

Derleme

Ankilozan Spondilite Laboratuvar Bulguları

Laboratory Findings of Ankylosing Spondylitis

Arzu ATICI¹

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

ÖZET

Ankilozan spondilit, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu ile karakterize spondilartropati grubundan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın semptomları sıklıkla geç adolesan veya erken erişkin dönemde başlar. Tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanır. AS için spesifik laboratuvar testleri yoktur. Ancak hastalık aktivitesini değerlendirmek için akut faz reaktanları, sınıflama için ise HLA B-27 sıklıkla kullanılmaktadır. Bu makalede ankilozan spondilite kullanılan laboratuvar bulguları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: ankilozan spondilit, laboratuvar testler, CRP, HLA-B27

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis is a systemic chronic inflammatory disease that mainly affects the sacroiliac joint and spine. It is a type of spondyloarthritis. Symptoms usually start at late adolescent or early adult period. Diagnosis is based on a combination of clinical, laboratory and radiology findings. There is no specific diagnostic laboratory test, but acute phase reactants indicate disease activity and classification criteria include HLA-B27 test. Laboratory findings of ankylosing spondylitis is discussed in this article.

Keywords: ankylosing spondylitis, laboratory tests, CRP, HLA-B27

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), kendine özgü klinik, fizyopatolojik, radyografik ve genetik özellikleri olan etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, sakroiliak ve omurga eklem tutulumu ile karakterize kronik romatizmal bir hastalıktır (1). İnflamatuvar bel ağrısı ile karakterizedir. Omurgada kısıtlılık ve fiziksel fonksiyon kaybına yol açacağı için erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Tanı klinik, muayene ve radyolojik bulgularla konulmaktadır. Daha sonra Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) tarafından tanımlanan ASAS aksiyal spondilartrit sınıflama kriterleriyle laboratuvar bulgusu olarak CRP ve HLA-B27 değerlendirilmeye katılmıştır (2). Ayrıca akut faz reaktanlarından sedimentasyon ve CRP hastalık aktivitesi izleminde sıklıkla kullanılmaktadır.

Kronik hastalık olması ve diğer organ tutulumlarına bağlı olarak hematolojik ve biyokimyasal bulgular saptanabilir. Ayrıca günümüzde çeşitli biyolojik belirteçler de araştırılmaktadır.

Hemogram, Biyokimya ve Otoantikolarlar:

Bazı şiddetli vakalarda orta derecede normositer anemi ve trombositoz görülebilir (3). Periferik kandaki lökositlerin sayısı normaldir.

Kemik kaynaklı serum ALP düzeyi bazı hastalarda orta derecede yükselebilir (1, 4). Kreatin kinazda hafif artış olabilir, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (5). Renal tutulum olursa üre, kreatinin değerleri yükselebilir ve idrar tetkikinde proteinüri veya hematüri saptanabilir (6). RF negatiftir ya da normal toplumdakine benzer düşük titrede pozitif olabilir. Otoantikolar genellikle negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal ya da artmış olabilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artmaktadır ve akut faz reaktanlarıyla, hastalık aktivitesiyle ve periferik eklem tutulumuyla korelasyon göstermektedir (1).

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Arzu ATICI, Uzm. Dr.

Yazışma Adresi: Sağlık Bilimleri Ün., Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, E-5 Karayolu Üzeri, İçerenköy, Ataşehir, İstanbul
Tel: +90 (216) 578 30 00

E-Posta: arzusinatıcı@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 21.03.2017

Makalenin Kabul Tarihi: 08.06.2017

Akut faz reaktanları:

Akut faz yanıtı, inflamasyon, doku hasarı, bakteriyel enfeksiyon, malignite, travma ve cerrahi işlemler sonrasında ortaya çıkan nonspesifik bir reaksiyondur. Hem akut hem de süregelen inflamasyonun yansımasıdır. Akut faz proteinleri, aktive olmuş monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından salınan IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılır ve hepatositler tarafından üretilirler (7). Pozitif reaktanlar yani inflamasyon sırasında artan en önemli akut faz proteinleri: CRP, Fibrinojen, alfa1-antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, serum amiloid protein A ve özellikle kompleman 3 başta olmak üzere değişik kompleman komponentleridir. Negatif akut faz reaktanlarından başlıcaları ise albumin, transferin, alfa-fetoprotein, transtretin sayılabilir (8, 9).

Akut faz proteinleri patojenlerin fonksiyonlarını kolaylaştırır ve inflamatuvar hücrelerden salınan proteolitik enzim ve serbest oksijen radikallerini inhibe ederek, doku hasarını önler ve hasar gören dokuların onarımına katkıda bulunurlar (10).

Sedimentasyon (ESH): Akut faz proteinlerindeki artışı indirek olarak gösteren bir yöntem olsa da günümüzde hala çok yaygın olarak kullanılan bir tetkiktir. 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kan karıştırılır ve bu karışımdaki eritrositlerin 200mm'lik Westergreen tüpündeki 1 saatte çökme miktarı olarak ölçülür. Erkeklerde 15mm/h, kadınlarda 20mm/h'e kadar normal kabul edilir. ESH yaşla birlikte artar. Ayrıca cinsiyet, tokluk, gebelik gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Saklanmış örneklerde bakılamaz (10). Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi eritrositlerin agregasyonu ile eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artışa yol açar (11). Alfa2 makroglobulin ve immünglobulinler gibi çeşitli proteinlerin arttığı mono ve poliklonal gamapati durumlarında ve eritrosit düzeyi azaldığında ESH yükselir. Orak hücreli anemi, polisitemi, sferositoz, hepatik ve kardiyak yetmezlikte ise ESH azalır (10).

C-reaktifprotein (CRP): CRP'ye bu isim, Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için verilmiştir (12). Gelişimini yüz milyonlarca yıl korumuş, 23-kD subünitlerine non-kovalent olarak bağlanan 5 benzer subunit içeren bir pentamerdir. Tüm insanların plazmasında eser miktarda mevcuttur (12). CRP, infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren ve en yaygın kullanılan testtir. CRP'nin sentezi esas olarak

karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan başta IL-6 olmak üzere sitokinlerin etkisi ile gerçekleşir (12). Serum CRP düzeyleri radioimmünassay, enzim immunoassay ve lazer nefeleometri ile mg/dl, mg/L veya microgram/ml olarak ölçülebilir (7). Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir (14).

ESH ve CRP AS hastalarının %50-70'inde yüksek bulunmaktadır (15). Periferik eklem tutulumu veya inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte olanlarda ESH ve CRP daha çok yükselmektedir (16). Yüksek serum CRP düzeylerinin sakroiliit progresyonunda güçlü pozitif bir gösterge olduğu da saptanmıştır (3).

Serum Amiloid A (SAA): Bir apolipoproteindir. Primer sentez yeri karaciğerdir, ancak ekstrahepatik üretim de bildirilmiştir. SAA sentezinin başlatılmasında öncelikle IL-1 ve IL-6 olmak üzere çeşitli sitokinler ve TNF rol oynamaktadır. Ekstrasellüler matriksi parçalayan enzimleri uyarır ve inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine kemotaksisini sağlar.

Amiloidozda depolanan Amiloid A proteininin prekürsörüdür. SAA düzeylerinde artan yaşla birlikte değişiklik saptanmamıştır. Enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz inflamasyonda 6-8 saat içinde normal değerlerini 1000 katına çıkabilmektedir. CRP'ye göre daha erken ve daha hızlı yükselmektedir (8).

Yapılan bir çalışmada AS hastalarında SAA düzeylerindeki artışın ESR, CRP ve klinik aktivite skoru BASDAI ile önemli korelasyon gösterdiği saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada ise inflamatuvar markerlardan özellikle CRP ve SAA'nın etanercept ve infliximab tedavisi alan AS hastalarında inflamasyonun izleminde faydalı olduğu gösterilmiştir (18). ESH, CRP gibi inflamatuvar hastalık markerları AS hastalarının çoğunda yükselse de tüm hastalarda artış olmamaktadır ve hastaların semptomlarıyla ve radyolojik progresyonla her zaman korelasyon göstermemektedir. Bundan dolayı bu markerlar AS hastalık aktivitesini izlemde her zaman yardımcı olamamaktadırlar (3). Bu da hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için daha kesin belirteçlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Günümüzde bu amaçla çeşitli biyolojik belirteçler araştırılmaktadır.

Biyolojik Belirteçler:

Matrixmetalloproteinazları (MMP) ve Metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP): Kronik artritlerin patolojik özelliği ekstrasellüler matriks (ESM) komponentlerinin degradasyonudur.

MMP'lerin ekstrasellülmatriksin degradasyon ve remodeling sürecinde önemli rolleri vardır ve normal fizyolojik sürecin yanı sıra birçok artrit, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi patolojik süreçlerde de rol oynarlar. MMP'ler artritli olanlarda fibroblastlar, makrofajlar, sinovyal hücreler, endotelial hücreler, nötrofiller ve kondrositler tarafından IL-1, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasına yanıt olarak salgılanır. MMP aktivitesi alfa-2 makrogobulinler ile TIMP gibi inhibitörler tarafından regüle edilir. MMP ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması inflamasyon eklemde Ekstrasellüler Matriks (ESM) degradasyonu ile sonuçlanır (19, 20).

MMP ve TIMP serum düzeylerinin hastalık aktivitesini saptamada klinik yararı araştırılan, 42 AS hastası ve 20 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada, MMP'ler arasında sadece MMP3'ün düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca MMP3 düzeyi ile BASDAI arasında da pozitif korelasyon saptanmış ve korelasyon 1 yıllık izlemde devam etmiştir. MMP3'ün AS'de yüksek hastalık aktivitesinin belirlenmesinde sedimentasyon ve CRP'ye göre daha hassas olduğu saptanmıştır (21).

Sitokinler:

Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF): AS hastalarında M-CSF'nin rolü araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada 41 AS hastasında serum M-CSF düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca serum M-CSF düzeyleri ile BASDAI, sedimentasyon ve serum IgA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (19).

IL-6: Serum IL-6 seviyelerinin AS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (22). Aktif hastalığı olanlarda IL-6 düzeyinin daha da yüksek olduğu saptanmıştır (23). Çeşitli araştırmalarda IL-6 ile ESH, trombosit sayısı, tutukluk (vizuel analog skor), BASDAI, fiziksel mobilite düzeyi gibi parametreler arasında korelasyon bulunmuştur (20). Multipl regresyon analizleri göstermiştir ki IL-6 düzeyindeki erken azalma, BASDAI skorundaki ve spinal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivite düzeyindeki iyileşme ile önemli derecede ilişki bulunmaktadır (24).

Kartilaj ve Kemik Biyolojik Belirteçleri: Artiküler kartilaj başlıca proteoglikan agrekanla kompleks yapmış Tip II kollajen fibrillerden oluşur. Dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalığında Tip II kollajenin ayrılmasıyla neopitoplar oluşur. C2C ve C1, 2C neopitopları degradasyon belirteci olarak kabul edilmektedir.

Tip II kollajen sentezi, kartilajda TipII kollajen C-propeptid (CPII) ile direkt orantılıdır. CPII/2C oranı tip II kollajen sentez ve degradasyon dengesini yansıtır. Esas kartilajproteoglikanı olan agrekanır. Agrekan döngüsündeki artışı agrekanepitopu (846) yansıtır (20, 25). Yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda serum CPII, CPII/C2C oranı, agrekan 846 epitopu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve CPII/C2C oranının CRP düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Serum CPII ve 846 epitopunun hyalin kırık ve intervertebral disklerdeki biyosentez döngüsü ile ilişkili olabileceği ve encondral ossifikasyonun sonucu olan progresif kemik formasyonunu yansıtabileceği bildirilmiştir (26).

Genetik Testler:

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Artık AS ile en güçlü ilişkinin HLA-B27 genleri arasında olduğu bilinmektedir.

HLA B27, MHC sınıf I moleküllerinin HLA-B allelidir ve AS için genetik sorumluluk taşıyan belirteçlerin en iyi tanınanıdır (27). AS hastalarında % 74-89 oranında HLA-B27 pozitifdir. HLA B-27 pozitif bireylerde AS için risk %2-10 arasındadır (28). Bu da göstermektedir ki HLA B-27 AS için oldukça sensitiftir, ancak spesifitesi düşüktür. AS HLA B-27 yokluğunda da oluşabileceği için rutin taramada kullanılması uygun değildir (1). Ancak ASAS sınıflama kriterlerine göre kliniğin olduğu ancak radyolojik olarak sakroileit saptanmadığı durumlarda önem taşımaktadır (28).

HLA B27'nin 140'tan daha fazla alt tipi tespit edilmiştir (27). Hepsisi AS ile ilişkili değildir. AS ile ilişkisi olan alt tiplerin en sık rastlanılanı HLA-B*27:05, B27:01, B*27:02, B*27:04 ve B*27:07'dir (27). Bazı bulgular HLA-B27 pozitif hastalarda, negatif olanlara göre hastalığın daha şiddetli olabileceğini göstermekle birlikte bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (29).

Genetik çalışmalar sonucu AS'in, HLA B-27'den başka HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 ve HLA-DRB1'in de AS için predispozan faktör olduğu gösterilmiştir (30).

Sinovyal Sıvı Analizi: Ankilozan spondilite periferik eklem tutulumu varlığında eklemde yapılan sinovyal sıvı analizi, diğer inflamatuvar artritlerden farklılık göstermemektedir.

Normal sinovyal sıvı berrak, renksiz veya açık sarı ve akışkandır. Efüzyonun bulanık olması inflamatuvar hücrelerin varlığını gösterir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal sıvının akışkanlığı azalır. 2000-50000 hücre/mm³ inflamatuvar olarak tanımlanır (31).

Solunum Fonksiyon Testleri: AS'de göğüs ekspansiyonunda azalma akciğer kapasitesinde dispneye yol açacak kadar azalmaya sebep olmaz. Diyafragmatik katılımda artma yeterli ventilasyonu sağlayabilir. Ancak nadiren de olsa AS hastalarında parankim ve plevral tutulum olabilir ve parankimal tutulumla ilişkili olarak restriktif akciğer hastalığı görülebilir (5). Böyle hastalarda SFT'de vital kapasitede azalma ve fonksiyonel rezidüel volümde artış saptanır (15).

KAYNAKLAR

- Kamanlı A, Gülkesen A. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit sistematik karşılaştırması. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4 (1):89-98.
- 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 (6):777-83.
- Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Practice&Research Clin Rheum* 2012;26: 135-145.
- Kabasakal Y. Spondilartritler: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. *Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz matbaası; 1999. sy:147-159.*
- Özgöçmen S. Ankilozan spondilitin klinik ve laboratuvar bulguları. *Romatoloji. Ed. Ataman Ş, Yalçın P. Ankara: NM & Medikal Nobel Tıp Kitabevi; 2012. sy:583-596.*
- Çeliker R. Ankilozan spondilit klinik özellikleri. *Romatizma* 2000;15: 15-21.
- Doğan ŞK, Tur BS. Akut faz proteinleri. *Romatoloji. Ed. Ataman Ş, Yalçın P. Ankara: NM & Medikal Nobel Tıp Kitabevi 2012. sy: 201-208.*
- Batrel A, Gençer S, Özer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: CRP ve Serum amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2003; 14(3):220-224.
- Singh NK, Varshney AN, Meena RP. Serum amyloid A as a sensitive marker of disease activity in rheumatic diseases. *Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology* 2014; 2(S1):1-6.
- Keser G. Romatolojik hastalıkların tanısında hematolojik, biyokimyasal ve seroimmünolojik incelemeler: Gümüşdiş G, Doğanavşargil, editörler: E. *Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999. sy: 147-159.*
- Wilk AS, Fritzer MJ. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar testler. Çev. Ed. Arasil T. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011. sy: 219-237.
- Yücel AE. C-Reaktif Protein ve diğer akut faz proteinlerinin klinik kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52.
- Ballou SP, Kushner I. İnflamasyonun laboratuvar değerlendirilmesi. Çev. Ed. Arasil T. Kelley Romatoloji, Ankara: Güneş Kitabevi 2006. sy: 720-727.
- Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe G, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000 ;46(7): 934-38.
- J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, A Boonen, A Zink. Ankylosing spondylitis: an overview. Extended report. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii8-iii18
- Zochling J, Braun J. Assesment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl 39):133-41.
- Lange U, Boss B, Teichmann J, Klor HU, Neeck G. Serum amyloid A: an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2000;19:119-22.
- de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, Hazenberg BP, Wolbink GJ. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for Patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11): 1484-90.
- Chen CH, Yan Yu DT, Chou CT. Biomarkers in spondyloarthropathies. In: Lopez-Larrea C, Diaz-Pena R, eds. *Molecular mechanism of spondyloarthropathies. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media, 2009. p.122-32.*
- Bodur H. Ankilozan spondilitte biyolojik belirteçler. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(1):23-7.
- Chen CH, Lin KC, Yu DTY, Yang C, Huang F, Chen HA et al. Serum matrixmetallo proteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology* 2006;45 (4):414-420
- Bal A, Ünlü E, Bahar G, Aydoğ E, Ekşioğlu E, Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2007;26:211-215.
- Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, Larrosa M, J. Munoz-gomez. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (11): 2319-2324.
- Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:511-7.
- Vlam K. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2010 (24); 671-682.
- Kim TH, Stone M, Payne U, Zhang X, Ionescu M, Lobanok T, King L, Poole AR, Inman RD. Cartilage biomarkers in ankylosing spondylitis relationship to clinical variables and treatment response. *Arthritis Rheum.* 2005; 885-891.
- Kaya T. Ankilozan spondilitte etiyoloji ve patogenezi, Ataman Ş, Yalçın P, editörler: Romatoloji. Ankara: NM & Medikal Nobel Tıp Kitabevi. Sy: 575-582.
- Taurog JD, Chhabra A, Colbert R. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016; 374:2563-2574.
- Maksymowych WP. Ankilozan spondilitin etiyolojisi, patogenezi ve patolojisi. Çev. Ed. Arasil T. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011. sy: 1115-1129.
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
- Wise C. Eklem ve yumuşak dokuların artrosentez ve enjeksiyonları. Çev. Ed. Arasil T. Kelley Romatoloji. sy:692-709.