



Spondiloartrit Hastalarında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Fekal Kalprotektinin Yeri: Bir Kesitsel Çalışma

The Role of Faecal Calprotectin in the Evaluation of Disease Activity in Spondyloarthritis Patients: A Cross-sectional Study

✉ Ertan SARSILMAZ¹, ✉ Burcu BARUTÇUOĞLU², ✉ Nalan Gülşen ÜNAL³, ✉ Figen YARGUCU ZİHNİ⁴

¹*İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

²*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

³*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

⁴*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Spondiloartritler (SpA), aksiyal ve periferik eklem tutulumu ve ekstra-artiküler bulgularla seyreden kronik, enflamatuvar bir hastalık grubudur. Hastalık aktivitesinin (HA) değerlendirilmesi tedavi ve izlem açısından önemlidir. Güncel pratikte HA'yı değerlendirmede kullanılan çeşitli klinik ölçekler ve laboratuvar testleri mevcuttur. Ancak bu laboratuvar belirteçlerinin HA'yı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllükleri istenilen seviyede değildir. Kalprotektin, enflamasyon halinde monosit, makrofajlardan salınan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanı ve takibinde sıkça kullanılmaya başlanan bir biyobelirteçdir. SpA'da de ciddi oranda bağırsak enflamasyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada fekal kalprotektinin (FK) HA belirteci olarak SpA'de kullanılabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2019-Şubat 2020 tarihi arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ankilozan spondilit (AS) ve psoriatik artritli (PsA) hastalar dahil edildi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan ya da gastrointestinal semptomları olanlar dahil edilmedi. Demografik veriler, hastalığa ilişkin bilgiler, HA skorları ve laboratuvar tetkikleri hasta kayıtlarından elde olundu. Tüm olgularda FK testi çalışıldı. Ardından FK düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: FK seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilişkiliyken C-reaktif protein düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. HA ölçeklerindense yalnızca ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS)-ESH ile ilişkili bulundu. Non-steroid ve sigara kullananlarda FK düzeyi daha düşük saptandı.

Sonuç: FK seviyesi, ESH ile ilişkili bulunurken C-reaktif protein düzeyleri ile ilişki göstermemiştir. FK, sadece ASDAS-ESH ile ilişkilidir ve non-steroid ilaçlar ve sigara kullananlarda FK düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, biyobelirteç, fekal kalprotektin, enflamatuvar bağırsak hastalığı, spondiloartrit

ABSTRACT

Aim: Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic, inflammatory diseases characterized by involvement of the axial and peripheral joints, as well as extra-articular manifestations. It is important to assess disease activity (DA) for treatment and follow-up. Although there are commonly used scoring systems, they may lack sensitivity and specificity in determining DA. One potential biomarker for DA is calprotectin, a calcium-binding protein released from monocytes and macrophages during inflammation. Faecal calprotectin (fCal) is frequently used in the diagnosis and follow-up of inflammatory bowel diseases. Significant intestinal inflammation has also been shown in active SpA. The aim of this study was to test the utility of fCal as a marker of DA.

Materials and Methods: The study included patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, admitted to our hospital between October 2019 and February 2020. Patients with gastrointestinal symptoms were excluded. Demographic data, DA scores, and laboratory test results were obtained from patient records. The correlation between fCal levels and DA parameters was analysed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 544 548 06 99 **E-posta:** figenyargucu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7479-3582

Geliş tarihi/Received: 29.04.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 11.06.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Results: fCal levels were correlated with the erythrocyte sedimentation rate (ESR) but not with C-reactive protein levels. Among the DA scores, only the AS Disease Activity Score (ASDAS)-ESR was found to be correlated. Non-steroid users and cigarette smokers exhibited lower levels of fCal.

Conclusion: fCal levels were found to be associated with ESR but not with C-reactive protein levels. fCal is only correlated with ASDAS-ESR, and lower fCal levels were observed in those using non-steroidal drugs and smokers.

Keywords: Ankylosing spondylitis, biomarker, fecal calprotectin, inflammatory bowel disease, spondyloarthritis

GİRİŞ

Spondilartrit (SpA) tanımı, tümü yeni kemik oluşumu ile karakterize aksiyal ya da periferik eklemleri tutabilen, ortak klinik özellikler ve genetik risk faktörlerine sahip kronik enflamatuvar bir romatolojik hastalık grubunu ifade eder¹. SpA formları olarak kabul edilen hastalıklar arasında ankilozan spondilit (AS), radyografik olmayan aksiyal SpA (nr-axSpA), periferik SpA, psoriatik artrit (PsA), enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit, reaktif artrit (eski adıyla Reiter sendromu) ve çocukluk çağı başlangıçlı SpA yer alır^{2,3}. AS ve İBH birbirinden farklı hastalıklar olmakla birlikte örtüşen patojenik ilişkileri olduğunu destekleyen klinik ve genetik kanıtlar mevcuttur⁴. AS'lilerin %5-10'unda eşlik eden İBH olduğu, hatta gastrointestinal açıdan asemptomatik AS'lilerin %25-50'sinde makroskobik, %50-60'ında ise mikroskobik bağırsak enflamasyonu bulunabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{5,6}. PsA da enflamatuvar bağırsak hastalığını içeren ekstraartiküler belirtilerle ilişkilidir ancak bu belirtiler AS'ye göre daha nadirdir⁷. PsA'ya eşlik eden İBH prevalansı %3.3 olarak bildirilmektedir⁸. Psoriasis ve irritabl bağırsaklı hastalarla kıyaslandığında PsA'lı hastaların duodenum epiteli ve villuslarında daha fazla lenfositik hücre enfiltrasyonu olduğunu gösterilmiştir⁹.

Kalprotektin başlıca nötrofil, monosit ve makrofajlar tarafından enflamasyon sahasında hasara yanıt olarak, kalsiyum bağımlı yolla üretilen proenflamatuvar bir proteindir¹⁰. Kalprotektin kan, mukozal epitel, sinoviyum, dışkı gibi çeşitli dokular ve vücut sıvılarında saptanabilir^{11,12}. İBH olgularında kalprotektin (FK) düzeylerinin, bağırsak lümeninde iltihaplı mukoza boyunca artan nötrofil göçünün doğrudan bir sonucu olarak arttığı gösterilmiştir¹². Dahası İBH'li bireylerde FK seviyeleri, bağırsak iltihabının endoskopik ve histolojik derecesi ile de ilişkili olup hastalığın tanı ve izleminde kullanılmaktadır¹³. Proenflamatuvar özellikleri nedeniyle kalprotektin düzeyleri, romatolojik hastalıklarda da çalışılmıştır¹⁴. Serum kalprotektin düzeylerinin romatoid artrit, PsA ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitlerde relapsı öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir^{14,15}. SpA'lerde ise hem serum hem de FK'nin önemli ölçüde artmış olduğunu ayrıca hastalık aktivitesiyle de ilişkili gösterdiğini destekleyen birçok yayın mevcuttur^{14,16,17}.

Bu çalışmada FK düzeylerinin hastalık aktivitesi belirtici olarak SpA'da kullanılabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Bu hedefle SpA hastalarında FK düzeyleri ölçülmüş ve bu düzeylerin kullanımda olan hastalık aktivitesi ölçekleri ile korelasyonu incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Tek merkezli, kesitsel çalışmamız Ekim 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniklerine başvuran ardışık hastalarda yapıldı. Çalışmamıza, Uluslararası Spondilartrit Değerlendirme Topluluğu kriterlerine göre AS¹⁸ ve Psoriatik Artrit Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri'ne göre PsA¹⁹ tanısını karşılayan, ≥18 yaşında ve katılmak için yazılı onam veren hastalar dâhil edildi. Gastrointestinal semptomları (diyare, karın ağrısı, kanlı-mukuslu dışkılama) olan, kendisinde ya da ailesinde enflamatuvar bağırsak hastalığı olan, malignitesi ya da aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 04.09.2019_19-9T/60, tarih: 04.09.2019). Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır.

Hastalığa İlişkin Özellikler

Ankilozan spondilitli olgularda hastalık aktivitesini değerlendirme araçları olarak Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ) kullanıldı²⁰. Ek olarak enflamatuvar süreçleri BASDAİ'den daha iyi yansıtabildiği düşünülen ve BASDAİ'deki bazı parametrelere (ölçeğin ikinci, üçüncü ve altıncı soruları) C-reaktif protein (CRP) ya da eritrosit sedimantasyon hızı entegre edilerek oluşturulan ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) da kullanıldı^{21,22}. BASDAİ ölçeğine göre BASDAİ<4 olanlar inaktif, BASDAİ≥4 olanlarsa aktif hastalık olarak sınıflandırıldı. ASDAS'a göreyse ASDAS<1.3=inaktif hastalık; 1.3≤ASDAS<2.1=düşük aktivite; 2.1≤ASDAS<3.5=yüksek aktivite; ASDAS≥3.5=çok yüksek aktiviteli hastalık olarak gruplandı²³. Klinik pratikte hastalık aktivitesini ölçmede yaygın olarak kullanılan eritrosit sedimantasyon hızı [eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)], mm/saat ve [C-reaktif protein (CRP, mg/L)] düzeyleri, hasta dosyasından gaita örneğinin alındığı dönemin vizitine ait kayıtlardan elde edildi.

Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFi) ise fonksiyonel kısıtlılığın düzeyini gösteren kronisite skoru olarak

kullanıldı²⁴. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, mevcut tedavi, sigara kullanımı) de yine poliklinik hasta takip dosyalarından elde edildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Fekal Kalprotektin Ölçümü

Katılımcılar gaita örneklerini hastane ziyaretleri sırasında vererek bekletmeden laboratuvara getirmeleri istendi. Gaita örneklerinde FK lateral flow yöntemiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı (CalFast® XT Eurospital Diagnostic, Italy). Ölçüm aralığı 50-1005 mg/kg olup, cut-off değer olarak 70 mg/kg olarak kullanıldı. <70 mg/kg olan değerler negatif, üzerindeki değerler ise pozitif sonuç olarak kabul edildi (istatistiksel değerlendirilme açısından laboratuvar sonuçlarında <50 ve ≥1005 mg/kg olarak verilen sonuçlar sırasıyla 49 ve 1006 mg/kg olarak kaydedilmiştir).

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum değerler tablo halinde sunuldu. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin farklılıklarını karşılaştırmak için, beklenen gözlem sayıları beş ve üzeri olan 2x2 tablolarında Pearson ki-kare testi, beşin altında olduğu durumlarda ise Fisher'in kesin testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, sayısal değişkenler normal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi uygulandı. FK, hastalık aktivitesi skorları ve akut faz reaktanlarının korelasyonu Spearman'ın korelasyon

analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için IBM® SPSS® version 25.0 programı kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 88 (%88) AS ve 12 (%12) PsA tanılı olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastaların %62'si erkekti. Ortalama yaş 44±11,06 (19-67) ve medyan hastalık süresi 9 (10-35) yıl idi. Ekstraartiküler tutulum olarak 13 olguda ön üveit olup 39 hasta aktif sigara içicisiydi. Hastalık özellikleri laboratuvar ve hastalık aktivitesi ölçümlerine ilişkin skorlarının tüm grup ve tanılara göre dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm grupta medyan FK düzeyi 72,5 mg/kg (49-1006) olup pozitifliği (>70mg/kg) %51 idi.

Çalışmaya alınan hastaların 79'u (%79) non-steroid anti enflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanıyorken, 73 (%73) hasta konvansiyonel sentetik temel etkili ilaç (32 hasta sülfasalazin, 32 hasta metotreksat, 9 hasta leflunomid) ve 38 (%38) hasta da anti-tümör nekroz faktör (TNF) ajan kullanmaktaydı. Kortikosteroid kullanımı yalnızca 3 (%3) hastada mevcuttu.

Hastaların aktivite skorlarına göre dağılımına bakıldığında BASDAİ'ye göre hastaların %28'i aktifken, ASDAS-CRP'ye göre %56'sı, ASDAS-ESH'ye göreyse %44'ü yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Hastalık aktivite ölçümlerine göre hastaların dağılımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

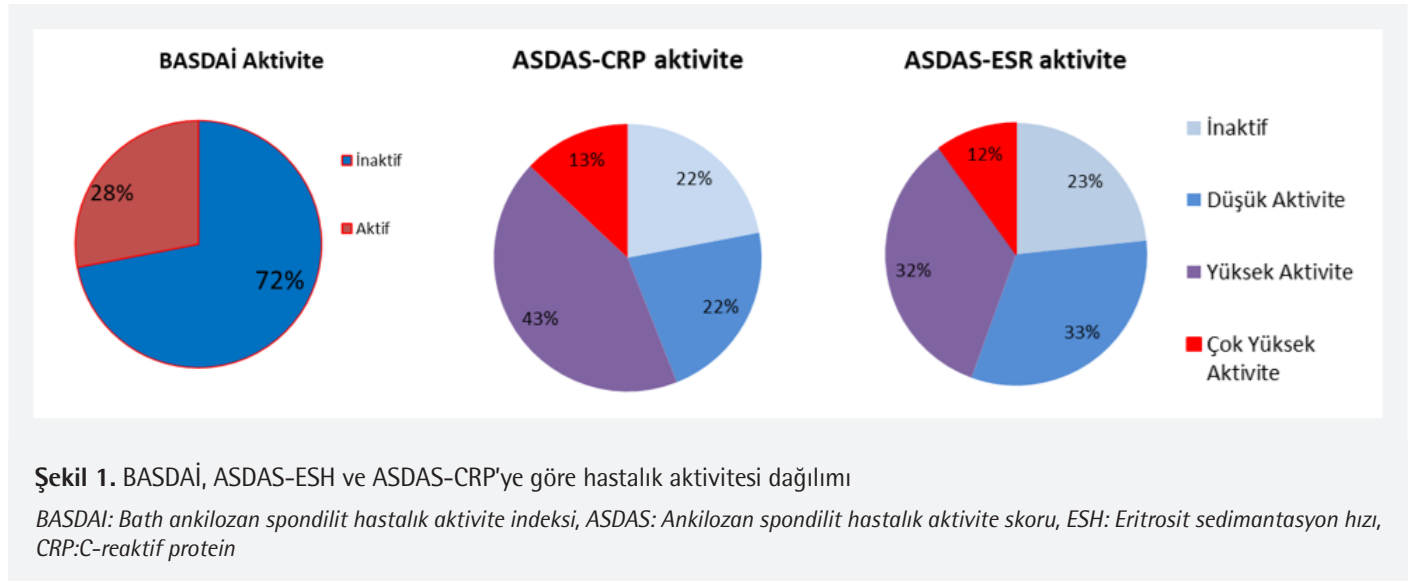
Fekal Kalprotektinin Hastalık Aktivitesi ile Korelasyonu

FK düzeyleri laboratuvar parametrelerinden ESH ile anlamlı korelasyon gösterirken (r=0,289, p=0,003); CRP düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiyordu (p=0,403). Kompozit hastalık aktivite indekslerinden de yalnızca ASDAS-ESH'nin FK düzeyleri ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı (r=0,218, p=0,029).

Tablo 1. Yaş, hastalık süresi, hastalık değerlendirme skorları, akut faz yanıtları ve fekal kalprotektin düzeylerinin tüm gruplarda ve tanı alt tiplerinde dağılımı

	Tüm Grup	AS	PsA
[§] Yaş (yıl)	44 (11,06)	44 (10,84)	44 (13,09)
[*] Hastalık süresi (yıl)	9 (10-35)	8 (0,1-35)	11,5 (1-26)
[*] FK düzeyi (mg/kg)	72,5 (49-1006)	76,5 (49-1006)	49 (49-470)
FK pozitifliği (%)	51	52,2	41,6
[*] BASDAI	2,29 (0-8,9)	2,25 (0-7,2)	2,36 (0-8,9)
BASFI	1,75 (0-8)	1,75 (0-8)	1,61 (0-7,29)
[§] ASDAS-CRP	2,24 (0,96)	2,22 (0,91)	2,40 (1,31)
[§] ASDAS-ESH	2,11 (0,98)	2,07 (0,94)	2,38 (1,25)
[*] CRP (mg/l)	5,06 (0,3-50)	5,78 (0,3-46,30)	4,54 (1,51-50)
[*] ESH (mm/h)	13 (1-91)	13 (1-91)	11,5 (3-89)

[§] Ortalama (SD), ^{*} ortanca (min-max), BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, FK: Fekal kalprotektin, BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks, ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP:C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AS: Ankilozan spondilit, PsA: Psoryatik artrit



FK düzeyleri ile BASDAİ ve ASDAS-CRP skorları ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,420$, $p=0,361$). Tüm grupta saptanan FK ve ESH, FK ve ASDAS-ESH ilişkisinin alt gruplarda (AS ve PsA) da devam edip etmediği, alt gruplardaki hasta dağılımı dengesiz olduğu (88AS,12 PsA) özellikle de PsA grubunda sayı yeterli olmadığı için değerlendirilemedi.

Ek olarak, olası karıştırıcı faktör olmaları bakımından, FK düzeylerine ilaçlar ve sigaranın etkisi de gözden geçirildi. NSAİİ kullanan hastalarda FK pozitifliği kullanmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük oranda saptandı (sırasıyla %45,57'e karşın, %71,42; $p=0,035$). Ancak tek başına NSAİİ kullanımı ile FK pozitifliği ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,310$). Diğer tedavi grubundaki ilaçların kullanımı (sulfasalazin, metotreksat, leflunomid, anti-TNF) ile FK test edildiğinde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aktif sigara kullananlarda fekal kalprotektin pozitifliği kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla %38,46'ya karşın %59,02; $p=0,045$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada spondilartirit hastalarında FK düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, FK düzeyleri medyan 72,5 mg/kg (49-1006) olup, sonuçların %51'i pozitif olarak bulunmuştur. Literatürde SpA hastalarında FK pozitifliği %38-72 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir^{16,25-27}. Bu durum bekleneceği üzere FK düzeylerini ölçmede kullanılan yöntemlerin, kitlerin ve sınır değerlerinin farklılığından, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye bağlı olarak değişen ırksal özelliklerden ya da hastaların beslenme alışkanlıkları ve intestinal mikrobiyotalarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu bakımdan Ercalik ve ark.²⁸ yaptığı çalışmanın ülkemizde yapılmış olması nedeniyle benzer genetik özelliklere ve hatta

bölge itibarıyla da benzer çevre ve beslenme alışkanlıklarına sahip hasta popülasyonlarında yapıldığı varsayılabilir. Ancak bu çalışmada AS hastalarında FK pozitifliği %11,3 olarak verilmekte olup bizim sonuçlarımıza göre oldukça düşük olduğu görülmektedir. İki çalışmada da hasta yaşı (bizim çalışmamızda $44\pm 11,06$ 'ya karşın diğerinde $43,90\pm 13,42$) ve biyolojik ajan kullanımının da (bizim çalışmamızda %38'e karşın diğer çalışmada %40) benzer olduğu dikkate alınırsa farkın temel nedeninin NSAİİ kullanımı olduğunu öne sürmek mümkün olabilir. Keza çalışmamızda hastaların %79'u NSAİİ kullanırken Ercalik ve ark.²⁸ çalışmasında bu oran %33'tür. SpA tedavisinde ilk önce ve en sık kullanılan ilaç grubu NSAİİ'lerdir. NSAİİ'lerin sağlıklı bireylerde bağırsak permeabilitesi ve enflamasyonunu artırdığı gösterilmiştir³⁰. Ancak NSAİİ ile FK pozitifliği ilişkisine dair sonuçlara^{25-27,31,32}. Düzenli NSAİİ kullanan hastalarda, FK düzeylerinin daha yüksek olduğu²⁶ ve 3 hafta süreyle ilaca ara vermenin de FK düzeylerinde düşmeye neden olduğu bildirilmiştir³¹. Aksine NSAİİ kullanımının FK düzeyine etkilemediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur^{25,27,32}. Biz çalışmamızda NSAİİ kullananlarda FK pozitifliğinin daha sık olduğunu saptadık (FK NSAİİ kullananların %45,6'sında, NSAİİ kullanmayanların %71,4'ünde pozitif, $p=0,035$). Elbette literatürdeki bu farklı sonuçlar, NSAİİ ile eş zamanlı olarak kullanılan diğer ilaçların farklılığından ve dahil edilme/dışlama kriterlerine bağlı olarak hasta kohortlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda NSAİİ kullanımı ile FK düzeylerinin ilişkisini irdelemeye yönelik daha ayrıntılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SpA tedavisinde sık kullanılan bir diğer ilaç grubu da başta TNF alfa önleyiciler olmak üzere biyolojik ajanlardır²⁹. TNF α önleyici tedavilerin kullanımıyla FK düzeylerinin azalabildiğini gösteren bazı çalışmalar^{26,33} olduğu gibi bunun gözlenemediği çalışmalar da mevcuttur^{25,27}.

Biz çalışmamızda TNF α önleyici kullanımıyla FK düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterememiş olsak da hasta sayısı yeterli olmadığından bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir.

Geçmiş literatürde FK düzeyiyle CRP ve/veya ESH arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve bu nedenle de FK'nın hastalık aktivitesi konusunda yardımcı bir laboratuvar parametresi olabileceği öne sürülmüştür^{26,34,35}. Bizim çalışmamızda da FK düzeyleriyle ESH arasında anlamlı korelasyon izlenmiş olup ($r=0,289$, $p=0,003$), FK'nın enflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda ESH'nin aksine CRP ile anlamlı bir ilişki saptayamadık ($p=0,403$). Bu durum, FK'nın belirli enflamatuvar göstergelerle daha güçlü bir ilişki kurabileceğini, ancak tüm biyobelirteçlerle aynı derecede ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Bilindiği gibi her ikisi de enflamasyon göstergesi olduğu halde ESH'den farklı olarak CRP, karaciğer tarafından üretilen bir protein olup yaş, cinsiyet, eritrosit sayısı ve serum protein düzeylerinden etkilenmez³⁶. Dolayısıyla FK düzeyinin CRP ile ilişki göstermezken ESH ile korelasyon ilişkisinde olması, FK düzeyinin hastalık aktivitesinden çok kronik subklinik bağırsak enflamasyonunun sonucunda yükseliyor olmasından da olabilir. CRP'nin akut enflamasyon durumunda daha hızlı yükselmesi ve enflamasyon azaldığında daha hızlı düşüşe geçiyor olması da bu durumu destekleyici bir özelliktir.

FK ile kompozit hastalık aktivite ölçekleriyle korelasyonunu inceleyen araştırmaların sonuçları da akut faz yanıtlarına benzer şekilde çelişkileri barındırmaktadır. FK düzeyi ile BASDAI'nin korele olduğu gösterildiği çalışmaların^{25,34} aksine biz FK ile BASDAI arasında ilişki saptayamadık. Benzer şekilde FK'nın bir diğer kompozit hastalık aktivite ölçeceği olan ASDAS-CRP ile de ilişkisini saptayamadık. Bizim verimize benzer şekilde Simioni J ve ark.²⁷ da FK düzeyi ile CRP ve ASDAS-CRP arasında anlamlı ilişki gösterememiş olmakla birlikte, birçok çalışma bunun aksini desteklemektedir^{16,25,26}. Öte yandan FK düzeyi ile hastalık aktivite skorlarından yalnızca ASDAS-ESH arasında anlamlı ilişki saptadık. FK'nın ASDAS-CRP ile ilişkili çıkmazken ASDAS-ESH ile ilişkili çıkmasının nedeninin bu skorları hesaparken kullandığımız ESH ve CRP'nin dolaylı etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Son olarak, sigara ile enflamasyon arasındaki ilişki göz önüne alındığında, sigaranın hem proenflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkinlik gösterebildiği bilinmektedir. Önceki çalışmalarda sistemik lupus, Crohn, Graves gibi otoimmün hastalıklarda sigara kullanımıyla hastalık aktivitesinin arttığı ortaya konmuştur³⁷⁻³⁹. Bunun aksine aktif sigara kullanımının Behçet hastalığında (BH) oral aftları azalttığı ve ülseratif kolitte (ÜK) de hastalık aktivitesi ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir^{40,41}. Bu çalışmada Behçet ve ÜK hastalarına benzer şekilde aktif sigara kullanımı ile FK pozitifliği arasında negatif yönde bir ilişki saptadık ($p=0,045$). İntestinal BH

ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının genetik zemin, patogenez, klinik özellikler ve anti-TNF tedavilere yanıt bakımından benzer özellikler gösterdikleri bilinmektedir⁴². Dolayısıyla, gözlemlenmiş olduğumuz sigara kullanımı-FK düzeyi ilişkisine dair bulgumuzun, SpA'daki bağırsak enflamasyonunun enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve dolayısıyla da BH ile benzer patogenetik özellikler göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, kesitsel doğasının FK düzeylerinin uzun dönem hastalık progresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi sınırlamasıdır. Ek olarak belirli bir coğrafi bölgeyi kapsayan tek merkezde yapılmış olması da bulguların farklı popülasyonlara ve etnik gruplara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Diğer kısıtlılıkları arasında kontrol grubunun olmaması, PsA aktivitesi için daha özgün olan PsARC gibi skorlama sistemlerinin kullanılmamış olması, gaita örneği almadan önce NSAİİ kullanımına sınırlama getirilmemiş olması sayılabilir. Bu kısıtlılıklar, çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasında ve gelecekteki araştırmalara yön verilmesinde dikkate alınmalıdır. Öte yandan PsA hastalarının da dahil edilmesi, GIS semptomu olan hastalar ve eşlik eden İBH olanların dışlanmış olması ve farklı hastalık aktivite indekslerinin karşılaştırılması çalışmanın güçlü yönlerinden sayılabilir. Bulgularımız, bu alandaki araştırmaların derinleştirilmesi ve genişletilmesi için bir temel teşkil edebilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları SpA hastalarında FK düzeylerinin, enflamasyonun bir göstergesi olarak hastalık aktivitesinin daha hassas ve spesifik bir şekilde değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu, özellikle ESH ile anlamlı korelasyon göstermesi göz önüne alındığında, tedavi planlarının daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunabilir. Ancak, FK'nın CRP ile ilişkisiz bulunması, bu biyobelirtecin tüm hastalar için evrensel bir gösterge olmayabileceğini ve hasta bazında değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir. Elde edilen bulguların doğrulanması ve FK'nın klinik pratiğe entegrasyonu için daha geniş ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, FK düzeylerinin farklı tedavi stratejileri altındaki değişimlerini ve hastalık progresyonunu nasıl etkilediğini inceleyen çalışmalar yararlı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 04.09.2019_19-9T/60, tarih: 04.09.2019) alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hasta Onayı: Tüm katılımcılar çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam verdi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.S., B.B., F.Y.Z., **Dizayn:** E.S., B.B., F.Y.Z., **Veri Toplama veya İşleme:** E.S., N.G.U., F.Y.Z., **Analiz veya Yorumlama:** E.S., N.G.U., F.Y.Z., **Literatür Arama:** E.S., B.B., N.G.U., F.Y.Z., **Yazan:** E.S., F.Y.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1511-21.
- Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020;6:e001136.
- Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1-3.
- Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:409-15.
- Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):364-6.
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol.* 1995;22:2273-8.
- Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34:745-53.
- Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease-a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020;14:35-60.
- Lindqvist U, Kristjansson G, Pihl-Lundin I, Hagforsen E, Michaëlsson G. Patients with psoriatic arthritis have an increased number of lymphocytes in the duodenal mucosa in comparison with patients with psoriasis vulgaris. *J Rheumatol.* 2006;33:924-7.
- Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.* 1991;266:7706-13.
- Brandtzaeg P, Gabrielsen TO, Dale I, Müller F, Steinbakk M, Fagerhol MK. The leucocyte protein L1 (calprotectin): a putative nonspecific defence factor at epithelial surfaces. *Adv Exp Med Biol.* 1995 371A:201-6.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:524-34.
- van den Bergh FA, Kolkman JJ, Russel MG, Vlas Kamp RT, Vermes I. Calprotectin: a fecal marker for diagnosis and follow-up in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:2360-5.
- Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2019;86:691-8.
- Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin strongly and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: a 1-year prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:295.
- Olofsson T, Lindqvist E, Mogard E, Andréasson K, Marsal J, Geijer M, et al. Elevated faecal calprotectin is linked to worse disease status in axial spondyloarthritis: results from the SPARTAKUS cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1176-87.
- Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106948.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe' R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
- Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18-24.
- van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811-8.
- Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:47-53.
- Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol.* 1995;34:793-4.
- Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R261.
- 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;47:435-44.
- Simioni J, Skare TL, Campos APB, Kotze L, Messias-Reason I, Ioshii SO, et al. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res.* 2019;50:41-6.
- Ercalik C, Baskaya MC, Ozdem S, Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J Gastroenterol.* 2021;22:272-77.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanebe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879-88.
- Klingberg E, Strid H, Stahl A, Deminger A, Carlsen H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:21.
- Moreno Martinez MJ, Moreno Ramos MJ, Linares Ferrando LF. Relationship between fecal calprotectin, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and other markers of disease activity in patients with spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019;15:360-62.
- 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;47:48-55.
34. 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):71-4.
35. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1357-62.
36. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;6:368.
37. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1215-21.
38. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:993-1002.
39. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32:231-9.
40. Rizvi SW, McGrath H Jr. The therapeutic effect of cigarette smoking on oral/genital aphthosis and other manifestations of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S77-8.
41. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481-96.
42. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behçet's disease: A true inflammatory bowel disease or merely an intestinal complication of systemic vasculitis? *Yonsei Med J.* 2016;57:22-32.