. Bel ağrısının özellikle gece uykusunun ikinci yarısında olması dikkate değerdir. İnflamatuvar bel ağrısının tanı ve sınıflandırılması için, birçok özellikleri benzerlik gösteren kriter setleri (Calin, modifiye New York, Amor, Berlin, ASAS kriterleri) oluşturulmuştur (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).^{1-3,19}

ASAS kriterlerine göre inflamatuvar bel ağrısı; sinsi başlangıç gösteren, 40 yaşından önce başlayan, egzersizle düzelen, dinlenme ile artan ve geceleri kötüleşen ağrı olarak tanımlanmaktadır (Tablo 3).³ İnflamatuvar bel ağrısının AxSpA için sensitivitesi %74-81, spesifitesi %25-43 arasında değişmektedir. Bu nedenle, inflamatuvar bel ağrısı varlığı SpA tanısı için yeterli değildir; ancak tanısız yaklaşımda çok önemlidir.¹⁶ Hastalarda inflamatuvar bel ağrısına ek olarak boyun ağrısı ve kalça ağrısı eşlik edebilir. Boyun ağrısı, AxSpA'lı hastaların yaklaşık yarısına varan oranda erken semptom olabilir.³⁴

Tablo 1. İnflamatuvar bel ağrısı Rudwaleit kriterleri²

1. 30 dakikadan daha uzun süren sabah katılığı
2. Egzersizle rahatlayıp, istirahatle geçmeyen ağrı
3. Gece uyandıran ağrı
4. Alterne eden gluteal ağrı
***4 kriterden 2'si olmalı

Tablo 2. İnflamatuar bel ağrısı Calin kriterleri.¹

1. 40 yaş altında başlama
2. 3 aydan fazla süren bel ağrısı
3. Sabah tutukluluğu
4. Sinsi başlangıç
5. Egzersiz ile bel ağrısının düzelmesi
***5 kriterden 4'ü olmalı

Tablo 3. İnflamatuar bel ağrısı ASAS kriterleri³.

1. 40 yaşın altında başlama
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle/hareketle azalması
4. İstirahatle geçmemesi
5. Gece ağrısı olması
***5 kriterden 4'ü olmalı

Artrit ve entezit en sık karşılaşılan periferik bulgulardır. Artrit genellikle alt ekstremitelerde (ayak bileği, diz gibi) asimetrik, mono-oligo artiküler artrit şeklinde görülmektedir.³⁵ AxSpa'da periferik artrit sıklığı %26-62 arasında değişmektedir¹⁶. Entezit tendon ve ligamanların kemiğe tutunma bölgelerindeki inflamasyon olarak tanımlanır ve SpA'lı hastaların %30-50'sinde görülür.³⁶ Genellikle aşıl tendonu ve plantar fasiya tutulmaktadır; ancak herhangi bir bölgede görülebilir.^{16,35} Daktilit ise daha nadir görülen bir periferik kas iskelet sistemi bulgusudur. El veya ayak parmaklarının eklemleri ile birlikte fleksör tendonlarının inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. SpA'lı hastalardaki sıklığı %9-12 arasında değişmektedir.^{16,37}

Akut anterior üveit en sık karşılaşılan ekstra-artiküler bulgudur. Hastaların yaklaşık %20-30'unda görülmektedir. HLA-B27 pozitif hastalarda ve

periferik artriti bulunan hastalarda daha sık görülmektedir. Aniden başlayan oküler hiperemi, ağrı, fotofobi, lakrimasyon artışı ve görme bulanıklığı ile kendini göstermektedir. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir.³⁸

AS hastalarının yaklaşık %60'ında histolojik olarak ileum ve kolon mukozasında inflamasyon görülmekle birlikte bunların sadece %5-10'unda İBH gelişmektedir.³⁹ Ayrıca İBH'ı olan hastalarda AS sıklığı da artmıştır. Bu konuya daha sonra ayrıntılı bir şekilde değinilecektir.

AS hastalarının yaklaşık %10'unda psöriazis görülmekle birlikte, psöriazis olan hastaların yaşamının ilerleyen dönemlerinde PsA görülme ihtimali artmaktadır.⁴⁰

Aortit gibi kardiyovasküler tutulum, restriktif akciğer hastalığı gibi akciğer tutulumu ve immünglobulin A nefropatisi gibi renal tutulum AS hastalarında görülebilen diğer ekstra-artiküler tutulumlardır.²⁶

2.2.5. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenenin amacı; sakroiliak eklemlerdeki hassasiyeti saptamak, bu eklemleri provake ederek sakroiliak hassasiyeti göstermek, ek olarak spinal hareket kısıtlılığını ve lomber lordozda düzleşmeyi ortaya koymaktır.⁴¹

Sakroiliak eklem muayenesi için sakroiliiti düşündürebilecek birçok test yapılabilir. Supin pozisyonundaki hastada bilateral iliak kanatlar üzerine aşağı ve yanlara doğru baskı uygulayarak sakroiliak eklemlerdeki hassasiyet değerlendirilebilir.⁴² Mennel, Patrick (FABER) ve Gaenslen testlerinde ise çeşitli pozisyonlarda eklem gerilerek ağrı provake edilmeye çalışılır.⁴³ En çok uygulanan Patrick testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemde ağrı meydana gelirse test pozitif kabul edilir.^{43,44}

Aksiyal iskelet sistemi muayenesi omurganın servikal, torakal ve lomber bölgelerini kapsamalıdır. El parmak ucu-yer mesafesi, oksiput duvar mesafesi ve göğüs duvarı ekspansiyonu ile spinal hareket kısıtlılığı değerlendirilir.⁴⁵

Lomber motilite en sık modifiye Schober testi ile değerlendirilir. Bu testte hasta dik konumda iken 4. lomber vertebra hizasının 10 cm üstünden ve 5 cm altından işaretlenir; hastanın öne doğru eğilmesi istenerek bu iki işaret arasındaki mesafenin değişimi ölçülür. İşaretlenen noktalar arasında en az 5cm'lik bir artış olması beklenir. El parmak ucu- yer mesafesi de lomber fleksiyon değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir ölçümdür.⁴⁵

Torakal motilite göğüs duvarı ekspansiyonu ile değerlendirilebilir. Kadın hastada meme altından erkek hastada ise 4. interkostal mesafeden ölçüm yapılacak şekilde hastada maksimum inspirasyon ve maksimum ekspirasyon yaptırılarak göğüs çevresindeki mesafe farkı ölçülür. Fark 4-5 cm'in altında ise sonuç patolojik kabul edilir.⁴⁶

Servikal motilite ise oksiput-duvar mesafesi veya tragus-duvar mesafesi ile değerlendirilebilir. Servikal bölge hastalığın ilerleyen dönemlerinde etkilenmekle birlikte daha çok ekstansiyon kısıtlılığı şeklinde ortaya çıkar. Bununla birlikte servikal rotasyon kısıtlılığı hastanın görüş açının azalmasına neden olabilir.⁴⁷

Spinal mobilite Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) ile değerlendirilebilir. BASMI beş klinik ölçümden oluşur: servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral spinal, modifiye Schober ve intermalleolar mesafe.⁴⁵

Genellikle alt ekstremitelerde asimetrik, oligoartiküler tutulum yapan AS'de periferik eklem muayenesi de titizlikle yapılmalıdır. Muayenede ısı artışı, kızarıklık, şişlik, hareket kısıtlılığı ile kendini gösterebilen artrit olabilir.

Ayrıca herhangi bir entezis bölgesinde palpasyonda hassasiyet saptanabilir.

Ayrıca AS'nin eklem dışı tutulum da yapabileceği akılda tutularak fizik muayene bu yönde de genişletilmelidir.

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

AS tanısını koymak için rutinde kullanılan özgün tanısal bir laboratuvar test yoktur. Laboratuvar testleri genellikle tanıyı desteklemek için ve hastalık aktivitesinin takip edilmesinde kullanılır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri AS hastalığını değerlendirmek için kullanılan en yaygın belirteçlerdir, ancak hastalık aktivitesi ile bu değerlerin ilişkisi sınırlıdır.⁴⁸ Bununla birlikte %30-40 hastada, klinik olarak aktif hastalığa rağmen normal CRP ve ESH düzeyleri görülebilir.⁴⁹

İnflamasyona sekonder trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom normositer anemi görülebilir.⁵⁰

AS'li hastalarda HLA-B27 antijeni ırklara göre değişim göstermekle birlikte %90'a kadar pozitif görülebilir. Bu antijenin sağlıklı bireylerde de pozitif olabilmesi nedeniyle tanısal bir test değildir, ancak tanıda yardımcı olarak kullanılmaktadır.¹⁵

2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.7.1. Direkt radyografi

AS'de görüntüleme tanıyı belirleme ve doğrulama, aksiyal ve periferik eklemlerde ve/veya entezis bölgelerindeki hastalığın kapsamını belirleme, aktivite ve yapısal hasar gibi hastalıktaki değişikliği izlemeyi de içeren çeşitli nedenlerle kullanılabilir.⁵¹

Direkt radyografi ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan çoğu zaman ilk tercih olarak kullanılır, ancak erken dönemde duyarlılığı düşüktür. Genellikle anteroposterior pelvis grafisi tercih edilir. Direkt grafi, sakroiliak eklemden aktif inflamasyonun varlığından çok kemikte olan kronik değişiklikleri gösterir. Sakroiliitin görüntülenebildiği erken evrelerde komşu kemik yüzeylerde erozyon hakimken, bunu ilerleyen dönemlerde kemik köprüleri ile ankiloz izler.^{51,52} Sakroiliit sınıflandırması New York kriterlerine göre yapılır (Tablo 4).⁴

Tablo 4. Sakroiliitin New York kriterlerine göre radyografik sınıflandırılması.⁴

Evre 0	Normal sakroiliak eklem bulguları
Evre 1	Şüpheli ve nonspesifik değişiklikler
Evre 2	Eklem genişliğinde değişiklik olmadan erozyon veya skleroz içeren küçük lokalize alanlar
Evre 3	Erozyonlar, skleroz, eklem alanında genişleme veya daralma, kısmi ankiloz bulgularından bir veya daha fazlası
Evre 4	Sakroiliak eklemlerde total ankiloz

Direkt grafide omurga ve ilişkili yapıların tutulumu da değerlendirilebilir. Sıklıkla görülen bulgular kemik erozyonları, skleroz, sindesmofitler, sindesmofitler arası köprüleşme ve fraktürlerdir. En karakteristik radyografik bulgu Romanus belirtisi olarak da adlandırılan, vertebra korpus köşelerinde kemik rezorpsiyonu ve reaktif skleroz sonrası parlak köşe lezyonlarının neden olduğu vertebral kareleşmedir. Bu lezyonlar genellikle alt lomber vertebralardan başlayıp servikale doğru ilerler. Sindesmofit intervertebral disk ve longitudinal ligamentlerin ossifikasyonu sonucu oluşan yapılardır. Sindesmofitlerin birleşmesi ile ilerleyen zamanlarda bambu kamışı görünümü oluşabilir.⁵³

AS hastalarındaki radyolojik değişimleri direkt grafilerle değerlendiren BASRI (Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi), mSASSS (Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru) gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.⁵⁴

2.2.7.2. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), inflamatuvar ve dejeneratif romatolojik bozukluklarda inflamasyonu tespit etmede klinik muayene ve direkt grafiden daha duyarlıdır. Bununla birlikte direkt grafiye göre daha uzun çekim süresi ve daha yüksek maliyete sahip olması dezavantajıdır.⁵¹ ASAS tarafından belirlenen yeni SpA sınıflandırma kriterlerine göre MRG ile saptanan sakroiliit ile birlikte en az bir klinik bulgu varlığında SpA tanısında MRG'nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur.⁵

Kemik iliği ödemi (osteit), kapsülit, sinovit ve entezit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar genellikle T2 yağ baskılı ya da STIR ağırlıklı sekans ile skleroz, erozyonlar, yağ depolanması/infiltrasyonu ve kemikte köprüleşme/ankiloz gibi kronik inflamatuvar lezyonlar ise genellikle T1 ağırlıklı sekans ile daha iyi değerlendirilir.⁵⁵ MRG'de kesin sakroiliit tanısı için osteit varlığı şarttır, tek başına aktif sinovit, kapsülit ya da entezit varlığı yeterli değildir.⁵⁶

2.2.7.3. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) düz radyografik görüntülemeden daha üstün olmakla beraber her ikisi de esas olarak kemiğin yapısal anormalliklerini tespit eder. Aktif inflamasyonu göstermede MR kadar başarılı değildir.^{54,57} Yüksek doz radyasyona maruziyet BT'nin diğer bir dezavantajıdır, ancak son zamanlarda düşük doz BT görüntülemede başarılı sonuçlar vermektedir.⁵⁷

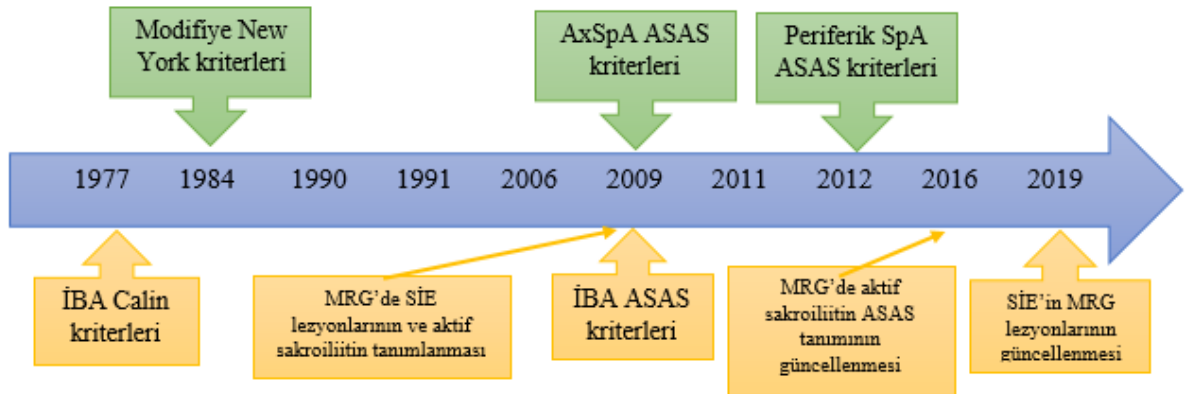
2.2.7.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) periferik ve sakroiliak eklemler ile entez noktalarının değerlendirilmesinde oldukça hassas, non-invaziv, pratik ve düşük maliyetli bir araçtır. Aynı zamanda lokal tedavi uygulamalarında kılavuzluk yapması ve radyasyon içermemesi US'nin diğer bir avantajıdır.^{58,59}

2.2.8. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

AS tanısında ilk olarak 1961 Roma kriterleri, sonrasında 1966 New York kriterleri belirlenmiştir. 1977 yılında Calin ve arkadaşları tarafından tanımlanan kronik inflamatuvar bel ağrısı kriterleri sonrasında 1985 yılında modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 5) (Şekil 3).^{23,60}

Modifiye New York kriterlerinde yer alan sakroiliit bulguları geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle MRG ile sakroiliak eklemdaki inflamasyonun erken gösterilebilmesi tanı kriterlerinin revize edilmesine olanak sağlamıştır ve 2009 yılında AxSpA, 2011 yılında periferik SpA için ASAS tarafından yeni kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler sınıflama kriteri olup tanı koymada yardımcıdır. Ayrıca duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %84 olarak saptanmıştır (Tablo 6).^{5,6}



Şekil 3. SpA kriterlerinin zaman içindeki modifikasyonu ⁶'dan adapte edilmiştir. (SpA: spondiloartrit; AxSpA: aksiyal spondiliartrit; ASAS: uluslararası spondiloartrit değerlendirme derneği -the assesment of spondyloarthritis international society; İBA: inflamatuvar bel ağrısı; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; SİE: sakroiliak eklem)

Tablo 5. Modifiye New York Kriterleri.⁶

Klinik Kriterler
• En az aydır süren egzersizle rahatlayan istirahatle rahatlamayan bel ağrısı • Lomber vertebranın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı • Yaş cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
Radyolojik Kriterler
• Evre 2-4 bilateral sakroiliit • Evre 3-4 unilateral sakroiliit
Kesin tanı: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Tablo 6. AxSpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (2009).^{5,6}

3 ay ya da daha uzun süre bel ağrısı olan 45 yaş altındaki kişilerde (periferik eklem bulgusu olsun ya da olmasın)
• Görüntülemelerde sakroiliite ek olarak aşağıdaki SpA bulgularından en az 1 tanesi
veya
• HLA-B27 pozitifliğine ek olarak aşağıdaki SpA bulgularından en az 2 tanesi
➤ Görüntülemelerde Sakroiliit
✓ MRG’de SpA ilişkili sakroiliiti kuvvetle düşündüren aktif/akut inflamasyon bulgusu
✓ Modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroiliit
➤ SpA Bulguları
✓ İnflamatuar bel ağrısı
✓ Artrit
✓ Entezit (topukta)
✓ Üveit
✓ Daktilit
✓ Psöriazis
✓ İBH (Crohn/Ülseratif kolit)
✓ NSAİİ’lere iyi yanıt
✓ Ailede SpA hikayesi
✓ HLA-B27 pozitifliği
✓ CRP yüksekliği

(SpA: spondiloartrit; HLA: insan lökosit antijeni-human leukocyte antigen; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; İBH: inflammatuar bağırsak hastalığı; NSAİİ: non-streoidal antiinflammatuar ilaçlar; CRP: c-reaktif protein)

2.2.9. Tedavi

Semptomları gidermek, çalışma yeteneğini korumak, omurga hasarını önlemek, ektraspinal ve ekstraartiküler belirtiler ile komorbiditeleri en aza indirmek ve etkili psikososyal işleyişi sürdürmek AS tedavisinin başlıca hedefleridir.

AS tedavisi için en güncel öneriler 2016'da ASAS ve 2019'da Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından yayınlanmıştır. Bu önerilere göre AS tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin kombinasyonu ile düzenlenmelidir.^{61,62}

2.2.9.1. Non-farmakolojik tedaviler

Hasta eğitimi, sigaranın bırakılması, psikososyal destek ve egzersiz non-farmakolojik tedavinin başlıca unsurlarıdır.

Hareketliliği, gücü, işlevi, kardiyovasküler sağlığı, solunum kapasitesini, yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek ve spinal deformiteyi azaltmak için SpA'nın yönetiminde egzersiz önemlidir.⁶³ Bununla birlikte AS hastalarında aerobik kapasite Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) düzeyleriyle ilişkili olup düzenli fiziksel egzersiz ile arttırılabilir.⁶³

Kardiyovasküler risk ve sağlık üzerindeki diğer olumsuz etkilerine ek olarak, özellikle omurganın yapısal hasarının daha fazla ilerlemesi üzerinde de olumsuz bir etkisi olduğu için hastaların sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda sigara ve hastalık aktivitesi, MRG'de inflamasyon ve sindemofit oluşumu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.⁶⁴

2.2.9.2. Farmakolojik tedavi

2.2.9.2.1. *Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar*

Son yapılan güncellemelere göre kılavuzlar non-steroidal antiinflatuar ilaçları (NSAİİ) AS tedavisinde ilk basamak tedavi olarak önermektedir. 2019 ACR kılavuzu aktif AS hastalığını hastanın dayanamayacağı düzeyde semptomlara neden olan ve muayene eden klinisyen tarafından inflamasyona bağlı olduğuna karar verilen hastalık olarak tanımlanmış olup bu hastalarda NSAİİ'lerin sürekli kullanımını önermektedir. Olası yan etkileri ve radyografik ilerleme üzerine belirsiz etkisi nedeniyle stabil hastalarda yani en az 6 ay süreyle asemptomatik ya da hastanın dayanabileceği düzeyde semptomlar olarda ise lüzum hali kullanım önerilmektedir. NSAİİ'ler arasında birbirine üstünlük görülmemiştir. Bununla birlikte en az 2 farklı NSAİİ'nin 1 ay boyunca maksimum dozlarda kullanılmış olmasına rağmen yanıt alınmayan hastalarda anti-TNF ilaçlarla tedavi önerilmektedir. NSAİİ'lerin uzun dönemde renal, gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^{62,64}

2.2.9.2.2. *Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar*

Sadece aksiyal tutulumu olan hastalarda konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) ile tedavi önerilmemektedir. Kılavuzlarda sülfasalazin ve metotreksat kullanımı belirgin periferik tutulumu olan hastalarda ya da anti-TNF ilaçların kullanılmadığı durumlarda önerilmektedir. Leflunomid, apremilast, talidomid ve pamidronat AS tedavisinde önerilmemektedir.^{62,64}

2.2.9.2.3. *Biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar*

AxSpA spektrumunda şu anda mevcut ve etkili en etkili tedavi biyolojik

sitokin inhibitörleridir. AxSpA patogenezinde önemli rol oynayan TNF-alfa ve IL-17 sitokinlerine karşı geliştirilen ajanların hastalık üzerine etkisi kanıtlanmış ve bu ajanlar SpA tedavisinde dönüm noktası olmuştur.⁶⁵

TNF-alfa'ya karşı geliştirilen infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab ile IL-17A'ye karşı geliştirilen sekukinumab ve iksekizumab AS tedavisinde kılavuzlar tarafından önerilmektedir.^{62,64}

AS hastalarında biyolojik DMARD (bDMARD) tedavisi ile ilgili öneriler şu şekilde özetlenebilir: Yeterli doz ve sürede NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS'si olan hastalarda anti-TNF tedavi düşünülmelidir. Daha uzun süreli güvenlik ve toksisite verilerinin olması nedeniyle anti-TNF tedavi sekukinumab veya iksekizumab tedavisinden önce düşünülebilir. Belirli bir anti-TNF molekülü kılavuzlar tarafından önerilmemektedir. Ajan seçimi doz sıklığı, uygulama yolu ve hasta tercihlerine göre belirlenmelidir. Anti-TNF tedavisi için kontrendikasyon durumunda (kalp yetmezliği gibi) ya da ilk anti-TNF tedavisine primer olarak yanıtız (ilaç toksisitesi ya da tedavi uyumsuzluğuyla ilgili olmayan, hastalık aktivitesinde tedavi başlangıcından sonra ilk 3-6 ay içerisinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme olmaması durumu) aktif hastalarda sekukinumab veya iksekizumab tedavisi önerilmektedir. Stabil AS hastalarında bDMARD kesilmesi %60-72 relaps riski nedeniyle önerilmemektedir. Standart yaklaşım olarak doz azaltılması önerilmemektedir. Ancak uzun süreli stabil olan hastalarda hasta ve klinisyenin ortak kararı ile doz azaltılması değerlendirilebilir.⁶²

2.3. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

İBH gastrointestinal sistemin kronik seyirli, otoimmün sistem bozukluğu ile karakterize, aktif ve inaktif dönemleri olan inflamatuvar bir bozukluğudur. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana hastalık

grubundan oluşur.⁶⁶

İBH, hem erkeklerde hem kadınlarda yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan yaşa boyu süren bir hastalıktır. Bununla birlikte en sık tanı alma yaşı 15-30 yaş arasındır, ayrıca 50-80 yaşları arasında ikinci bir pik görülmektedir.⁶⁷ Türkiye’de yapılan bir çalışmada her iki hastalık için 20-29 ve 40-49 yaşlar arasında 2 pik saptanmıştır.⁶⁸ Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı CH’da hafif bir kadın baskınlığı varken ÜK’da erkek cinsiyet baskındır.⁶⁶ İBH’nin insidansı ve prevalansı 20. yüzyılın ikinci yarısında belirgin şekilde artmıştır ve 21. yüzyılın başından itibaren yeni sanayileşmiş ülkelerde insidansı hızlanan en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biri olarak kabul edilmiştir. En yüksek İBH prevalansı Avrupa’da (ÜK: 505/100.000, CH: 322/100.000) ve kuzey Amerika’da (CH: 286/100.000) rapor edilmiştir.⁶⁶ Türkiye’de yapılan bir çalışmada ÜK ve CH insidansı sırası ile 4,4/100.000 ve 2,2/100.000, prevalansı ise 25,3/100.000 ve 7,7/100.000 bulunmuştur.⁶⁸

İBH’nin nedeni bilinmemekle birlikte, son yıllarda hastalığın patogenezi ortaya çıkarmak için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Çalışmalar, İBH patogenezinin konağın genetik duyarlılığı, bağırsak mikrobiyotası, diğer çevresel faktörler ve immünolojik anormallikler ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır.⁶⁶

CH genellikle terminal ileum, çekum, perianal bölge ve kolonu tutar; ancak bağırsağın herhangi bir bölgesini atlamalı bir şekilde etkileyebilir. Buna karşılık, ÜK rektum daha çok olmak üzere kolonun bir kısmını veya kolonun tamamını sürekli bir paternle etkileyebilir. CH histolojik olarak kalınlaşmış bir submukoza, transmural inflamasyon, fissür ülserasyonu ve granülomlar sergilerken ÜK’da inflamasyon kriptit ve kript apseleri ile birlikte mukoza ve submukoza ile sınırlıdır.⁶⁶

ÜK, tutulum yerine göre distal tutulumlu ÜK (rektum ve sigmoid kolon tutulumu), sol kolon tutulumlu ÜK (splenik fleksuraya kadar olan tutulum) ve tüm kolonun tutulduğu pankolit olarak sınıflandırılmaktadır.⁶⁹ ÜK en sık kanlı dışkı ve diyare ile kendini gösterir. Hastaların %15 kadarı başlangıçta şiddetli hastalıkla başvurabilir. Semptomlar urgency (sıkışma), inkontinans, yorgunluk, bağırsak hareketlerinde artış, mukus akıntısı, gece dışkılama ve karında krampı içerebilir; ancak karın ağrısı CH'ya göre daha az beklenen bir semptomdur. Klinik tablo hastalığın yaygınlığına göre değişebilir. Proktitli hastalarda urgency ve tenesmus baskın bulgu olabilirken pankolitte kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilir.⁷⁰

Tutulum yerine göre baskın semptom değişmekle birlikte CH'nın en sık görülen semptomu kronik ishaldir. Genellikle karnın sağ alt kadranında lokalize olan ve yemek sonrası kötüleşen karın ağrısı yaygındır. Yorgunluk da sık görülen semptomlardan biri olup inflamasyonun kendisi, anemi veya çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri gibi bir dizi faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda ateş, kilo kaybı veya daha genç hastalarda büyüme geriliği gibi yapısal belirtiler veya semptomlar da görülmektedir.⁷¹

İBH sadece gastrointestinal sistem değil aynı zamanda vücudun birçok organını tutabilir. Gastrointestinal sistem dışındaki organların tutulumu ekstraintestinal belirtiler (EİB) olarak adlandırılır. EİB'ler etkilenen organa bağlı olarak değişen sıklıkta ortaya çıkar ve İBH tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir. EİB'ler, altta yatan İBH alevlenmesi ile birlikte ortaya çıkabilir ve İBH tedavisine yanıt verebilir veya İBH aktivitesinden bağımsız olabilir. EİB prevalansı yapılan çalışmalarda %6-47 arasında bulunmuştur. Ayrıca İBH tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir; bununla birlikte hastaların %26'sında tanı öncesi görüldüğü saptanmıştır.⁷²

İBH tanısı konmadan önce EİB'ye sahip hastaların %19,7'sinde periferik

artrit, %39,1’inde aksiyal artropati/AS, %27,8’inde aftöz stomatit, %52,2’sinde üveit, %14,3’ünde eritema nodozum, %14,3’ünde piyoderma gangrenozum ve %23,8’inde primer sklerozan kolanjit saptanmıştır.⁷²

İBH tedavisine karar verirken EİB varlığı dikkate alınmalı ve gerekli hallerde EİB’lere yönelik spesifik tedavi de eklenmelidir. Genel olarak, periferik artrit, oral aftöz ülserler, episklerit veya eritema nodozum aktif bağırsak iltihabı ile ilişkilendirilebilir ve İBH’nın standart tedavisi ile iyileşebilir. Öte yandan, ön üveit, AS ve primer sklerozan kolanjit genellikle hastalık alevlenmelerinden bağımsız olarak ortaya çıkar.⁷²

CH tanısı gastrointestinal sistemde fokal, asimetrik ve transmural granüloamatöz inflamasyon gösteren endoskopik, radyolojik, histolojik ve patolojik bulgular ile klinik tablonun kombinasyonuna dayanmaktadır. Laboratuvar testleri, hastalığın ciddiyetini ve hastalığın komplikasyonlarını değerlendirmede tamamlayıcı olmaktadır.⁷¹

ÜK tanısı ise kronik ishalin varlığı ile endoskopide aktif inflamasyon ve biyopside kronik değişikliklerin gösterilmesine dayanmaktadır. Bu özellikler ÜK’ya özgü olmadığından tanının konulması için ayrıca öykü, laboratuvar ve endoskopide alınan kolon biyopsileri ile diğer kolit nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.⁷³

İBH’de tedavinin optimal hedefi uygun psikososyal destek, sağlıkla ilgili normal yaşam kalitesi, hastaneye yatış ve cerrahi dahil morbiditenin önlenmesi, ayrıca kanserin önlenmesi ile birlikte steroid içermeyen sürekli bir remisyon dönemi sağlamaktır. Medikal tedavide 5-aminosalisilik asit türevleri, immün modülatör ilaçlar (azatiopürin, 6-merkaptopürin, metotreksat gibi), kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab, vedolizumab gibi) kullanılmaktadır. Seçilecek ajan hastalığın

aktivitesine (hafif, orta, şiddetli), tutulum yerine ve hastalığın paternine (relaps sıklığı, hastalığın seyri, önceki tedavilere yanıt, tedavinin yan etkileri, EİB, başlangıç yaşı, hastalık yaşı vs.) göre belirlenmelidir.^{71,73}

2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

2.4.1. Ankilozan Spondilit ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Arasındaki Epidemiyolojik İlişki

AS'li hastaların %5-10'unda İBH meydana geldiği tahmin edilmektedir. Ancak bu tahminler sadece seçilmiş popülasyonlardaki kesitsel verilere dayanmaktadır. Stolwick ve ark.'ları, 4101 AS'li hasta ve eşleştirilmiş kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada, AS teşhisi sırasında İBH oranını %3,7, insidansını 2,4/1000 kişi-yıl, 20 yıllık kümülatif insidansını ise %7,5 olarak bulmuşlardır. Ayrıca, İBH riskinin AS tanısından sonraki ilk yıllarda daha belirgin olduğu ve yaklaşık 10 yıl sonra başlangıç seviyesine döndüğü savunulmuştur.⁷⁴ Yine bu kohortta AS'de İBH'nın erkeklerde daha yaygın olduğu ve yaşla birlikte sıklığının azaldığı saptanmıştır.

Douglas ve ark.'larının Fransa'da 25 merkezin katılımı ile yaptığı ve 708 hastanın erken inflamatuvar bel ağrısı için takip edildiği prospektif bir çalışmada, yeni AS tanısı konmuş hastaların %7,2'sinde İBH da görüldüğü bildirilmiştir.⁷⁵

Essers ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada ise 217 AxSpA hastası 12 yıl boyunca eklem dışı belirtiler açısından takip edilmiş, ancak önemli sayıda hastanın başlangıçta zaten bir eklem dışı belirtisine sahip olduğu ve nispeten uzun takibe rağmen yeni bir eklem dışı belirti gelişiminin nadiren gözlemlendiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, İBH teşhisi sırasındaki hastalık aktivitesi, omurga ağrı skorları ve daha kötü fiziksel

fonksiyon ile İBH gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.⁷⁶

2.4.2. Ankilozan Spondilitte Klinik Olarak Sessiz İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

AS hastalarının yaklaşık %60'ında klinik olarak sessiz makroskopik ve mikroskopik bağırsak inflamasyonunun görüldüğü, ancak klinik olarak belirgin İBH'nın %15'in altında görüldüğü Van Praet ve ark.'larının yaptığı 65 hastalık bir seride saptanmıştır.⁷⁶ Subklinik İBH'lı hastaların ise %6,5-20'sinde 5 yıl içinde CH geliştiği görülmüştür.⁷⁷

AxSpA'da mikroskopik bağırsak inflamasyonunun genç yaş, erkek cinsiyet, aktif hastalık, erken hastalık başlangıcı, radyolojik sakroiliit, BASDAİ ile değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi ve BASMI ile değerlendirilen sınırlı omurga hareketleri ile ilişkili olduğu görülmüştür.^{76,78,79}

SpA ve İBH arasındaki bağlantıyı açıklayan patogenik mekanizma hala tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte “bağırsak-sinoviyal aks” hipotezi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca eklem ve bağırsak inflamasyonu arasındaki bağlantı birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Genetik olarak yatkın bireylerde inflamasyonun başlamasına yol açan çeşitli çevresel (bağırsak bakterileri-disbiyozis) ve konakçı faktörler (aktive edilmiş bağırsak-T hücrelerinin ve makrofajların göçü) bağırsak ve eklem bileşenlerine karşı inflamatuvar yanıtların tetikleyicileri olarak düşünülmektedir.^{77,80}

AS oluşumunda genetik faktörlerin oldukça önemli olduğu kabul edilmiştir. HLA sistemi dışında da genetik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan CARD15 genindeki (NOD2 protein ürününü kodlar) varyasyonların CH riskini 4-40 kat arttırdığı görülmüş ve bu mutasyona sahip AS hastalarının subklinik bağırsak inflamasyonu için daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür. NOD2 proteini bağırsaktaki pro-inflamatuvar durumun

indüksiyonundan ve immün defansın pozitif olarak düzenlenmesinden sorumludur.⁸⁰

2.4.3. Fekal Kalprotektin

S100 protein ailesinin üyeleri, hücre tipine özgü üretim ve 2-EF hand kalsiyum bağlama alanının varlığı ile karakterize olan düşük moleküler kütleli asidik proteinlerdir. Bu proteinlerden kalprotektin, fagosit aktivasyonunun değerli bir belirteci olduğu için romatologlar arasında özel bir ilgi uyandırmıştır. Kalprotektin, inflamasyonun potansiyel bir antimikrobiyal belirteci olan kalsiyum ve çinko bağlayıcı proteindir. Aynı zamanda miyeloid seri ile ilgili protein 8/14 ve S100 A8/A9 olarak da bilinir. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından kalprotektin salgılanması, bu hücrelerin aktive endotel hücreleri ile etkileşimi sırasında uyarılır. İnflamatuar hastalıkları ve kronik bakteriyel enfeksiyonları olan hastaların serumunda, eklem sıvısında, idrarında ve dışkıda yüksek kalprotektin konsantrasyonları ölçülmüştür. Fekal kalprotektin, bağırsakta çok stabil olan ve dışkıda ölçülebilen bir akut faz proteinidir.⁸¹

Birçok çalışmada SpA hastalarında subklinik İBH'yı tanımlamak için dışkıda ölçülen kalprotektin düzeyi kullanılmıştır. Yüksek fekal kalprotektin düzeyi olan hastalarda düşük olanlara göre daha fazla sakroiliak eklem inflamasyonu görülmüştür.⁸²

Kopylov ve ark.'larının yaptığı prospektif kesitsel bir çalışmada SpA hastalarının kapsül endoskopi ile saptanan pozitif bağırsak inflamasyonu bulgularının gastrointestinal sisteme ait semptomlarla değil yüksek fekal kalprotektin düzeyleri ile ilişkili olduğu, bununla birlikte birçok SpA hastasında sessiz İBH olduğu gösterilmiştir⁸³. Klingberg ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise AS hastalarında fekal kalprotektin seviyeleri

artan yaşı, hastalık süresi, ESH, CRP ve serum kalprotektin ile ilişkili saptanmış, ancak gastrointestinal semptomlarla ilişkili bulunmamıştır.⁸¹

SpA hastalarında yaygın olan NSAİİ kullanımı nedeniyle fekal kalprotektin düzeylerinin yüksek saptanabileceği de akılda tutulmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu prospektif/kesitsel çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran ASAS aksiyal spondiloartrit kriterlerini dolduran 174 hasta alınmıştır.⁵

Dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. ASAS kriterlerini karşılayan aksiyel spondiloartropatili hastalar
2. İyi düzeyde Türkçe bilen ve okuduğunu anlayabilen hastalar
3. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
4. 18-75 yaş arası hastalar

Dışlama kriterleri ise şu şekilde belirlendi:

1. Enteropatik artriti olan hastalar
2. Psoriyatik artriti olan hastalar
3. 18 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar
4. Başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar
5. Bilinen inflamatuvar barsak hastalığı olanlar
6. Malignitesi olan hastalar
7. Sistemik bir enfeksiyonu olup genel durumu iyi olmayan hastalar
8. Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar
9. İyi düzeyde Türkçe bilmeyen ve okuduğunu anlayamayan hastalar
9. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, hastalık süreleri, tanı yaşları, komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar ve süreleri, HLA–B27 bilgileri, CRP, ESH, albümin, globülin, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hemogram tetkikleri, ferritin ve B12 düzeyleri, demir panelleri, spondiloartrit aktivite ölçekleri (BASFI skorları, BASDAI skorları), varsa görüntüleme bulguları, PPD ve quantiferon bilgileri, varsa İBH düşündürür ekstraintestinal bulguları poliklinik dosyalarından kaydedildi. Hastaların dışkılama özellikleri kaydedilip hastalar ateş, rektal kanama, organik kronik diyare, perianal hastalık, kronik abdominal ağrı, açıklanamayan kilo kaybı, ekstraintestinal bulgular ve ailelerinde inflamatuvar bağırsak hastalığı olup olmadığı açısından sorgulandı ve bilgiler kayıt altına alındı.

3.3. UYGULANAN ANKETLER VE VALİDASYON ÇALIŞMASI

Hastalara bağırsak semptomlarının değerlendirilmesi için Dudley İnflamatuvar Bağırsak Semptom Anketi (Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire-DISQ) uygulanmıştır. DISQ, her biri beş puanlık bir sayısal derecelendirme ölçeğinde puanlanan 15 sorudan oluşmaktadır (0 = yok/asla, 1=hafif/bazen, 2=orta, 3=ağır, 4=çok ağır). Sorular barsak semptomları ve sistemik semptomlar olmak üzere iki geniş gruba ayrılmaktadır. DISQ'nun toplam puanı 0 ila 60 arasında değişir ve daha yüksek puan daha şiddetli semptomları göstermektedir. Bu anket kendi kendine uygulanabilmektedir. Yaşam kalitesini etkileyen klinik olarak anlamlı bağırsak semptomları için minimum DISQ puanı 11 olarak bildirilmiştir.⁷ Bu anket bizim çalışmamızdan önce axSpA'da valide edilmiş, ancak Türkçe validasyonu yapılmamıştır. Türkçe validasyonu için öncelikle anketin

İngilizce versiyonu ilk olarak biri bilgili, diğeri bilgisiz iki çevirmen tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. Hem çevirmenler hem de çalışmaya katılan bir hekim bu iki çevirinin sentezi üzerinde çalışmış ve ortak bir çeviride fikir birliğine varmışlardır. Geri çeviri, ana dili İngilizce olan iki bilgisiz çevirmen tarafından yapılmıştır. Bu aşamadan sonra çeviriler deneyimli bir gastroenterolog ve deneyimli bir romatolog tarafından gözden geçirilerek herhangi bir uyumsuzluk olup olmadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. Daha sonra orijinal ve geri çeviri versiyonları karşılaştırılmış konsensus sağlandıktan sonra nihai versiyon yeniden yazılmıştır (Tablo 7).⁷ Çeviri yapılırken kültürler arası adaptasyon için ilgili kılavuzlardan yararlanılmıştır.⁸⁴

Tablo 7. DISQ⁷

1. Dışkılama sıklığı	0	1	2	3	4
2. İshal	0	1	2	3	4
3. Dışkıda kan	0	1	2	3	4
4. Gece dışkılama için uyanma	0	1	2	3	4
5. Acil dışkılama hissi	0	1	2	3	4
6. Dışkılamadan sonra devam eden şiddetli ve ısrarcı dışkılama hissi	0	1	2	3	4
7. İkinmayla dışkılamaya devamlı ihtiyaç duyma	0	1	2	3	4
8. Kazara iç çamaşırına dışkılama	0	1	2	3	4
9. Makatta kaşıntı ve ağrı	0	1	2	3	4
10. Gaz kaçırma	0	1	2	3	4
11. Karında kramp veya ağrı	0	1	2	3	4
12. İştah kaybı	0	1	2	3	4
13. Bulantı	0	1	2	3	4
14. Halsizlik	0	1	2	3	4
15. Ateş	0	1	2	3	4

(0= yok (asla), 1= hafif (bazen), 2= orta, 3= ağır, 4=çok ağır)

Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36) çoktan seçmeli 36 maddelik Likert tipi sorulardan oluşan, geçerliliği doğrulanmış bir öz bildirim ölçeğidir. Fiziksel hastalıkları olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Sağlık durumunun son 4 hafta içerisindeki olumsuz ve olumlu yönlerini ölçmektedir. Formda fiziksel işlevsellik, rol sınırlamaları, sosyal işlevsellik, ruh sağlığı, canlılık, ağrı ve genel sağlık algısı gibi 8 farklı kategoride sağlık durumu değerlendirilir. Engellilikteki farklılıklara duyarlı olan bu anket daha yüksek puanlarda daha iyi hasta yaşam kalitesini gösterir. Türkçe versiyonunun validasyonu yapılmış olan bu anket daha önce birçok SpA çalışmasında başarı ile kullanılmıştır.^{85,86}

BASDAI AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için yorgunluk, bel ağrısı, eklem ağrısı/şişme, lokal hassasiyet alanları ve sabah tutukluluğu dahil olmak üzere beş ana semptomla ilgili altı sorudan oluşan bir değerlendirme anketidir (Tablo 8). Hastalardan son bir haftada belirtilen semptomların derecesinin VAS (Vizüel Analog Ağrı Skalası) üzerinden 0 ile 10 arasında işaretlemeleri istenir. İlk 4 sorunun puanları toplanır buna sabah tutukluğu ile ilişkili olan 5. ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir. Çıkan sonuç 5'e bölünerek 0 ile 10 arasında bir değer elde edilir. Yüksek skor değeri aktif hastalığı gösterir. Skorun 4 ve üzeri olması aktivasyon, 2'nin altında olması stabil hastalık olarak değerlendirilir.⁸ Akkoç ve ark.'ları tarafından Türkçe versiyonunun AS'de geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir.⁸⁷

DISQ validasyonu için SF-36 ve BASDAI anketleri kullanıldı. Elde edilen veriler ile fekal kalprotektin, biyokimyasal parametreler ve klinik bulgular arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Validasyonun yakınsak (convergent) geçerliliği, diskriminant geçerliliği ve test-tekrar test güvenilirliği artırılmaya çalışıldı. Test-tekrar test güvenilirliği için hastalara en az 8 hafta sonra DISQ tekrar uygulandı ve ilk doldurulan DISQ ile karşılaştırma yapıldı.

Tablo 8. BASDAI⁸

1.Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?											
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Şiddetli
2.Ankilozan spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?											
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Şiddetli
3.boyun, bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?											
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Şiddetli
4.Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?											
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Şiddetli
5.Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?											
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Şiddetli
6. Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?											
Yok	Yarım saat		1 saat		1,5saat		2 saat		Çok Şiddetli		

Valide edilen anket hastalara uygulandı ve anket sonucunda yüksek değer alan ve fekal kalprotektin düzeyleri yüksek saptanan hastalar İBH açısından değerlendirilmek üzere Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirildi.

3.4. FEKAL KALPROTEKTİN

Hastalardan poliklinik kontrolü sırasında toplanarak -80°C’de saklanan numunelerde fekal kalprotektin ölçümü için Orgentec marka ORG 580 Calprotectin ELISA kiti (Mainz-Germany) kullanıldı. Kalprotektin ölçümü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikro ELISA laboratuvarında, kitin

içindeki kullanım talimatına uygun olarak gerçekleştirildi. Kitin içindeki mikro plaklar Grifols/Triturus marka mikro ELISA reader'da (Spain), 450 nanometrede (300-690 nanometre referansta) spektrofotometrik olarak okundu. Okunan OD (optik density) değerleri, 4 parametrede lin-log koordinatları doğrultusunda mikrogram/gram olarak hesaplandı. Kitin miktar tayininin hesaplama aralığı 15-1000 mikrogram/gram'dı. Kitin uygulama talimatında normal aralık <50 mikrogram/gram, hafif artmış değer 50-200 mikrogram/gram ve belirgin biçimde artmış değer >200 mikrogram/gram olarak belirtilmiştir.

3.4.1. Dışkı Örneklerin Hazırlanması

- Dışkı numuneleri ve seyreltmek için kullanılan sıvılar oda ısısına getirildi.
- Homojen olmayan örnekler öncelikli olarak homojen hale getirildi.
- Dışkı numunelerinden 15 miligram her bir tüpe konuldu, üzerine 0,75 mililitre çıkartma solüsyonu eklendi ve tüplerin ağzı kapatıldı.
- 1800 rpm'de karıştırıcıda 30 saniye boyunca karıştırıldı.
- Bütün tüpler yüksek hızda 15 dakika boyunca homojen karışım elde edilinceye kadar karıştırıldı.
- Homojen hale getirilen numuneler bir mikrotüpe aktarılarak 3000 devirde 2 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Üstte kalan süpernatantın tamamı temiz başka bir mikrotüpe aktarıldı ve hızlı bir şekilde kalprotektin testi için hazır hale getirildi.
- 990 mikrolitre önceden seyreltilen numune tamponu polistiren tüpün içine aktarıldı ve üzerine 10 mikrolitre çıkartılmış numune eklenip iyice karıştırıldı; böylece dışkı numunesi teste başlanmadan önce 1/100 oranında seyreltildi.
- Kalibratörler ve kontroller kullanıma hazır, herhangi bir seyreltme

işlemi yapılmadı.

3.4.2. Kalprotekrin Mikro ELİSA Testi

- A1 kuyucuğu başta olmak üzere 100 mikrolitre kalibratörler, kontroller ve önceden seyreltilmiş olan dışkı numuneleri pipetlendi; oda sıcaklığında (20-28°C) 30 dakika inkübasyona bırakıldı, 30 dakika sonunda mikrokuyucuklar 300 mikrolitre yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 mikrolitre konjuge enzim eklendi, oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı ve inkübasyon sonrası 300 mikrolitre yıkama çözeltisi ile 3 kez plate yıkama yapıldı.
- Yıkama sonrası her kuyucuğa 100 mikrolitre TMB substrat solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre durdurucu solüsyon (sülfürik asit) eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Numuneler 450 nanometre (referans okuması 600-690 nanometre) OD'de okundu ve okuma işlemi 30 dakika içerisinde gerçekleştirildi.

3.5. ETİK BİLGİ

Bu araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 18.11.2021 tarihli ve KÜ GOKAEK - 2021/20.13 sayılı kararıyla onay alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyon ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya katılım sağlayan hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve tek-yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlendi. Ölçeğin güvenirlik analizinde iç tutarlılık için Cronbach's Alpha (α) güvenirlik katsayısı, test-tekrar test analizi için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) hesaplandı. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 174 axSpA hastasının yaş ortalaması $44,46 \pm 10,35$ yıl olup hastalık başlangıç ortalama yaşları $29,84 \pm 9,02$ yıldır. Tanı yaşı ortalaması $34,29 \pm 10,17$ yıl olan hastaların hastalık süresi ise ortalama $175,43 \pm 104,31$ ay idi. Hastaların 56'sı (%32,2) kadın, 118'i (%67,8) erkek idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

ort. $\pm$ ss		n: 174
Yaş (yıl)		$44,46 \pm 10,345$
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)		$29,84 \pm 9,023$
Tanı yaşı (yıl)		$34,29 \pm 10,168$
Hastalık süresi (ay)		$175,43 \pm 104,310$
Cinsiyet	Erkek	118 (%67,8)
n (%)	Kadın	56 (%32,2)

(ort: ortalama değer; ss: standart sapma)

Tanı anında hastaların hepsinde (%100) inflamatuvar bel ağrısı varken çalışma esnasında hastaların sadece %41,4'ünde (n=72) bel ağrısı vardı. SpA bulguları sorgulandığında hastalık süresince hastaların %16,1'inde artrit, %4'ünde daktilit, %60,3'ünde entezit, %15,5'inde üveit ve %4'ünde psöriazis öyküsü olduğu öğrenildi. Ayrıca %28,7'sinde ailede SpA öyküsü, %90,2'sinde NSAİİ'ye yanıt ve %94,1'inde MRG'de sakroiliit bulguları olduğu görüldü. Direkt radyografileri incelendiğinde hastaların %6'sının normal, %4,2'sinin evre 1, %25,1'inin evre 2, %31,1'inin evre 3 ve %33,5'inin evre 4 sakroiliiti olduğu görüldü. Ayrıca hastaların %34,1'inde sindesmofit ve %51,6'sında entezit de mevcuttu. HLA-B27 ile ilgili verisi olan 154 hastanın %69,5'inde HLA-B27 pozitifliği olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların SpA ilişkili klinik ve görüntüleme bulguları

n (%)	n: 174	
SpA İlişkili Bulgular		
İnflamatuvar bel ağrısı	174 (100)	
Artrit	28 (16,1)	
Daktilit	7 (4)	
Entezit	105 (60,3)	
Üveit	27 (15,5)	
Psöriazis	7 (4)	
İnflamatuvar barsak hastalığı	0 (0)	
Ailede SpA öyküsü	50 (28,7)	
NSAİİ'ye yanıt	157 (90,2)	
Radyografik Bulgular		
MRG'de sakroiliit (n:135)	127 (94,1)	
Radyografide sakroiliit (n:167)	Normal	10 (6)
	Evre1	7 (4,2)
	Evre2	42 (25,1)
	Evre3	52 (31,1)
	Evre4	56 (33,5)
Radyografide sindesmofit (n:167)	57 (34,1)	
Radyografide entezit (n:128)	66 (51,6)	
HLA-B27 (n:154)	107 (69,5)	

(SpA: spondiloartrit; NSAİİ: non-streoidal antiinflamatuvar ilaçlar; MRG: manyetik rezonans görüntüleme)

Hastalar İBH ile ilişkili olabilecek klinik bulgular açısından değerlendirildi. Hastaların %8,6'sında ishal, %15,5'inde karın ağrısı, %4'ünde kilo kaybı, %1,7'sinde ailede İBH öyküsü, %23,6'sında perianal hastalık, %3,4'ünde rektal kanama, %4'ünde dışkıda kan ve %12,1'inde dışkıda mukus olduğu öğrenildi. Ayrıca hastaların %2,3'ünde eritema nodozum, %19,5'inde oral aft ve %0,6'sında kolanjit öyküsü mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların İBH ilişkili olabilecek klinik bulguları

n (%)		n: 174
Mevcut İBH ilişkili Bulgular		
İshal		15 (8,6)
Karın ağrısı		27 (15,5)
Kilo kaybı		7 (4)
Perianal hastalık*		41 (23,6)
Rektal kanama		6 (3,4)
Dışkıda kan		7 (4)
Dışkıda mukus		21 (12,1)
Dışkı kıvamı**	Tip1	5 (2,9)
	Tip2	15 (8,6)
	Tip3	43 (24,7)
	Tip4	58 (33,3)
	Tip5	25 (14,4)
	Tip6	27 (15,5)
	Tip7	1 (0,6)
Geçirilmiş İBH ilişkili Bulgular		
Eritema nodozum		4 (2,3)
Pyoderma gangrenozum		0
Oral aft		34 (1,5)
Kolanjit		1 (0,6)
Ailede İBH öyküsü		3 (1,7)

(*:fistül, fissür, apse, cilt pilisi(skin fold), perianal maserasyon; **:Bristol dışkı skalası)

Hastaların 30'unda (%17,2) B12 eksikliği olmasına rağmen bu hastaların 6'sında (%20) anemi mevcuttu; bu hastaların 5'inde aynı zamanda demir eksikliği anemisi de gözlemlendi. Tüm hasta grubunda toplam 25 hastada (%14,4) anemi mevcut olup bu hastaların 22'sinde (%12,6) demir eksikliği anemisi saptandı. Hastaların akut faz yüksekliğine bakıldığında ise 31 hastada (%17,8) ESH, 57'sinde (%32,8) CRP, 2'sinde globülin yüksekliği saptandı.

Tablo 12. Hastaların anket esnasındaki laboratuvar bulguları

ort. ±ss	n: 174	Normal Aralık
Lökosit (µl)	8147,81±1902,09	3460-10040
Nötrofil (µl)	4272,58±1413,36	1470-7340
Lenfosit (µl)	2918,50±923,74	1050-3170
Lenfosit (%)	35,50±9,33	21,6-48,5
Hemoglobin (g/dL)	14,04±1,68	12,1-16,6
Hemotokrit (%)	42,50±5,40	36,9-52,9
MCV (fL)	85,84±4,63	81,8-98
RDW (fL)	40,16±4,23	38-50
Trombosit (µl)	281431,03±72344,41	172000-380000
MPV (fL)	10,03±0,93	9,2-12,2
Demir (µg/dL)	74,78±32,189	33-193
TDBK(µg/dL)	336,63±55,17	228-428
Ferritin(µg /L)	77,68±74,60	13-150
B12(µg /L) (n=162)	310,25±154,03	197-771
ESH (mm/h) (n=171)	11,77±10,40	<20
CRP (mg/L)	5,87±9,00	<5
Albümin (g/L) (n=170)	44,92±2,661	39,7-49,4
Globulin (g/L) (n=164)	27,67±3,91	11-35
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,16	0,7-1,2
GFR (mL/dk/1,73m ²)	110,00±80,98	80-140
AST (U/L)	18,78±6,51	<40
ALT (U/L)	23,04±14,30	<41
Fekal Kalprotektin (µg/g)	86,51±124,86	<50

(µl: mikrolitre; µg: mikrogram; g: gram; fL; femtolitre; mm: milimetre; mg: miligram; U: 1 enzim birimi; L: litre; dk: dakika; mL: mililitre; MCV: mean corpuscular volüme-ortalama eritrosit hacmi; RDW: red cell distribution width-eritrosit dağılım genişliği; MPV: Mean platelet volüme- ortalama trombosit hacmi; TDBK:total demir bağlama kapasitesi; ESH:eritrosit sedimentanyon hızı; CRP: c-reaktif protein; GFR: glomerüler filtrasyon hızı; AST:aspartat aminotransferaz; ALT:alanin transaminaz)

Hastaların ayrıca 27'sinde (%15,5) lökositoz, 16'sında (%9,2) trombositoz ve 5 hastada (%2,9) albümin düşüklüğü mevcuttu. Hastaların fekal kalprotektin düzeylerine bakıldığında ise 82 hastada (%47,1) yükseklik saptandı. Hastaların çalışmaya alınma sırasındaki laboratuvar sonuçları Tablo 12'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 139'u (%79,9) bDMARD, 20'si (%11,5) cDMARD ve 131'i (%75,2) NSAİİ kullanmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaçlar

N (%)		n:174
bDMARD		139 (79,9)
csDMARD		20 (11,5)
bDMARD+ cDMARD		4 (2,2)
NSAİİ kullanımı	Yok	43 (24,7)
	Aralıklı	118 (67,8)
	Sürekli	13 (7,4)

(csDMARD: konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; bDMARD: biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar; NSAİİ: non-streoidal antiinflamatuvar ilaçlar)

DISQ testinin Türkçe validasyonu yapıldığında güvenilirlik için cronbach alfa değeri 0,70 olarak bulundu ve bu sonuçla güvenilir olduğu gösterildi. Test-tekrar test geçerliliği için ise sınıf içi korelasyon katsayısı (intraclass correlation coefficient-ICC) 0,76 olarak hesaplandı ($p<0,001$). Anketin orijinali için açıklayıcı faktör analizi sonucunda alt boyutlu bir yapı elde edilmediği için doğrulayıcı bir faktör analizi yapılmadı.

Çalışmamızda kullanılan DISQ, BASDAI, BASFI ve SF-36 anketleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde DISQ ile BASDAI ve BASFI arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü (sırasıyla $r= 0,432$, $p<0,001$; $r= 0,248$,

p=0.001); DISQ ile SF-36'nın tüm alt parametreleri arasında ise yüksek düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,001) (Tablo 14).

Tablo 14. DİSQ, BASDAİ ve BASFİ ile SF-36 anketlerinin korelasyonu

	Fiziksel fonksiyon*	Fiziksel rol güçlüğü*	Emosyonel rol güçlüğü*	Enerji/ canlılık/ vitalite*	Ruhsal sağlık*	Sosyal işlevsellik*	Ağrı*	Genel sağlık algısı*
DISQ	-0,342 (<0,001)	-,0332 (<0,001)	-0,310 (<0,001)	-0,384 (<0,001)	-0,363 (<0,001)	-0,426 (<0,001)	-0,468 (<0,001)	-,0470 (<0,001)
BASDAİ	-,0561 (<0,001)	-0,535 (<0,001)	-0,556 (<0,001)	-0,542 (<0,001)	-0,431 (<0,001)	-0,507 (<0,001)	-0,676 (<0,001)	-0,501 (<0,001)
BASFİ	-0,590 (<0,001)	-0,430 (<0,001)	-0,460 (<0,001)	-0,365 (<0,001)	-0,242 (<0,001)	-0,351 (<0,001)	-0,460 (<0,001)	-0,376 (<0,001)

Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. (*: Kısa Form Sağlık Anketi'nin alt parametreleri; BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; DISQ: Dudley İnflamatuvar Bağırsak Semptom Anketi)

İBH ilişkili olabilecek bulgular açısından hastaların anket sonuçlarına bakıldığında ishali (p=0,030) ve karın ağrısı (p<0,001) olanlarda BASDAİ değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu, yani hastaların daha aktif hastalar olduğu görüldü. Benzer şekilde ishali (p<0,001), karın ağrısı (p<0,001), oral aftı (p=0,008) ve dışkıda mukus tarif eden hastalarda (p<0,001) DISQ değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Diğer klinik bulgularla anketler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Hastalar DISQ skorlarına göre 11'in altı (n=149) ve 11'in üzeri (11 dahil) (n=25) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup BASDAİ skoruna göre aktif olan (n=77) ve olmayan (n=97) hastalarla karşılaştırıldı. BASDAİ skoruna göre aktif olmayan hastaların büyük bir kısmında (%94,8) DISQ değerleri 11'in altında olmasına rağmen aktif olan hastaların dörtte birinde DISQ skorunun 11 ve üzerinde olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 16).

Tablo 15. İBH ilişkili olabilecek parametrelerde ile BASDAI, DISQ, ESH ve CRP karşılaştırması

Bulgular		BASDAI md (Q1-Q3)	p	DISQ md (Q1-Q3)	p
İshal	Yok (n:159)	3,4 (2-4,8)	0,030	5 (3-8)	<0,001
	Var (n:15)	6 (2,5-8)		12 (10-16)	
Karın ağrısı	Yok (n:147)	3,1 (1,8-4,8)	<0,001	5 (3-8)	<0,001
	Var (n:27)	5,4 (4,3-6,9)		10 (8-14)	
Oral aft	Yok (n:140)	3,35 (2-4,87)	0,279	5 (3-8)	0,008
	Var (n:34)	4,35 (2,1-5,7)		8 (4,75-10)	
Perianal hastalık*	Yok (n:133)	3,1 (1,6-4,95)	0,017	5 (3-8)	0,088
	Var (n:41)				
Dışkıda mukus	Yok (n:167)	3,4 (1,95-5,05)	0,729	5 (3-8)	<0,001
	Var (n:7)	3,7 (2,35-5,35)		10 (8-11)	
Anemi	Yok (n:149)	3,4 (1,95-4,85)	0,666	6 (3-9)	0,717
	Var (n:25)	4,2 (2,2-5,45)		5 (3,5-8,5)	
DEA	Yok (n:152)	3,5 (2-4,97)	0,908	6 (3-9)	0,750
	Var (n:22)	3,85 (1,85-5,37)		5 (3,75-8,25)	

(md: medyan; Q1:25.persentil; Q3:75.persentil DEA: demir eksikliği anemisi)

Tablo 16. Aktif olan (BASDAİ <4) ve olmayan (BASDAİ ≥ 4) aksiyel spondilit hastalarında DISQ değerleri

n (%)	BASDAİ <4 n=97	BASDAİ ≥ 4 n=77	p
DISQ <11	92 (94,8)	57 (74)	<0,001
DISQ ≥11	5 (5,2)	20 (26)	

Fekal kalprotektin düzeylerine göre hastalar <50 µg/g (n=92); 50-200 µg/g (n=67) ve >200 µg/g (n=15) olacak şekilde 3 gruba ayrılarak DISQ ve BASDAİ grupları ile karşılaştırıldı. DISQ skoru 11'in altında olan hastaların %53'ünde (n=79) fekal kalprotektin <50 µg/g; %37,6'sında (n=56) 50-200

$\mu\text{g/g}$ ve %9,4'ünde ($n=14$) ise $>200 \mu\text{g/g}$ bulundu. DISQ skoru 11 ve üzerinde olanların ise %52'sinde ($n=13$) fekal kalprotektin $<50 \mu\text{g/g}$, %44'ünde ($n=11$) $50-200 \mu\text{g/g}$ ve %4'ünde ($n=1$) ise $>200 \mu\text{g/g}$ saptandı. Gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. DISQ skorunda yükseklik olup olmamasına göre kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması

Kalprotektin düzeyi n (%)	DISQ <11 n=149	DISQ ≥ 11 n=25	p
<50 $\mu\text{g/g}$	79 (53)	13 (52)	0,653
50-200 $\mu\text{g/g}$	56 (37,6)	11 (44)	
>200 $\mu\text{g/g}$	14 (9,4)	1 (4)	

BASDAI skorlarına göre bakıldığında ise aktif olmayan hastaların %56,7'sinde ($n=55$) fekal kalprotektin $<50 \mu\text{g/g}$, %33'ünde ($n=32$) $50-200 \mu\text{g/g}$ ve %33'ünde ($n=10$) ise $> 200 \mu\text{g/g}$ olduğu görüldü. Aktif olanların %48,1'inde ($n=37$) fekal kalprotektin $<50 \mu\text{g/g}$, %45,5'inde ($n=35$) $50-200 \mu\text{g/g}$ ve %6,5'inde ($n=5$) ise $>200 \mu\text{g/g}$ saptandı. Her iki grup arasında yine istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Aktif olan (BASDAI <4) ve olmayan (BASDAI ≥ 4) aksiyel spondilit hastalarında kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Kalprotektin düzeyi n (%)	BASDAI <4 n=97	BASDAI ≥ 4 n=77	p
<50 $\mu\text{g/g}$	55 (56,7)	37 (48,1)	0,224
50-200 $\mu\text{g/g}$	32 (33)	35 (45,5)	
>200 $\mu\text{g/g}$	10 (10,3)	5 (6,5)	

DISQ skoru 11'in altında olan hastalarda ESH medyan değeri 9 mm/h (Q₁-Q₃: 4-16), CRP 2,2mg/L (Q₁-Q₃: 1-7); DISQ skoru 11 ve üzerinde olan hastalarda ise ESH medyan değeri 5mm/h (Q₁-Q₃: 4-17), CRP 1,9mg/L (Q₁-Q₃: 0,7-8,5) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Aynı şekilde fekal kalprotektin gruplarında da ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Fekal kalprotektin düzeylerine göre ayrılan gruplarda ESH ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Kalprotektin düzeyi md (Q ₁ -Q ₃)	<50 µg/g n=92	50-200 µg/g n=67	>200 µg/g n=15	p
ESH (mm/h)	9 (4-15)	9 (4-18)	18 (2-48)	0,150
CRP (mg/L)	2 (0,82-5)	2,4 (0,9-8)	8 (1-15)	0,107

Hastaların almakta oldukları tedavilere göre BASDAI skorları, DISQ skorları, ESH, CRP, fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). NSAİİ'yi aralıklı, sürekli kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında fekal kalprotektin düzeyleri açısından fark saptanmadı (p>0,05).

Ayrıca BASDAI, DISQ skorları, CRP ve ESH düzeyleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında korelasyona bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı (p>0,05).

DISQ ve fekal kalprotektin düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili faktörleri belirlemek için regresyon analizi yapıldı; ancak anlamlı bir risk faktörü belirlenemedi.

5. TARTIŞMA

SpA'lar patofizyolojik, genetik, klinik ve radyolojik olarak ortak özelliklere sahip kronik, inflamatuvar bir grup hastalıktır. SpA'da aksiyel ve periferik eklem tutulumu yanında ekstraartiküler klinik bulgular da görülebilmektedir. Bunlardan birisi de İBH'dır. Hem SpA hem de İBH'da daha iyi bir prognoz için tanısal gecikmeden kaçınmak çok önemlidir. Çalışmamızda aksiyel SpA'lı hastalarda olası İBH'ı öngörebilecek anket çalışması ile birlikte klinik ve laboratuvar bulguları da içeren bir model oluşturmayı hedefledik.

Genellikle AS'nin genç yaş grubunda ve erkek cinsiyette daha yaygın olduğu bilinmektedir.²⁰ Literatüre benzer şekilde hastalarımızın yaş ortalaması 40-45 yaş civarında olup yarısından fazlası (%67,8) erkeklerden oluşmaktaydı.

ASAS kriterlerine göre bel ağrısı SpA düşünülen hastalarda ana şikayettir.⁶ AxSpA'da periferik eklem bulgularından artrit sıklığı %26-62, entezit %30-50 ve daktilit ise %9-12 olarak bildirilmiştir.^{16,36,37} Çalışmamızda hastaların tanı anında hepsinde inflamatuvar bel ağrısı mevcuttu. Hastalarımızın %16,1'inde artrit, %60,3'ünde entezit ve %4'ünde daktilit öyküsü olduğu gözlemlendi. SpA hastalarında en sık görülen ekstra-artiküler bulgu ise anterior üveit olup %20-30 oranında görülmektedir.³⁸ Bizim çalışma grubumuzda ise %15,5 oranında üveit saptandı. Hastaların klinik verileri retrospektif olarak sorgulandığı ve mevcut hasta dosyalarından elde edildiği için literatürden farklı olmasının bundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği bölgeden bölgeye değişmekle birlikte yabancı yayınlarda %90-95 olarak bildirilmektedir.^{22,23} Ülkemizde yapılan yayınlarda ise bu oran daha düşük bildirilmektedir. Günel ve ark.'larının çalışmasında HLA-B27 pozitifliğinin %70 olduğu gösterilmiştir.⁸⁸ Bizim

çalışmamızda da ülkemizden bildirilen oranlara benzer şekilde HLA-B27'nin %69,5 oranında pozitif olduğu saptandı.

AS'li hastaların %5-10'unda aşikar İBH meydana geldiği bildirilmektedir.^{72,89} Bununla birlikte yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %60'ında klinik olarak sessiz makroskopik ve/veya mikroskobik bağırsak inflamasyonunun görüldüğü saptanmıştır.⁷⁶ Klinik olarak sessiz bağırsak inflamasyonunu öngörebilmeyi sağlayacak test ve anketler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla en sık fekal kalprotektin kullanılmış olup bazı çalışmalarda non-invaziv yöntem olarak DISQ kullanılmıştır.⁹⁰ Stebbings ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada DISQ'nun validasyonu yapılmış ve BASDAI ile korele olduğu bildirilmiştir.⁷ Daha önceki çalışmalarda AxSpA'da daha yüksek hastalık aktivitesinin (BASDAI) bağımsız olarak mikrosroskopik bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁸ Bu nedenle çalışmamızda DISQ'nun Türkçe validasyonu için de BASDAI kullanıldı (cronbach alfa=0,70). Stebbings ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde BASDAI ile DISQ arasında yüksek oranda korelasyon bulundu ($r=0,432$, $p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda BASDAI'nin yanı sıra SF-36 ile de korelasyon bakılmış olup SF-36'nın tüm alt parametreleri ile DISQ arasında yüksek oranda negatif yönde bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$). Klinik uygunluğunu gösteren DISQ cut-off değerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da bu anketler arasında saptanan güçlü korelasyon SpA'da olası bağırsak inflamasyonunun klinik karşılığı olarak bu testin kullanılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Birçok çalışmada SpA hastalarında subklinik İBH'yı tanımlamak için fekal kalprotektin düzeyi kullanılmıştır. Normal değerlerde olması durumunda organik hastalık dışlanabileceği için fekal kalprotektin yüksekliği bağırsak inflamasyonunda spesifik olmayan bir marker olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte fekal kalprotektin düzeyleri ile İBH ilişkili semptomlar arasında ilişki saptanmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{89,91} Bizim hasta grubumuzda %47 oranında fekal kalprotektin düzeyi yüksek ($>50 \mu\text{g/g}$) saptanmış olup benzer şekilde İBH ilişkili semptomlar ile arasında bir ilişki saptanmadı.

Aynı zamanda fekal kalprotektin düzeyleri ile SpA hastalık aktivitesi arasında da korelasyon saptandığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{80,81,89,91} Bununla birlikte fekal kalprotektin ile SpA hastalık aktivitesi arasındaki ilişki ve NSAİİ kullanımının fekal kalprotektin üzerine etkisi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Klingberg ve ark.'larının çalışmasında BASDAI, BASFI, ASDAS CRP, CRP ve ESH gibi aktivasyon parametreleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu hasta grubunda (n=204) hastaların %66'sının düzenli NSAİİ kullandığı (toplamda %77) ve %68'inde yüksek fekal kalprotektin düzeyleri olduğu belirtilmiştir.^{89,91} Benzer şekilde fekal kalprotektin düzeyleri ile SpA aktive skorlarının ilişkili olduğunu belirten bir diğer çalışmada da (n=51) hastaların %90,1 oranında NSAİİ kullandığı ve %74,5'inde fekal kalprotektin yüksekliği olduğu bildirilmiştir.⁸¹ Bunun yanında fekal kalprotektin ile SpA hastalık aktivasyon belirteçleri (BASDAI, CRP, ESH..) arasında ilişki saptanmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda NSAİİ kullanım oranı yaklaşık %30-35 olarak bildirilmiştir.^{92,93} Çalışmalarda NSAİİ alan hastaların fekal kalprotektin seviyelerinin NSAİİ almayan hastalardan daha yüksek olduğu, fakat anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir.⁷ NSAİİ kullanımı ve bağırsak inflamasyonu arasında bağlantı olduğu kabul edilse de remisyonda olan İBH hastaları ile yapılan çalışmalarda NSAİİ ile bağırsak inflamasyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır.^{78,94,95} Çalışmamızda fekal kalprotektin değerleri ile BASDAI skorları arasında ilişki saptanmadı. Bu hastaların

%75,2'si NSAİİ kullanırken sadece %7,4'ünde sürekli kullanım mevcuttu. Ayrıca fekal kalprotektin ile NSAİİ alımı arasında ilişki bulunmadı. Benzer sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla birlikte hastalarımızın %44,3'ünün SpA açısından aktif olması ve düzenli NSAİİ kullanan hastalarımızın az olması diğer çalışmalarla aramızdaki farkları açıklayabilir.

DISQ ve fekal kalprotekti kullanan literatürde sadece bir çalışmaya rastlanmış olup bu çalışmada DISQ'nun validasyonu yapılmış, ancak DISQ ile fekal kalprotektin arasındaki ilişkiye bakılmamıştır.⁷ Çalışmamızda DISQ skorları ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış olup ne DISQ ne de BASDAI ile fekal kalprotektin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Stebbing ve ark.'larının yaptığı çalışmada NSAİİ alan ve almayanların DISQ skorları karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmadığı gösterilmiştir.⁷ Benzer şekilde çalışmamızda da NSAİİ kullanımı ile DISQ arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamız sırasında tüm hastalara kolonoskopi yapma imkanımızın olmaması çalışmamızın en büyük kısıtlayıcı faktörüdür. Bununla birlikte literatürde buna benzer çalışmanın az olması, hasta grubumuzun mevcut çalışmaların çoğundan geniş olması, fekal kalprotektinin kullanılması ve DISQ ile fekal kalprotektini karşılaştıran ilk çalışma olması çalışmamızı değerli kılan özelliklerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AxSpA'lı hastalarda olası İBH'ı öngörebilecek anket çalışması ile birlikte klinik ve laboratuvar bulguları da içeren bir model oluşturmayı amaçladığımız bu çalışmada hastalarımızın ülkemizden bildirilen oranlara benzer şekilde %69,5'inin HLA-B27 pozitif olduğu saptandı.

DISQ'nun Türkçe validasyonu için BASDAI ve SF-36 kullanıldı (cronbach alfa=0,70). Sonuç olarak BASDAI ile yüksek oranda pozitif korelasyon ($r=0,432$, $p<0,001$), SF-36'nın tüm alt parametreleri ile negatif yönde bir korelasyon saptandı ($p<0,001$). Validasyonu yapılan DISQ ile bu anketler arasında saptanan güçlü korelasyon SpA'da olası bağırsak inflamasyonunun klinik karşılığı olarak bu testin kullanılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Hastalarımızın %47'sinde fekal kalprotektin değerleri yüksek saptanmış olup literatüre benzer şekilde İBH ilişkili semptomlarla arasında bir ilişki saptanmadı. Fekal kalprotektin değerleri ile BASDAI skorları arasında da ilişki saptanmadı. Hastalarımızın %75,2'si NSAİİ kullanırken sadece %7,4'ünün sürekli NSAİİ kullandığı gözlemlendi. NSAİİ kullanımı ile fekal kalprotektin arasında da ilişki bulunmadı.

DISQ ve fekal kalprotektin arasındaki ilişkiye bakan literatürde hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda DISQ skorları ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış olup ne DISQ ne de BASDAI ile fekal kalprotektin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Türkçe validasyonunu yaptığımız DISQ'nun SpA'da olası bağırsak inflamasyonunun klinik karşılığı olarak kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Ancak DISQ'nun klinik uygunluğunu gösteren cut-off değerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Aksiyal Spondiloartropatili Hastalarda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tarama Anketinin Validasyonu, Anketin Uygulanması ve Bağırsak Tutulum Sıklığı

Giriş ve Amaç: Yapılan ileokolonoskopik çalışmalarda spondiloartritli (SpA) hastaların %5-10'unda aşikar inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) meydana geldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada SpA'lı hastalarda İBH için non-invaziv tarama yöntemi olarak kullanılan Dudley İnflamatuvar Bağırsak Semptom Anketi'nin (DISQ) Türkçe validasyonunu yapmayı; SpA'nın klinik bulguları, hastalık aktivitesi, DISQ ve fekal kalprotektin arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Polikliniğine başvuran ve 2009 ASAS aksiyal SpA kriterlerini dolduran 18-75 yaş arası 174 hasta alındı. Hastaların demografik klinik ve laboratuvar verileri ile kullandıkları ilaçlar kayıt altına alındı. Fekal kalprotektin için gaita örnekleri alınıp BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi), BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi), SF-36 (36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi) ve DISQ anketleri doldurtuldu. Validasyon için BASDAI ve SF-36 kullanıldı.

Bulgular: İshali ($p=0,030$) ve karın ağrısı ($p<0,001$) olan hastalarda BASDAI değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu, benzer şekilde ishali ($p<0,001$), karın ağrısı ($p<0,001$), oral aftı ($p=0,008$) ve dışkıda mukus tarif eden hastalarda ($p<0,001$) DISQ değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. DISQ'nun Türkçe validasyonu için cronbach alfa değeri 0,70, sınıf içi korelasyon katsayısı 0,76 olarak hesaplandı ($p<0,001$). DISQ ile BASDAI ve BASFI arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü (sırasıyla $r=0,432$, $p<0,001$; $r=0,248$, $p=0,001$); DISQ ile SF-36 arasında ise yüksek düzeyde negatif yönlü

bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Fekal kalprotektin düzeyleri ile BASDAI ve DISQ değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Validasyonu yapılan DISQ'nun SpA'da olası bağırsak inflamasyonunun klinik karşılığı olarak kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Ancak klinik uygunluğunu gösteren cut-off değerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Spondiloartrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, fekal kalprotektin



8. ABSTRACT

Validation of the Inflammatory Bowel Disease Screening Questionnaire in Patients with Axial Spondyloarthritis, Application of the Questionnaire, and Intestinal Involvement Frequency

Objective: In ileocolonoscopy studies, it has been shown that 5-10% of patients with spondyloarthritis (SpA) develop apparent inflammatory bowel disease (IBD). In this study, we aimed to perform Turkish validation of the Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire (DISQ) which is used as a non-invasive screening method for IBD in patients with SpA and examine the relationship among clinical findings of SpA, disease activity, DISQ, and fecal calprotectin.

Materials and methods: A total of 174 patients aged 18-75 years who admitted to our outpatient clinic and fulfilled the 2009 ASAS axial SpA criteria were included. The demographic, clinical and laboratory data of the patients and their drugs were recorded. For fecal calprotectin, stool samples were taken, and BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), SF-36 (36-item Short Form Health Questionnaire) and DISQ questionnaires were filled. BASDAI and SF-36 were used for validation.

Results: Patients with diarrhea ($p=0.030$) and abdominal pain ($p<0.001$) had significantly higher BASDAI values. Similarly, it was observed that the DISQ values were higher in patients who had diarrhea ($p<0.001$), abdominal pain ($p<0.001$), oral aphthae ($p=0.008$) and mucus in the stool ($p<0.001$). For the Turkish validation of the DISQ, the cronbach's alpha value and the intraclass correlation coefficient was calculated as 0.70 and as 0.76, respectively ($p<0.001$). While, it was found a highly positive significant

correlation between DISQ and BASDAI and BASFI ($r = 0.432$, $p < 0.001$; $r = 0.248$, $p = 0.001$, respectively); a highly negative significant correlation was found between DISQ and SF-36 ($p < 0.001$). There was no association between fecal calprotectin levels and BASDAI and DISQ values ($p > 0.05$).

Conclusion: We think that it would be appropriate to use the validated DISQ as a clinical equivalent of possible intestinal inflammation in SpA. However, more studies are needed to determine the cut-off value that indicates clinical relevance

Key words: Spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, fecal calprotectin

9. KAYNAKÇA

1. Calin A, Kaye B, Sternberg M, Antell B, Chan M. The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: A questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1980;5(2):201–205. doi:10.1097/00007632-198003000-00016
2. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):569–578. doi:10.1002/ART.21619
3. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, vd. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784–788. doi:10.1136/ARD.2008.101501
4. Moll JMH, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(4):354. doi:10.1136/ARD.32.4.354
5. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, vd. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–783. doi:10.1136/ARD.2009.108233
6. Hayward RJ, Machado PM. Classification Criteria in Axial Spondyloarthritis: What Have We Learned; Where Are We Going? *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):259–274. doi:10.1016/J.RDC.2020.01.008

7. Stebbings S, Jenks K, Treharne GJ, vd. Validation of the Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire for the assessment of bowel symptoms in axial SpA: prevalence of clinically relevant bowel symptoms and association with disease activity. *Rheumatology*. 2012;51(5):858–865. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KER359
8. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):S47–S58. doi:10.1002/ACR.20575
9. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollón F. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. *Reumatol Clin*. 2018;14(2):68–74. doi:10.1016/J.REUMA.2017.07.001
10. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65–73. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203582/-/DC1
11. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2472. doi:10.3748/WJG.15.2472
12. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos MD. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol*. 1988;27 Suppl 2:95–105. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/XXVII.SUPPL_2.95
13. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, vd. Systematic evaluation of risk

- factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496–505. doi:10.1002/IBD.21719
14. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 3(Suppl 3). doi:10.1136/ARD.61.SUPPL_3.III8
 15. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:128–133. doi:10.1016/J.JAUT.2014.01.015
 16. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):IV6–IV17. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA250
 17. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5–6):129–139. doi:10.1177/1759720X18773726
 18. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9570):1379–1390. doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7
 19. Reveille JD, Weisman MH. The Epidemiology of Back Pain, Axial Spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013;345(6):431. doi:10.1097/MAJ.0B013E318294457F
 20. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014;53(4):650–657. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KET387

21. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey - PubMed. Erişim Eylül 20, 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18085733/>
22. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1). doi:10.1186/S13075-016-1093-Z
23. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, vd. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218–1227. doi:10.1002/ART.1780341003
24. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):371–378. doi:10.1007/S11926-008-0060-3
25. Zhu W, He X, Cheng K, vd. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7(1). doi:10.1038/S41413-019-0057-8
26. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):462–469. doi:10.18502/JOVR.V16I3.9440
27. Scalise G, Ciancio A, Mauro D, Ciccio F. Intestinal Microbial Metabolites in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 3354. 2021;10(15):3354. doi:10.3390/JCM10153354
28. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, vd. Interaction between ERAP1

- and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(8):761. doi:10.1038/NG.873
29. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccio F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(7):387–404. doi:10.1038/S41584-021-00625-Y
 30. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):441. doi:10.1016/J.RDC.2012.09.003
 31. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(4):709–723. doi:10.1016/J.BERH.2008.05.005
 32. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 Misfolding and Ankylosing Spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57(1):44–51. doi:10.1016/J.MOLIMM.2013.07.013
 33. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(12):1511–1521. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221035
 34. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2499–2508. doi:10.1016/J.MAYOCP.2020.02.007
 35. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet (London, England).* 2017;390(10089):73–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4

36. Koppikar S, Eder L. The management of enthesitis in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(4):380–386.
doi:10.1097/BOR.0000000000000715
37. Hamard A, Burns R, Miquel A, vd. Dactylitis: A pictorial review of key symptoms. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(4):193–207.
doi:10.1016/J.DIII.2020.01.005
38. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, vd. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):83–89. doi:10.1016/j.reuma.2014.04.003
39. Wang S, Tsou HK, Chiou JY, Wang YH, Zhang Z, Wei JCC. Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Ankylosing Spondylitis: A 13-Year Population-Based Cohort Study. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.578732
40. Feld J, Ye JY, Chandran V, vd. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1340–1346.
doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ457
41. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):135–145. doi:10.1016/J.BERH.2012.01.002
42. Laslett M, Aprill CN, McDonald B, Young SB. Diagnosis of sacroiliac joint pain: validity of individual provocation tests and composites of tests. *Man Ther*. 2005;10(3):207–218.
doi:10.1016/J.MATH.2005.01.003
43. Ozgocmen S, Bozgeyik Z, Kalcik M, Yildirim A. The value of

- sacroiliac pain provocation tests in early active sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1275–1282. doi:10.1007/S10067-008-0907-Z
44. Vleeming A, Albert HB, Östgaard HC, Sturesson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J*. 2008;17(6):794. doi:10.1007/S00586-008-0602-4
 45. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: Reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology*. 2004;43(6):750–757. doi:10.1093/rheumatology/keh169
 46. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis*. 1972;31(1):1. doi:10.1136/ARD.31.1.1
 47. Wiyanad A, Chokphukiao P, Suwannarat P, vd. Is the occiput-wall distance valid and reliable to determine the presence of thoracic hyperkyphosis? *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;38:63–68. doi:10.1016/J.MSKSP.2018.09.010
 48. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. The clinical usefulness of ESR, CRP, and disease duration in ankylosing spondylitis: the product of these acute-phase reactants and disease duration is associated with patient's poor physical mobility. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1263–1267. doi:10.1007/S00296-015-3214-4
 49. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):524–528. doi:10.1136/ARD.42.5.524
 50. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis

- requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56–61. doi:10.1111/J.1756-185X.2011.01662.X
51. Østergaard M, Lambert RG w. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):301–311.
doi:10.1177/1759720X11436240
52. Navallas M, Ares J, Beltrán B, Lisbona MP, Maymó J, Solano A. Sacroiliitis associated with axial spondyloarthropathy: new concepts and latest trends. *Radiographics*. 2013;33(4):933–956.
doi:10.1148/RG.334125025
53. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):628–631.
doi:10.1136/ARD.48.8.628
54. Maksymowych WP, Landewé R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):507–519.
doi:10.1016/J.BERH.2006.03.006
55. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):346–352. doi:10.1097/BOR.0B013E32816A938C
56. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, vd. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520–1527.
doi:10.1136/ARD.2009.110767
57. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):334–339.

doi:10.1097/BOR.0000000000000507

58. Möller I, Janta I, Backhaus M, vd. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1974–1979. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-211585
59. D’Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(5):693–700. doi:10.1016/J.BERH.2010.05.003
60. Goei The HS, Steven MM, Van Der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1985;24(3):242–249. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/24.3.242
61. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Research*. 2018;7. doi:10.12688/F1000RESEARCH.14956.1
62. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, vd. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019;71(10):1599–1613. doi:10.1002/ART.41042
63. McDonald MT, Siebert S, Coulter EH, McDonald DA, Paul L. Level of adherence to prescribed exercise in spondyloarthritis and factors affecting this adherence: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(2):187. doi:10.1007/S00296-018-4225-8

64. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, vd. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210770
65. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv79. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA435
66. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.e4. doi:10.1053/J.GASTRO.2011.01.055
67. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857. doi:10.1016/J.CGH.2016.10.039
68. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, vd. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):51–57. doi:10.1097/MCG.0B013E3181574636
69. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–1569. doi:10.1111/J.1572-0241.1999.01145.X
70. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1756. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2

71. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
doi:10.1038/AJG.2018.27
72. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118.
doi:10.1053/J.GASTRO.2021.07.042
73. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413.
doi:10.14309/AJG.00000000000000152
74. Stolwijk C, Essers I, Van Tubergen A, vd. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1373–1378.
doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-205253
75. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, vd. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Jt bone spine*. 2011;78(6):598–603. doi:10.1016/J.JBSPIN.2011.01.013
76. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, vd. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):633–640.
doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEU388

77. Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2018;94:36–39. doi:10.3899/JRHEUM.180135
78. Van Praet L, Van Den Bosch FE, Jacques P, vd. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):414–417. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202135
79. Van Praet L, Jans L, Carron P, vd. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1186–1189. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203854
80. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2162–2176. doi:10.3748/WJG.V25.I18.2162
81. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(1):71. doi:10.17305/BJBMS.2016.752
82. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(1):48–55. doi:10.1080/03009742.2017.1299216
83. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG.

Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthropathy: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol*. 2018;45(4):498–505.
doi:10.3899/JRHEUM.161216

84. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(2):268–274. doi:10.1111/J.1365-2753.2010.01434.X
85. Koçyiğit, H., Aydemir, Ö., Fişek, G., Ölmez, N., & Memiş AK. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve tedavi Derg*. 1999;12(2):102–106.
86. Yang X, Fan D, Xia Q, vd. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016;25(11):2711–2723.
doi:10.1007/S11136-016-1345-Z
87. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int*. 2005;25(4):280–284. doi:10.1007/S00296-003-0432-Y
88. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, vd. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Jt bone spine*. 2008;75(3):299–302. doi:10.1016/J.JBSPIN.2007.06.021
89. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, vd. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1).
doi:10.1186/S13075-017-1223-2

90. Roberts RL, Wallace MC, Harrison AA, vd. Association of Crohn's disease-related chromosome 1q32 with ankylosing spondylitis is independent of bowel symptoms and faecal calprotectin. *PeerJ*. 2018;2018(6). doi:10.7717/PEERJ.5088/SUPP-1
91. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-D'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435–444. doi:10.3109/00365521.2011.648953
92. Ercalik C, Baskaya MC, Ozdem S, Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J Gastroenterol*. 2021;22(4):272–277. doi:10.1016/J.AJG.2021.05.020
93. Simioni J, Skare TL, Campos APB, vd. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res*. 2019;50(1):41–46. doi:10.1016/J.ARCMED.2019.04.003
94. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):311–317. doi:10.1111/J.1572-0241.2006.00384.X
95. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, vd. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):203–211. doi:10.1016/J.CGH.2005.12.002