

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİ
HASTALARINDA SERUM
STANNİOCALSİN-1, SIRT3, BNIP3
DÜZEYİNİN HASTALIK
AKTİVASYONUyla İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.AYŞEGÜL ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR HÜLYA UZKESER

ERZURUM-2025



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ayşegül ÖZSOY	Sınav tarihi: 07 / 04 / 2025
Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof.Dr.Hülya UZKESER 02.03.2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum stanniocalsin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi	
Belirlenme Tarihi :02.03.2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar () Prospektif () Retrospektif (x) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezsinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Tez çalışmasının oy birliği ile kabulüne onay verilmiştir.

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Akın Erdal	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Hülya UZKESER	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Meltem ALKAN MELİKOĞLU	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı Başkanlığı'nın 11.01.2024 tarihli yazısı ile “Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum Stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi ” konulu tez çalışmasının araştırma görevlisi Dr. Ayşegül ÖZSOY tarafından yapılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş, 21.02.2024 tarihli ve 01 sayılı oturumun 22 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje komisyonu tarafından 10777 Proje ID ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TEŞEKKÜR.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Spondiloartropatiler.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Özellikler.....	5
2.1.4.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları.....	5
2.1.4.1.1. İnflamatuar Bel Ağrısı.....	5
2.1.4.1.2. Kalça Tutulumu.....	6
2.1.4.1.3. Periferik Artrit	6
2.1.4.1.4. Entezit.....	6
2.1.4.1.5. Daktilit.....	7
2.1.4.2. Ekstra-artiküler Tutulumlar.....	7
2.1.4.2.1. Göz Tutulumu.....	7

2.1.4.2.2. Kardiyovasküler Tutulum.....	7
2.1.4.2.3. Pulmoner Tutulum.....	7
2.1.4.2.4. Nörolojik Tutulum.....	8
2.1.4.2.5. Renal Tutulum.....	8
2.1.4.2.6. Gastrointestinal Tutulum.....	8
2.1.5. Tanı ve Sınıflama.....	8
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.7 Radyolojik Bulgular.....	12
2.1.7.1 Direkt Radyografi.....	13
2.1.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.1.7.3 Bilgisayarlı Tomografi.....	14
2.1.7.4 Ultrasonografi.....	14
2.1.8 Tedavi.....	14
2.1.8.1 Nonfarmakolojik Tedavi.....	15
2.1.8.2 Farmakolojik Tedavi.....	15
2.1.8.2.1 Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar.....	15
2.1.8.2.2 Glukokortikoidler.....	15
2.1.8.2.3 Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD).....	16
2.1.8.2.4 Biyolojik Tedaviler.....	16
2.1.8.2.4.1 TNF-alfa İnhibitörleri.....	16
2.1.8.2.4.2 IL-17 İnhibitörleri.....	16
2.1.8.2.4.3 JAK İnhibitörleri.....	17

2.2 Stanniocalcin-1.....	17
2.3 Sirtuin-3.....	18
2.4 BNIP3.....	19
2.5 İnterlökin-17 ve İnterlökin-23.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Çalışma Protokolü.....	22
3.2 Klinik Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler.....	23
3.2.1 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ).....	23
3.2.2 Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI).....	23
3.2.3 Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI).....	23
3.2.4 Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS).....	24
3.3 Kan Örneklerinin Alınması.....	24
3.4 Analitlerin Tayin Yöntemleri.....	24
3.5 İstatistiksel Analiz.....	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKÇA.....	65
EKLER.....	76
EK-1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	76
EK-2.BASDAİ	79
EK-3.BASFI.....	81
EK-4.Erişkin hastalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu.....	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ASAS İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri.....	6
Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri (1984).....	9
Tablo 3. Amor Kriterleri.....	10
Tablo 4. ESSG Kriterleri.....	10
Tablo 5. ASAS Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri.....	11
Tablo 6. ASAS Periferik Spondiloartrit Sınıflama Kriteri.....	12
Tablo 7. Radyografik Sakroileit Evrelemesi.....	13
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	21
Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	22
Tablo 10. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	27
Tablo 11. Aksiyal SpA grubunun hastalık özellikleri-1.....	31
Tablo 12. Aksiyal SpA grubunun hastalık özellikleri 2.....	32
Tablo 13. Axial SpA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESR ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 14. Aksiyal SpA grubunda BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH parametreleri ile IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3, CRP, ESH değerleri arasındaki korelasyon analizi	40
Tablo 15. Aksiyal SpA grubunda BASFİ, BASMİ parametreleri ile STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, CRP, ESH değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	41
Tablo 16. Tüm katılımcıların IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3, ESH ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.....	42

Tablo 17. Aksiyal SpA grubunda STC-1, BNIP3, SIRT3 parametreleri ile ESH, CRP, IL-17, IL-23, STC-1, SIRT3, BNIP3 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.....	42
Tablo 18. Aksiyal SpA ve tüm katılımcılarda IL-17, IL-23 parametreleri ile CRP, ESH, IL-17, IL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.....	43
Tablo 19. Hastalık aktivite düzeyine göre oluşturulan gruplarda IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 20. Aksiyal SpA grubunda HLA-B27 pozitif ve negatif olanlar arasında IL-17, IL-23,STC-1, BNIP3, SIRT3 değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 21. Aksiyal SpA grubunda DMARD veya NSAİ ile Biyolojik ajan kullananlar arasında IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 değerlerinin karşılaştırılması.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının yaş histogram grafiği.....	28
Şekil 2. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının medeni durum daire grafiği....	29
Şekil 3. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının yaşadığı yer daire grafiği.....	29
Şekil 4. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının sosyoekonomik düzey daire grafiği.....	30
Şekil 5. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının BMI histogram grafiği.....	30
Şekil 6. Aksiyal SpA grubunun hastalık başlangıç yaşı histogram grafiği.....	32
Şekil 7. Aksiyal SpA grubunun HLA-B27 histogram grafiği.....	33
Şekil 8. Aksiyal SpA grubunun radyografik sakroiliak evremelesi histogram grafiği.....	33
Şekil 9. Aksiyal SpA grubunun BASDAI daire grafiği.....	34
Şekil 10. Axial SpA grubunun ASDAS-CRP daire grafiği.....	34
Şekil 11. Aksiyal SpA grubunun ASDAS-ESH daire grafiği.....	35
Şekil 12. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının STC-1 histogram grafiği.....	36
Şekil 13. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının BNIP3 histogram grafiği....	37
Şekil 14. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının SIRT3 histogram grafiği....	37
Şekil 15. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının IL-17 histogram grafiği.....	38
Şekil 16. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının IL-23 histogram grafiği.....	38
Şekil 17. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının ESH histogram grafiği.....	39
Şekil 18. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının CRP histogram grafiği.....	39
Şekil 19. Grupların STC-1, SIRT3, BNIP3 verilerine göre çizilen ROC eğrisi.....	46
Şekil 20. Grupların IL-17 ve IL-23 verilerine göre çizilen ROC	47

KISALTMALAR DİZİNİ

AFR	: Akut Faz Reaktanı
Aks SpA	: Aksiyal Spondiloartropati
AMPK	: AMP ile aktive olan protein kinaz
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assesment of Spondyloarthritis Internal Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
AUC	: Eğri altında kalan alan
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BMI	: Body Mass Index
BNIP3	: Bcl-2 benzeri 19-kDa etkileşimli protein 3
BT	: Bilgisayar Tomografi
CRP	: C-reaktif protein
CCP	: Siklik Sitrülinlenmiş Peptid
DECT	: Dual enerji bilgisayar tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
ERAP	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: European Spondyloarthropaty Study Group
EULAR	: European League Against Rheumatism

FLS	: Fibroblast benzeri sinovyal hücre
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JAK	: Janus kinase
LPS	: Lipopolisakkarit
MAİT	: Mucosal-associated invariant T
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MİP	: Makrofaj inhibitör protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NK	: Naturel killer
nr-AksSpA	: Nonradyografik aksiyel spondiloartrit
NSAİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
OA	: Osteoartrit
OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
PG	: Prostaglandin
PsA	: Psöriatik artrit
RA	: Romatoid artrit
ROC	: Receiver operating characteristic
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SIRT	: Sirtuin
SpA	: Spondiloartrit

STC	: Stanniocalsin
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz faktör
UCP	: Uncoupling protein
uSpA	: Undiferansiye spondiloartrit
US	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım eğitime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Akın ERDAL, Prof. Dr. Meltem Alkan Melikoğlu, Doç. Dr. Ayhan KUL, Doç. Dr. Fatih Baygutalp, Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen hep yanımda olan sorumlu tez hocam Prof. Dr. Hülya UZKESER'e;

Tezimin laboratuvar aşamalarındaki tüm işlemlerinde ve istatistik sürecinde akademik deneyimleriyle destek olan değerli hocam Doç.Dr. Esra Laloğlu'na ve Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışan ekibe;

Rotasyonlarımda eğitime katkısı olan diğer bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım kıdemlilerim ile birlikte huzurla çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma;

Fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire ve tüm klinik personeline;

Her zaman beni düşünen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan başta sevgili annem Oya ÖZSOY olmak üzere tüm aileme teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Aksiyal Spondiloartropati Hastalarında Serum Stanniocalsin-1, SIRT3, BNIP3 Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Aksiyal Spondiloartropati (Aks SpA) hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum Stanniocalsin-1 (STC-1), Sirtuin 3 (SIRT3) ve Bcl-2 benzeri 19-kDa etkileşimli protein 3 (BNIP3) ile IL-17 ve IL-23 düzeylerini ölçüp çıkan sonuçları iki grup arasında karşılaştırmayı, bu markerların hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 85 Aksiyal SpA hastası ve 80 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcıların tıbbi biyokimya laboratuvarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 seviyeleri ile diğer inflamatuvar parametreler incelendi. Hastalık aktivitesini değerlendirme de BASDAİ (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ve ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) skorları, hastaların fonksiyonel durumu için BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ve omurga hareketliliğini belirlemede BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi) skoru kullanıldı.

Bulgular: Aksiyal SpA hastalarının serum STC-1, SIRT3, BNIP3 medyan değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu, IL-17 ve IL-23 medyan değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). BASDAİ ile STC-1, SIRT3 ve BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH ile STC-1 arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile SIRT3, BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca hastalık aktivitesi arttıkça serum STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyeleri anlamlı derecede azalırken, IL-17, IL-23 seviyelerinde ise anlamlı derecede artış izlendi. BASFI ile STC-1 arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde, BASFI ile SIRT3, BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. BASMI ile STC-1, SIRT3, BNIP3 serum seviyeleri arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon izlendi. Aksiyal SpA ile sağlıklı kontrol grupları arasında STC-1, SIRT3, BNIP3 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değerleri STC-1 için 0,861, SIRT3 0,897 ve BNIP3 0,793 olup bu markerların üçünde istatistiksel olarak anlamlı tanısal değeri vardı ($P < 0.001$). Aksiyal SpA grubunda STC-1, SIRT3

ile IL-17, IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon gösterildi. BNIP3 ile IL-17 arasında iyi, BNIP3 ve IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde ilişki saptandı.

Sonuç: Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu markerların Aksiyal SpA tanısında yardımcı olarak kullanılabileceği ve azalmış serum seviyelerinin artan hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceği bulunmuştur. Düşük serum STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyelerinin azalmış fiziksel fonksiyon ve artmış hareket kısıtlılığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Daha geniş katılımcıların sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçlarımızı doğrulaması halinde; STC-1, SIRT3, BNIP3'ün hastalık patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması ile Aks SpA hastaları için yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Aksiyal Spondiloartropati, Hastalık aktivitesi, Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Serum Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3 Levels with Disease Activation in Axial Spondyloarthritis Patients

Objective: The aim of this study was to measure serum Stanniocalcin-1 (STC-1), Sirtuin 3 (SIRT3), Bcl-2-like 19-kDa interacting protein 3 (BNIP3), and IL-17 and IL-23 levels in patients with Axial Spondyloarthritis (Ax SpA) and healthy controls, compare the results between the two groups, and evaluate the relationship between these markers and disease activity.

Method: Our study included 85 Axial SpA patients and 80 healthy volunteers. All participants were examined serum STC-1, SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 levels and other inflammatory parameters in the medical biochemistry laboratory. BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) scores for assessing disease activity, BASFI for functional status the patients and BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index) score was used to determine spinal mobility.

Findings: Axial SpA patients were serum STC-1, SIRT3, and BNIP3 median values significantly lower than those of healthy individuals, IL-17 and IL-23 Median values were found to be significantly higher ($p < 0.001$). BASDAI with STC-1, SIRT3 and BNIP3 good negative correlation between, ASDAS-CRP and ASDAS-ESH with STC-1 a very good negative correlation between, a good negative correlation was found between ASDAS-CRP, ASDAS-ESH and SIRT3, BNIP3. In addition, as disease activity increased, serum STC-1, SIRT3, and BNIP3 levels decreased significantly. IL-17 and IL-23 levels were observed a significant increase. BASFI and STC-1 very good negative correlation between, a good negative correlation was detected between BASFI and SIRT3, BNIP3. A good negative correlation was observed between BASMI and STC-1, SIRT3, BNIP3 serum levels. In the ROC analysis performed between the axial spa and healthy control groups according to STC-1, SIRT3, BNIP3 data, the area under the curve (AUC) values for STC-1 it was 0.861, SIRT3 0.897 and BNIP3 0.793 all three of these markers had statistically significant diagnostic value ($P < 0.001$). In the axial SpA group STC-1, SIRT3 with IL-17, IL-23, was shown between very good positive correlation, a good positive correlation was between

BNIP3 and IL-17. A very good positive correlation was detected between BNIP3 and IL-23.

Conclusion: In Axial SpA patients has been shown that serum STC-1, SIRT3, BNIP3 levels may be associated with disease activity. These markers can be used as an aid in the diagnosis of Axial SpA and it has been found that decreased serum levels may be indicative of increased disease activity. It has been shown that low serum STC-1, SIRT3, BNIP3 levels may be associated with decreased physical function and increased movement limitation. If prospective studies with larger participants confirm our results; the role of STC-1, SIRT3, and BNIP3 in disease pathogenesis better understanding of may contribute to the development of new treatment options for AxS SpA patients.

Keywords: Axial Spondyloarthritis, Disease activity, Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyal Spondiloartrit (Aks SpA) esas olarak sakroiliak eklem, omurga ile periferik eklemleri etkileyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk semptomlar sıklıkla yaşamın üçüncü dekadında ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2-3 kat daha sık görülmektedir (1).

SpA patogenezi multifaktöriyel olup genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı çevresel faktörlerin etkisiyle hastalığa özgü inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır(2). Aksiyal SpA patogenezinde temel olarak osteit, entezit, kemik erozyonu ve yeni kemik oluşumu süreçlerinin işlediği bildirilmiştir(3). Entez bölgelerinde mekanik strese yanıt olarak üretilen prostaglandin E2 (PGE2) vazodilatasyon aracılığıyla inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır. Bölgeye gelen hücrelerde IL17/23 yolunun uyarılması kemikten başlayıp osteit ve entezit olarak inflamasyon oluşumu ve devamını destekler. Enteze komşu periosttaki mezenkimal hücrelerin IL-17, IL-22 aracılı proliferasyonu yeni kemik oluşum sürecine katkı sağlar(4). Hastalığın ileri evrelerinde tutulan eklemlerdeki inflamasyon fibrozis ve kalsifikasyona sebep olarak ankiloza ilerleyebilir. Bu yüzden Aksiyal SpA patogenezi ve progresyonunda rol oynadığı belirtilen inflamasyonu ve hastalık aktivitesini izlemek önemlidir(5, 6). Hastalık aktivitesi takibinde CRP, ESH sık kullanılan laboratuvar parametreleridir. Aksiyal SpA hastalarının sadece %40'ında bu iki parametre birlikte yükseldiği için hastalık aktivitesini her hastada gösteremeyebilirler(7).Aksiyal SpA'da kullanılan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)'ın yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir(8, 9).

Stanniocalcin-1 (STC-1) ilk kez balıklarda keşfedilmiş olup plazmadaki kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesinde görev alan glikoprotein hormon yapısındadır. STC-1 anjiogenez, mineral homeostazi, apoptoz,hücre proliferasyonu, inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde yer alan parakrin/otokrin faktör olarak işlev görür (10). STC-1'in insanlarda karsinogenez ve inflamasyon sürecinde rol aldığı bildirilmektedir (11). Osteoartrit (OA), retinopati, sepsisle ilişkili ensefalopati, akut akciğer hasarı, antiglomeruler bazal membran

glomerulonefriti ve kollajen kaynaklı artrit modellerinde STC-1'in antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir (12-17).

Sirtuin 3 (SIRT3) deasetilaz aktivitesine sahip aerobik metabolizmayı destekleyen mitokondriyal bir proteindir. Oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz, otofaji ve hücrel metabolik olaylarda görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda SIRT3'ün romatoid artritde (RA) hastalık patogenezi ve tanısında rol alabileceği, sistemik sklerozda hastalık aktivitesi ile şiddetini yansıtabileceği, OA ve inflamatuvar bağırsak hastalığı modellerinde ise hastalığa karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (18-21). Bcl-2-like 19-kDa-interacting protein 3 (BNIP3) apoptozda görevli Bcl-2 protein ailesinde yer alır. Hücre apoptozu ve mitokondiri işlevlerinde önemli bir role sahip olup hücre nekrozu, ROS sentezi ve otofajide görev alabilmektedir (22). Yapılan bir çalışmada farelerde STC-1'in ROS sentezini ve hücre apoptozunu inhibe ederek böbrek hasarını iyileştirdiği özellikle AMPK-SIRT3 yolu aracılığıyla hücre ölümü ve oksidatif stresi tetikleyen BNIP3'ü baskılayarak iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir (23).

Aksiyal SpA'da inflamatuvar reaksiyonun nasıl oluştuğuna dair kesin bir veri yoktur. Yeni gelişmelerle birlikte Aksiyal SpA patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bildiğimiz kadarıyla Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 düzeylerini araştıran bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 düzeylerini ölçüp; IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile birlikte değerlendirerek bu markerların hastalık aktivasyonu ile ilişkisini belirlemeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Spondiloartritler (SpA), etiyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen periferik eklem ve aksiyal iskelet tutulumuyla çeşitli klinik bulgulara neden olan bir grup inflamatuvar hastalığı içerir(24). SpA grubu içinde ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit, psöriatik artrit (PsA), farklılaşmamış spondiloartrit (uSpA) yer almaktadır(25). Bu hastalıklar genetik olarak Human lökosit antijeni (HLA-B27) ile ilişkili olup inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, daktilit, entezit, anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bir takım ortak klinik özelliklere sahiptir(26).

Aksiyal SpA radyografik ve nonradyografik (nr-axSpA) olarak iki gruba ayrılır. Nonradyografik SpA manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sakroileitin ortaya çıktığı direkt grafide sakroileit saptanmayan hastaları tanımlar. Radyografik görüntülemesinde sakroileit olan hastalar AS olarak sınıflandırılır(27). AS tanısı modifiye New York sınıflama kriterlerine göre direkt grafide sakroileit varlığına göre konulmaktaydı(28). Günümüzde Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) 2009 yılı sınıflama kriterleri kullanılmakta olup hastalar klinik ve görüntüleme koluna ayrılarak tanı almaktadır. Görüntüleme kolunda MRG kullanımı ile sakroiliak eklem inflamasyonu direkt grafiden önce saptanarak nr-axSpA tanısı erken konulmaktadır (29) .

2.1.2. Epidemiyoloji

Aksiyal SpA sıklıkla hayatın 3 .dekadında ortaya çıkar. AS erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 :1 oranında daha sık görülmekle birlikte nr-axSpA kadın ve erkeklerde benzer oranda görülmektedir(30). Son çalışmalar AS'nin toplumdaki prevalansını 9-30/10.000 olarak saptamıştır. Hastalığın sıklığı çalışmaların farklı etnik köken ve coğrafyada yaşayan popülasyonlarda yapılmasına, vaka tespitinde kullanılan tanı yöntemlerine göre değişiklik gösterebilmektedir(31). HLA-B27 pozitifliği yüksek olan toplumlarda AS prevalansıda artmıştır. Batı Kanada'da Haida yerli Amerikalılarda HLA-B27 pozitifliği %50 olup SpA prevalansı %6-10 oranında saptanmakla birlikte Japonya' da HLA-B27 pozitifliği yaklaşık %1 olup SpA

prevalansı %0,0065 olarak tespit edilmiştir(32). Türkiye’de yapılan çalışmada 16 yaş üzeri bireylerde SpA prevalansı %0,46 olup sıklık kadınlarda %0,65 erkeklerde %0,17 olarak görülmüştür(33).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

AS patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörler hastalık gelişimine neden olabilmektedir. Genetik faktörlerden HLA-B27 pozitifliği AS gelişiminin %20-30’undan sorumludur(34). HLA-B27 6.kromozom kısa kolunda yer alıp majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genlerinden HLA-1 sınıfında bulunmaktadır. HLA sınıf 1 molekülünün ana görevi sitotoksik T lenfositlere antijenik peptit sunumu yapmaktır(35). Endojen proteinlerin stoplazmada yıkımı sonucu açığa çıkan antijenik peptitler önce endoplazmik retikuluma gelir burada MHC sınıf 1 molekülü ile karşılaşır sonrasında HLA-B27, beta2mikroglobulin ile kompleks oluşturan bu peptitler hücre yüzeyine taşınarak CD8 T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelere sunulur. HLA-B27 pozitif olan bireylerin sadece bazılarında AS gelişmekte olup bu durumu açıklayabilecek bazı teoriler öne sürülmüştür(36, 37). Moleküler benzerlik teorisine göre geçirilen bakteriyal enfeksiyon esnasında antijenlere yanıt amacıyla oluşan antikorlar HLA-B27 ile çapraz reaksiyon vererek kişi kendine ait proteinlere karşı immün yanıt oluşturur (38). Artritogenik peptit teorisinde artrite neden olabilecek bir patojenle enfekte olan HLA-B27 pozitif kişilerde CD8 T lenfosit aracılı immün yanıt ortaya çıkmaktadır(39). HLA-B27 yanlış katlanma teorisi ise hücre yüzeyine ulaşmadan önce HLA-B27’nin yanlış katlanması endoplazmik retikulumda strese ve proinflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olur(40). AS patogenezinde HLA-B27 ile birlikte MHC dışı genlerden Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz (ERAP-1 ,ERAP-2)’de sorumludur. ERAP-1 yalnızca HLA-B27 pozitif olan kişilerde AS gelişimine yol açmaktadır(41). ERAP-1 deki sorunlar peptidlerin hatalı sunumuna ve artmış proinflamatuvar sitokin sinyalizasyonuna sebep olur(40). SpA patogenezinde rol alan diğer MHC dışı genler IL-17 ve IL-23 reseptör genleridir ayrıca IL-23 ilişkili genler AS dışında crohn ve psöriazis ile ilişkilidir(42). AS patogenezinde rol aldığı düşünülen çevresel faktörler biyomekanik stres ve bağırsak mikrobiyomudur. Tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlandığı yerlere entezis noktaları denir. SpA grubu hastalıkların önemli bir bulgusu entezitdir. Tekrarlayan travma sonucu entez

noktasında mikroyaralanma meydana gelir, PGE2 açığa çıkar. PGE2 vazodilatasyon ile inflamatuvar hücrelerin entez bölgesinde toplanmasını sağlar ayrıca IL-17 üretimini artırarak IL-17/23 yolağını uyarır(43). AS'li bireylerde inflamatuvar sürecin yönetimindeki hatadan dolayı entezitin devam ettiği varsayılmaktadır(44). Bağırsak bariyerinin bozulması sonucunda IL-23 dolaşıma geçerek entezal bölgelerden IL-17 ve TNF alfa salınımına neden olarak biyomekanik stres olmaksızın entezit oluşumuna neden olur. AS'de entez bölgesinde inflamasyonu takiben doku onarımı ve yeni kemik oluşumu gözlenir. İnflamasyonda TNF ve IL17, doku onarımında mezenkimal hücreler, IL-17, TNF, IL-22 ve yeni kemik oluşumunda osteoblast , kemik morfojenik protein, WNT -1 glikoprotein rol alır(4).

2.1.4. Klinik Özellikler

2.1.4.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

2.1.4.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı

Aksiyal SpA'da inflamatuvar karakterde bel ağrısı görülür, sabah tutukluğu eşlik edebilir. Hastalar tipik olarak gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyanabilir. Zaman içerisinde radyografik görüntülemelerde karakteristik sindesmofit ve ankiloz oluşursa hastalarda spinal mobilitede azalma ile fonksiyonel kayıp gelişebilir(1). ASAS 'ın 2009 yılında inflamatuvar bel ağrısı için geliştirmiş olduğu tanı kriteri tablo 1'de verilmiş olup yapılan çalışmada duyarlılığı %77, özgüllüğü %91.7 olarak saptanmıştır. Bu beş kriterden dördünün olması tanı için yeterlidir(45).

Tablo 1.ASAS İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

40 yaşından önce başlaması
Sinsi başlangıç
Egzersizle düzelme
İstirahatle düzelmemesi
Gece ağrısı (yataktan kalkınca düzelme)

2.1.4.1.2.Kalça Tutulumu

Juvenil dönemde hastalığı başlayanlar kalça etkilenimi açısından yüksek riske sahiptir.Kalça tutulumu önemli bir morbidite nedeni olup etkilenen hastalarda kalça artroplastisi gerekebilmektedir (46).

2.1.4.1.3.Periferik Artrit

Periferik eklem tutulumu sıklıkla alt ekstremitelerde monoartrit veya asimetrik oligoartrit şeklindedir. En sık diz olmak üzere,el bileği,dirsek ve ayak bileğinde tutulum olabilir (47) .

2.1.4.1.4.Entezit

SpA'lı hastalarda omurga tutulumu karakteristik olup alt ekstremitelerde aşil tendon ve plantar fasiya sıklıkla etkilenir .Hastalık süresi uzun olanlarda daha sık görülür. Ağrı,sabah tutukluğu,spinal mobilitede kayba neden olabilmektedir (1).

2.1.4.1.5.Daktilit

Parmakta yaygın yumuşak doku şişliği ile birlikte sinovit,entezit tenosinovit mevcuttur. Sosis parmak görünümüne neden olur. Sıklıkla psöriatik artrit, reaktif artrite spesifik bir bulgudur (48) .

2.1.4.2. Ekstra-artiküler Tutulumlar

2.1.4.2.1. Göz Tutulumu

AS hastalarının yaklaşık %20-30'unda anterior üveit görülür ve en sık ortaya çıkan ekstrartiküler tutulumdur (49) . Anterior üveit akut ve unilateral başlayarak kendini sınırlar ve bir gözden diğer göze geçiş yapabilir.Etkilenen gözde ağrı ,kızarıklık ,ışığa karşı hassasiyet , lakrimasyon artışı , bulanık görme gelişebilmektedir (50).

2.1.4.2.2. Kardiyovasküler Tutulum

İskemik kalp hastalığı , konjestif kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı görülme riski AS'li hastalarda genel topluma göre %25 ile %60 oranında artmıştır (51). Asendan aortit ,aort kapak yetmezliği , atriyo-ventriküler blok, dal bloğu AS'li

hastalarda görülebilen kardiyak tutulumlardır. En sık görülen kardiyak tutulum aort yetmezliği ve ileti defektidir(52).

2.1.4.2.3.Pulmoner Tutulum

Aksiyal SpA'lı hastalarda apikal fibrokistik hastalık, restriktif tipde ventilasyon bozukluğu, spontan pnömotoraks, obstrüktif uyku apne görülebilir. Torakal vertebra, kostovertebral ve göğüs ön duvarı eklemünde ankiloza bağlı göğüs duvarı ekspansiyonunda azalma ile restriktif tipde pulmoner hastalık gelişir. Apikal fibrokistik hastalık unilateral ve asimetrik başlar zamanla bilateral üst loblarda kavite ve fibrozis gelişebilir. Kavitelerin bakteriyal ve fungal ajanlar ile süperenfeksiyonu apikal fibrokistik hastalığın prognozunu etkiler(53).

2.1.4.2.4.Nörolojik Tutulum

Aks SpA hastalarında travma, instabilite, subluksasyon, kauda ekuina sendromu, spinal kord kompresyonu, miyelopati gibi nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir(54). Ankiloze omurga kırılabilir ve düşük enerjili travma bile fraktür oluşturabilir. AS hastalarında ankiloze omurgada travmaya sekonder gelişen instabil kırık nörolojik defisit oluşturabilir(55). Atlantoaksiyal eklem subluksasyonu AS hastalarında spinal kord kompresyonuna yol açabilir. Bu komplikasyon yüksek hastalık aktivitesi, periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha sık ortaya çıkar (56).

2.1.4.2.5.Renal Tutulum

AS hastalarında kronik inflamasyona sekonder renal amiloidoz, immunglobulin A nefropatisi, tübülointertisyel nefrit görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada SpA'lı ve nefropatisi olan hastalarda hastalık süresi daha uzun olup inflamasyon yüksek saptanmıştır(57).

2.1.4.2.6.Gastrointestinal Tutulum

AS'li kişilerin yaklaşık %6-14 'ünde semptomatik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gelişebilir(58). Subklinik intestinal inflamasyon İBH'a göre AS hastalarında daha sık görülmektedir. Kolonoskopi ile mukozal biyopsi alınan AS hastalarının yaklaşık %50-60'ında subklinik inflamatuvar lezyon saptanmıştır(59).

2.1.5. Tanı ve Sınıflama

1984 yılında modifiye New York kriterleri AS hastalarına tanı koymak ve sınıflandırmak için kullanılmıştır(Tablo 2)(60).

Tablo 2.Modifiye New York Kriterleri (1984)

Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri
Klinik Kriterler
1.Üç aydan fazla süre devam eden egzersizle düzelen fakat istirahatle geçmeyen bel ağrısı ve sertlik
2.Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planda kısıtlanması
3.Yaş ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun normal popülasyondan az olması
Radyolojik Kriterler
1.Bilateral evre 2 sakroileit veya unilateral evre 3 veya 4 sakroileit
Kesin AS tanısı: 1 radyolojik + 1 klinik kriter varlığı
Olası AS tanısı: Sadece üç klinik kriterin olması veya bir radyolojik kriter olması

Modifiye New York kriterlerinde sakroileit direkt grafi ile değerlendirildiği için AS tanı ve tedavisinde gecikme olabilmektedir. SpA tanısı için 1990 yılında Amor kriterleri ve 1991 yılında European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri oluşturulmuştur(Tablo3,4)(43, 44). Bu kriterlerin ortaya çıktığı dönemde MRG kullanımı sık olmadığı için aksiyal ve periferik SpA sınıflandırması yapılamamıştır(61-63).

Tablo 3.Amor Kriterleri

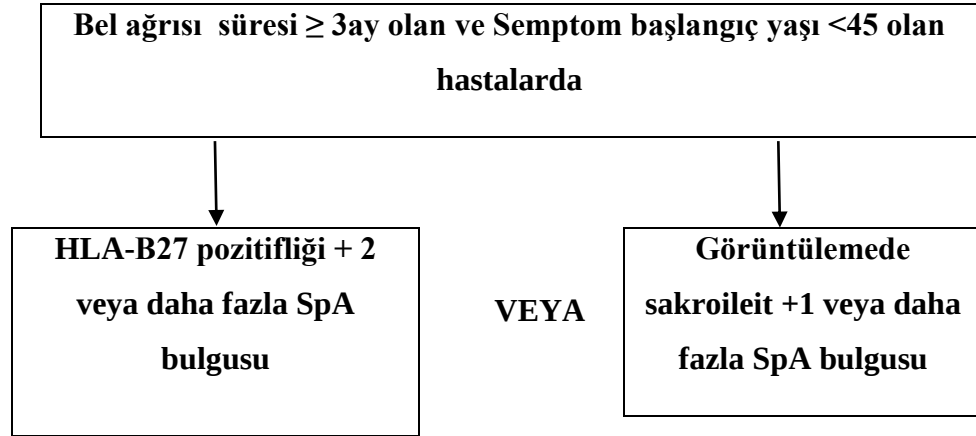
Klinik Semptomlar	Puan
Gece olan bel ağrısı ve sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal bölgede ağrı	1
Gluteal bölgede yer değiştiren ağrı	2
Daktilit (el veya ayakta sosis parmak)	2
Topuk ağrısı veya entezit	2
Üveit	1
Geçirilmiş nongonokoksik üretrit veya servisit (artritden önceki 1ay içinde)	1
Geçirilmiş akut diyare (artritden önceki 1 ay içinde)	1
Psöriazis , balanit veya İBH	2
Sakroileit bilateral grade 2 veya unilateral grade 3	3
HLA-B27 pozitifliği ,AS,reaktif artrit ,üveit ,psöriazis veya İBH aile öyküsü	2
Nonsteroid antiinflatuar tedavi ile 48 saate tam düzelme,ilacın bırakılmasıyla tekrar ağrı olması	2
Kesin tanı için toplam 6 puan gerekir.	

Tablo 4.ESSG Kriterleri

İnflamatuar bel ağrısı veya sinovit (alt ekstremitte ağırlıklı ve asimetrik) ek olarak aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası
Pozitif aile hikayesi
Entezit
Psöriazis
Crohn hastalığı veya Ülseratif Kolit
Artritin başlamasından önceki bir ay içerisinde üretrit ,servisit veya akut diyare
Gluteal ağrı (sağ ve sol glutealler arasında gezici olan)
Sakroileit

MRG kullanımının yaygınlaşmasıyla 2009 yılında ASAS'ın yeni sınıflama kriterleri aksiyal ve periferik SpA için tanımlanmıştır(Tablo5,6)(61, 64, 65).

Tablo 5.ASAS Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri



SpA Bulguları

İnflamatuvar bel ağrısı

Artrit

Entezit

Üveit

Daktilit

Psöriazis

Crohn-Ülseratif Kolit

NSAİ tedaviye iyi yanıt

Ailede SpA hikayesi

HLA-B27 pozitifliği

Artmış CRP

Görüntülemelerde Sakroileit

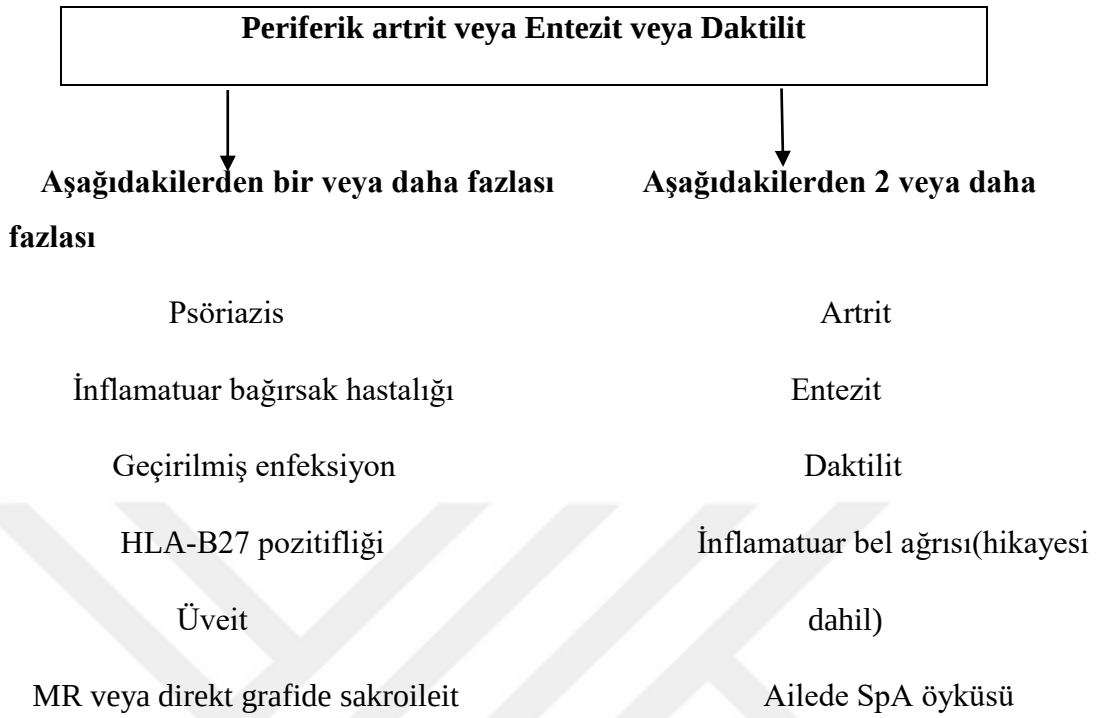
MR’da aktif inflamasyonu gösteren

SpA ilişkili akut sakroileit

Modifiye New York kriterlerine

göre radyografik sakroileit varlığı

Tablo 6.ASAS Periferik Spondiloartrit Sınıflama Kriteri



2.1.6 Laboratuvar Bulguları

AS'li ve aktif hastalığı olan kişilerin %50-70'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanmıştır. ESH ve CRP düzeyleri periferik eklem tutulumlu hastalarda daha yüksek seyreder. Akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi arasında zayıf bir ilişki gösterilmesine rağmen bu parametreler hastalık izleminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir(66). HLA-B27 AS hastalarının bazılarında negatif olabileceği gibi sağlıklı kişilerde pozitif saptanabilir. Bu yüzden HLA-B27'nin tarama amaçlı kullanımı önerilmez fakat HLA-B27 pozitifliği ASAS Aksiyal SpA kriterlerinde radyolojik bulgusu olmayan kişileri sınıflandırmada yardımcıdır(67).

2.1.7 Radyolojik Bulgular

Görüntüleme yöntemleri hastalık tanısında, takibinde, inflamasyonu ve yapısal hasarı göstermede, tedavi seçiminde klinisyene yardımcı olmaktadır. Direkt

radyografi, MRG, bilgisayarlı tomografi(BT), ultrasonografi(US) ve kemik sintigrafisi görüntüleme kullanan cihazlardır(68).

2.1.7.1 Direkt Radyografi

Radyografi Aksiyal SpA’lı hastaları belirlemede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Pelvis anterior-posterior(AP) grafi AS hastalarında sakroiliak eklemdaki erozyon, skleroz, ankiloz gibi yapısal değişiklikleri saptamada değerlidir fakat akut inflamasyonu, kemik iliği ödemi gösteremez(Tablo7)(69). Bu yüzden erken evre hastaların tespitinde yetersiz kalır. Servikal ,torakal , lomber AP ve lateral grafilerde vertebrada kareleşme, sindesmofit, ankiloz ve bambu kamışı görünümü izlenebilir(70).

Tablo 7.Radyografik Sakroileit Evrelemesi

Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallik(eklem mesafesinde değişme olmayıp erozyon ve skleroz içeren küçük lokalize alanlar)
Evre 3	Belirgin anormallik(erozyon, skleroz, genişleme, daralma, veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit)
Evre 4	Şiddetli anormallik-total ankiloz

2.1.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG sakroiliak eklem ve omurgadaki aktif inflamataur değişiklikleri radyografiye göre erken evrede saptamaktadır. Aktif inflamatuvar (kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, kapsülit ,entezit) lezyonları göstermede yağ baskılı T2 ağırlıklı sekans duyarlıdır. Şüpheli lezyonlarda kontrastlı çekim yapılarak yağ baskılı T1 ağırlıklı turbo spin eko ile inflamatuvar lezyonlarda artmış kontrast tutulumu izlenir. Sakroiliak eklemdaki skleroz, erozyon, yağlı değişiklik ve ankiloz gibi kronik yapısal

lezyonlar radyografiye göre MRG ile daha iyi tespit edilir(70, 71). ASAS ve Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) çalışma grubuna göre Aksiyal SpA'lı kişilerde MRG ile aktif sakroileit tanısını koyabilmek için kemik iliği ödemi/osteit varlığı gereklidir. MRG ile omurgada izlenen inflamatuvar lezyonlar spondilit, spondilodiskit, faset eklem artrit, kostovertebral artrit, spinal ligaman enteziti şeklindedir(64, 72).

2.1.7.3 Bilgisayarlı Tomografi

BT aksiyal SpA'lı kişilerde sakroiliak eklem ve omurgadaki kronik yapısal değişiklikler ile ankiloze vertebradaki fraktürü tespit etmede direkt radyografiye göre daha duyarlıdır fakat aktif inflamatuvar lezyonları gösteremez(70). Dual enerji bilgisayar tomografi (DECT) aynı anda iki enerji düzeyinde görüntü alınmasını sağlayan BT ile aynı dozda radyasyon içeren bir cihazdır. DECT kullanımı hakkında yapılan çalışmalarda aksiyal SpA hastalarında sakroileite bağlı kemik iliği ödemi saptamada duyarlı ve özgül bir yöntem olup MRG yapılamayan kişilerde tercih edilebilir(73).

2.1.7.4 Ultrasonografi

US kemik, eklem, tendon gibi kas iskelet yapılarının görüntülenmesini sağlayan radyasyon içermeyen bir tekniktir. SpA'lı kişilerde entezit, artrit gibi periferik tutulumları saptayarak tanıya yardımcı olur. Doppler US ile vaskülarizasyon bakılarak inflamasyon ve hastalık aktivitesi değerlendirilebilir(74).

2.1.8 Tedavi

Aksiyal SpA hastalarında hedefe yönelik tedavi yaklaşımı ile hastalık remisyonu veya düşük hastalık aktivitesinin sağlanması amaçlanmaktadır. Bu yöntemle inflamasyon ve yapısal hasarın kontrol altına alınması, fiziksel fonksiyon ile yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir(75). Tedavi kişiye özel olup hasta ve hekimin ortak kararı ile belirlenir. Bu durum hasta uyumunu ve tedavi başarısını artırır (76). Tedavi hedefine ulaşabilmek için farmakolojik ve nonfarmakolojik uygulamaların birlikte yapılması gerekir(77).

2.1.8.1 Nonfarmakolojik Tedavi

Hastalık eğitimi, kişiye özel egzersizler, fizyoterapi programı nonfarmakolojik tedavi yöntemleridir. 2016 yılında AS hastalarında egzersiz tedavisine yönelik yayınlanan konsensusa göre AS'li kişiler hastalık evresine bakılmaksızın egzersiz programına dahil edilmelidir ve egzersiz reçetesi hastalık evresi, spinal mobilite, kişinin kas gücü, denge ve kardiyopulmoner kapasitesine uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır(78, 79). Yapılan bir metaanaliz sonucuna göre AS hastalarına uygulanan egzersiz tedavisi hastalık aktivitesi ve ağrıda azalma sağlar. CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarına etki etmediği gösterilmiştir(80).

2.1.8.2 Farmakolojik Tedavi

2.1.8.2.1 Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar(NSAİ)

Aksiyal SpA tedavisinde ilk basamakta tercih edilen ilaçlardır. Hastalardaki inflamasyonu baskılayarak klinik semptomların ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında genellikle etkilidir(81). Yapılan çalışmalarda AS hastalarında sürekli veya yüksek doz NSAİ kullanımının radyolojik yapısal hasarın gecikmesinde etkili olduğu gösterilmiş olup nr-AkSpA'lı kişilerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (82, 83). 2022 ASAS/ European League Against Rheumatism (EULAR) tavsiyelerine göre 4 hafta boyunca en az 2 farklı NSAİ ajanın antiinflatuar dozda kullanımına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınamaması durumunda hastalar biyolojik tedavi açısından değerlendirilmelidir. NSAİ kullanan hastalarda tedavi süresince gelişebilecek gastrointesinal, kardiyovasküler, renal yan etki açısından dikkatli olunmalıdır(81, 84).

2.1.8.2.2 Glukokortikoidler

Lokal glukokortikoid enjeksiyonları artrit, entezit gibi periferik tutulumlu hastalarda uygulanabilir. Aksiyal SpA'lı kişilerde uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımının etkisini değerlendiren kanıta dayalı bir veri bulunmamaktadır. Bu yüzden aksiyal etkilenimi olan hastalarda yan etkilerinden dolayı uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı önerilmez(81).

2.1.8.2.3 Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (cDMARD)

Metotreksat, sülfasalazin, leflunomid bu grupta bulunan ilaçlar olup izole aksiyal tutulumu olan hastalarda kullanımı önerilmez. Periferik eklem tutulumu olan hastalarda sülfasalazin etkili olup metotreksatın etkinliği gösterilememiştir(81).

2.1.8.2.4 Biyolojik Tedaviler

ASAS/EULAR 2022 önerilerine göre konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan ASDAS $\geq$ 2,1 veya BASDAİ $>$ 4 olan kişiler yüksek hastalık aktivitesine sahiptir. Bu hastalar TNF-alfa veya IL-17 inhibitörü gibi biyolojik tedavi ajanları açısından değerlendirilmelidir. Biyolojik tedavi kullanımından en az 3 ay sonra ASDAS'ta $\geq$ 1,1'lik düşüş veya BASDAİ skorunda 2 puanlık azalma olması tedaviye iyi yanıtı gösterir(81).

2.1.8.2.4.1 TNF-alfa İnhibitörleri

SpA tedavisinde günümüzde kullanılan TNF-alfa inhibitörleri infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab ve sertolizumab pegoldür. Bu ilaçlar hastaların semptomlarında iyileşme, hastalık aktivitesinde azalma ve MRG'de saptanan inflamatuvar lezyonlarda düzelme sağlayabilir(85). Yapılan bir çalışmada TNF-alfa inhibitörleri özellikle hastalığın erken döneminde yeni oluşan inflamatuvar lezyonun kontrol altına alınmasını sağlayarak yapısal hasarın gelişmesini önleyebilmekte iken daha eski lezyonlarda süreç sindesmofit oluşumu ile sonlanmaktadır. Bu durum SpA tedavisinde hastalık için “*fırsat penceresi*” denilen bir dönemin olabileceğine dikkat çekmiştir(86). Tedaviye iyi yanıtın göstergeleri hastalık süresinin kısa olması, 40 yaşından önce tanı alma, yüksek hastalık aktivitesi, entezit olmaması, HLA-B27 pozitifliği, BASFi (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) skorunun düşük olması ve CRP yüksekliğidir (87).

2.1.8.2.4.2 IL-17 İnhibitörleri

Bu grupta yer alan sekukinumab ve iksekizumab IL-17A inhibitörü olup monoklonal antikor yapısındadır. Sekukinumab AS, psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmakta olup hastalardaki daktilit, entezit gibi ekstraartiküler bulgular üzerindede etkinliği gösterilmiştir(88, 89).

2.1.8.2.4.3 JAK İnhibitörleri

AS tedavisinde plaseboya göre etkinliği gösterilen tofacitinib ve upadacitinib oral olarak kullanılan janus kinaz inhibitörleridir. FDA AS tedavisinde sadece tofacitinib kullanımına izin vermiştir. FDA tarafından 2021 yılında yayınlanan tofacitinib kullanımına bağlı gelişebilecek istenmeyen yan etkiler kardiyovasküler olaylar (inme, miyokard infarktüsü), malignite, kanda pıhtı oluşumu, ölüm riskinde artış olarak raporlanmıştır (90-92). ASAS/EULAR 2022 önerilerine göre JAK inhibitör kullanımı 50 yaş üzeri birden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan kişiler ile 65 yaş üzerindeki hastalarda kısıtlı olmalıdır(81).

2.2 Stanniocalsin-1

STC-1 ilk kez balıklarda keşfedilmiş olup plazmadaki kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesinde görev alan glikoprotein hormon yapısındadır. Memelilerde keşfedilen iki adet stanniocalsin (STC-1, STC-2) molekülü vardır. İnsan STC-1 geni 8.kromozom kısa kolunda (8p21-p11.2) lokalize olup 247 aminoasitten oluşan STC-1 proteinini kodlamaktadır(10, 93). İnsan STC-1 proteini ilk 204 aminoasidi somon balığı ile %92 oranında yapısal benzerliğe sahip olup c terminal bölgesini oluşturan 43 aminoasit farklı yapısal özelliğe sahiptir. STC-1'in yapısında 11 adet sistein aminoasit kalıntısı bulunmakta olup molekülün disülfür bağlı ve homodimerik özellikte olmasını sağlar. İnsanların over, böbrek, prostat ve tiroid bezinde STC-1 geni yüksek seviyelerde saptanmıştır(94). STC-1 anjiogenez, mineral homeostazı, apoptoz, hücre proliferasyonu, inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde yer alan parakrin/otokrin faktör olarak işlev görür(10). STC-1'in insanlarda çeşitli kanser tiplerinin oluşumunda rol aldığı bununla birlikte kanser hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayarak invazyon ve metastatik yayılıma katkı sağladığı bildirilmiştir(95, 96). STC-1'in makrofaj ve endotel hücreleri üzerinden antioksidan yolları kullanarak sitoprotektif ve antiinflamatuvar etki edebileceği gösterilmiştir. Makrofajlarda STC-1 molekülü mitokondrial uncoupling protein (UCP2) ekspresyonunda artış sağlayarak mitokondride üretilen süperoksit ve ATP miktarında azalmaya neden olur. İntraselüler ATP kaybı G1 fazında bölünmeyi durdurarak hücrelerin sağkalımını artırır ve oksijen radikallerindeki düşüşün apoptozu azaltarak sitoprotektif etkiye neden olabileceği düşünülmektedir (97). STC-1 makrofaj

mobilitesinde azalmaya, kemokinlere verilen cevapta inhibisyona neden olur. Lipopolisakkarit (LPS) ve UCP2 aracılığıyla makrofajlardaki süperoksit sentezinde azalma makrofaj fonksiyonlarını etkiler. STC-1 molekülünün aynı zamanda LPS antagonisti olabileceği varsayılmıştır. STC-1'in LPS ve makrofaj fonksiyonları üzerindeki tüm etkileri ile birlikte doğal immun yanıt regülasyonunda önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir(98). STC-1 TNF- α veya IL-1 β gibi sitokinlere bağlı oluşan insan endotel hücrelerindeki permeabilityi azaltarak hasarlı alana makrofaj ve T lenfosit ulaşımını engelleyebilmektedir(99, 100). STC-1 gen aktarımı yapılan ratlarda antiglomeruler bazal membran glomerulonefrit hastalığının oluşturulduğu bir çalışmada STC-1'in endotel ve makrofaj hücreleri üzerindeki antiinflamatuvar etkisine bağlı olarak transgenik farelerin glomerüllerinde daha az makrofaj varlığı, böbrekte makrofaj inhibitör protein-2 (MIP-2) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) salınımında düşüş, C3 kompleman birikiminin az olması, glomerüler kresent ve intertisyel fibrozis oluşumunda belirgin kayıp izlenmiştir. Bu çalışma STC-1'in antiinflamatuvar ve renal protektif bir protein olabileceğini saptamıştır(16).

2.3 Sirtuin-3

Sirtuinler nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı deasetilasyon ve adenosin difosfat ribozil transferaz aktivitesine sahip sınıf 3 histon deasetilaz proteinleridir. Memeli canlılarda tanımlanmış yedi tane SIRT proteini vardır. Bunlar SIRT-1'den SIRT-7'ye kadar isimlendirilmiştir. SIRT proteinleri hücrenin stoplazma, çekirdek veya mitokondirisinde bulunabilir(101). SIRT3 molekülü oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz, otofaji ve hücre metabolik olaylarda görev almaktadır(102). SIRT-3 mitokondiriyal bir protein olup aerobik metabolik hadiselerde rol alan enzimlerin deasetilasyonu ile oksidatif yolları uyararak mitokondiriyal fonksiyonları düzenleyebilir. SIRT-3'ün elektron taşıma sistemi ve trikarboksilik asit siklusunda açığa çıkan reaktif oksijen türevleri (ROS)'un üretimi ve uzaklaştırılmasında etkili antioksidan enzimlerin aktifleşmesini sağlayarak hücreleri oksidatif hasara karşı korumakta görevli olabileceği düşünülmektedir(103). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda SIRT3'ün antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Kurundkar ve ark. farelerde SIRT3'ün LPS aracılığı akut akciğer hasarında makrofajların proinflamatuvar yanıtlarını düzenleyerek TNF-alfa üretiminde azalma sağladığını göstermiştir(104). Zhao ve ark. farelerde sepsis kökenli akut

böbrek hasarında SIRT3'ün IL- 1 β , IL-18 sentezinde azalma ve inflamazom inhibisyonu ile oksidatif stresde düşüşe neden olarak inflamasyonu kontrol ettiğini saptamıştır(105). LPS'ye bağlı sepsis oluşturulan ratlarda SIRT-3'ün vasküler endotel devamlılığında önemli rol oynayan perisitleri koruyarak vasküler geçirgenlikte azalma sağladığı, transendotelyal makrofaj ve nötrofil göçünü önleyebileceği gösterilmiştir (106). SIRT3'ün antioksidan etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Sundaresan ve ark. fare kardiyomiyositlerinde yaptığı çalışmada SIRT3'ün forkhead box O 3a (Foxo3a)'ya bağlı manganez süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimleri aktiveleştirerek ROS üretimini azalttığını saptamışlardır(107). Caton ve ark ise Tip 2 Diabetes mellitus (DM)'li insan ve fare beta hücrelerinde azalan SIRT3 ekspresyonunun artmış ROS'a yol açtığını göstermiştir(108).

2.4 BNIP3

Bcl-2-like 19-kDa-interacting protein 3 (BNIP3) apoptozda görevli Bcl-2 protein ailesinde yer alır. BNIP3 molekülü proapoptozise katkı sağlayan Bcl-2 homoloji 3 (BH3) alanı içeren mitokondiyal bir proteindir. BNIP3 hücre apoptozu ve mitokondiri işlevlerinde önemli bir role sahip olup hücre nekrozu, ROS sentezi ve otofajide görev alabilmektedir. BNIP3'ün kanser, kalp hastalığı üzerine etkileri incelenmiş olup Alzheimer hastalığı ve inme sonrası nöronal hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (22).

2.5 İnterlökin-17 ve İnterlökin-23

İnterlökin-17 (IL-17) sitokin ailesinde altı üye bulunmakta olup bunlar IL-17A'dan 17F'ye kadar gruplandırılmıştır. IL-17A ve IL-17F sentezi esas olarak CD4 Th17 hücreleri tarafından gerçekleşmektedir. Ayrıca gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri, alfa beta ($\alpha\beta$) T hücreleri, tip 3 doğal bağışıklığı sağlayan lenfoid hücreler, doğal katil T (NKT) hücreleri, mukosal-associated invariant T (MAIT) hücreleride sentezleyebilir. IL-17A ve IL-17F bağırsak, akciğer, cilt ve oral kavitenin mukoza ve epitel bariyerini muhafaza edecek moleküllerin sentezini artırarak enfeksiyonlara karşı konak savunmasında görev alır. IL-17A inflamasyonlu eklemlerde makrofajlardaki metalloproteinaz aktivitesi üzerinden artiküler alandaki ekstraselüler matriksin degradasyonunu sağlar, angiogenezi uyarak inflamatuvar hücrelerin artritli ekleme ulaşımını destekler ve osteoklastogenez sayesinde kemik yıkımına yol açabilir(109).

IL-23 sitokini dentritik hücreler, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir. CD4 Th17 hücreleri yüzeyinde IL23R bulunur ve IL-23'ün bağlanması ile T hücrelerinde IL-17 üretimi meydana gelir. IL-17 endotel, fibroblast ve makrofaj hücrelerinde IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflatuar sitokin salınımını sağlayarak SpA'da görülen artrit ve entezit oluşumundan sorumludur. İntestinal disbiyoz, HLA-B27, entez bölgelerindeki mekanik stres gibi çevresel ve genetik faktörlerin IL-17 ve IL-23 salınımında artışa yol açarak SpA patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir(110).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 21.02.2024 tarih ve 01 sayılı oturumun 22 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP) Komisyonu tarafından 10777 Proje ID ile desteklenmiştir. Çalışma hakkında katılım sağlayan kişiler sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş olup katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Bu çalışma Helsinki bildirgesi ve iyi klinik uygulamaları kurallarına uygun bir şekilde yürütülmüştür.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim dalına bağlı Romatoloji polikliniğine şubat-ağustos 2024 tarihlerinde başvuran çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan güncel ASAS sınıflama kriterlerine göre Aksiyal Spondiloartropati tanısı konulan 85 hasta ile 80 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum Stanniocalsin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendiren kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Tablo 8.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için

- 1)18-65 yaş aralığında olan
- 2)Çalışma için yazılı onam verebilen
- 3)Okur-yazar olan
- 4)ASAS Aksiyal SpA tanı kriterlerini karşılamak

Sağlıklı kontrol grubu için

- 1)18-65 yaş aralığında olan
 - 2)Çalışma için yazılı onam verebilen
 - 3)Okur-yazar olan
-

Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hasta grubu için

- 1) Aksiyal SpA dışında bilinen inflamatuvar hastalık tanısının varlığı
- 2) Bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunması
- 3) Aktif enfeksiyon bulunması
- 4) Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi durumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması
- 5) Gebelik ve emzirme döneminde olması

Sağlıklı kontrol grubu için

- 1) Bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunması
 - 2) İnflamatuvar hastalık olması
 - 3) Aktif enfeksiyon bulunması
 - 4) Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi durumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması
 - 5) Gebelik ve emzirme döneminde olması
-

3.1 Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan kişilerin yaş, cinsiyet, body mass index(BMI), eğitim durumu, sosyoekonomik gelir düzeyi, aile hikayesi, hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıkları, aksiyal SpA tedavisi için kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı. Hastaların tıbbi kayıtlardaki HLA-B27 sonucu kaydedildi. Hastane sisteminde bulunan sakroiliak MRG ve pelvis grafilerine bakılarak sakroileit evrelemesi yapıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmede BASDAİ ile ASDAS, fonksiyonel durumu değerlendirmede BASFI ve spinal mobilitayı değerlendirmek amacıyla Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ölçekleri kullanıldı. Klinik değerlendirmelerin ardından katılımcıların tam kan numuneleri

alınarak hemogram, ESH, CRP değerleri çalışılmak üzere hastane biyokimya laboratuvarına gönderildi ve sonuçları not edildi. Serum Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3 ile IL-17 ve IL-23 düzeylerinin ölçümü için alınan kan örnekleri uygun bir şekilde saklandı ve BAP desteğiyle temin edilen kitler aracılığıyla bu markerların serum seviyeleri biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Aksiyal SpA ve kontrol grubunun kan sonuçları kaydedilerek elde edilen klinik veriler ile birlikte değerlendirildi.

3.2 Klinik Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

3.2.1 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

Hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan bu ölçek toplam altı sorudan oluşmaktadır. Yorgunluk, aksiyal iskelet ağrısı, periferik eklemlerde ağrı ve şişlik, vücuttaki hassas noktaların ağrı derecesi, sabah tutukluğunun süresi ile şiddeti hastalar tarafından vizüel analog skala (VAS) kullanılarak 0'dan 10'a (0: yok 10: en şiddetli) kadar puanlanır. Sabah tutukluğu şiddeti ve süresi için verilen puanların aritmetik ortalaması ile diğer puanlar toplanır ve hepsinin ortalaması hesaplanır(111). Toplam BASDAİ skorunun 4'ün üzerinde olması yüksek hastalık aktivitesi lehinedir.

3.2.2 Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

Hastaların son bir haftadaki fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan bu ölçek toplam on sorudan oluşmaktadır. İlk sekiz soru çeşitli aktivitelerdeki fonksiyonel yeteneği değerlendirirken son iki soru ise hastaların günlük yaşam aktiviteleri ile fiziksel aktivitelerin ne kadarını yapabildiğini sorgular. Hastanın her bir aktiviteyi ne ölçüde yapabildiğini 0'dan 10'a (0: kolay 10: imkansız) kadar numaralandırılmış VAS formu üzerinde göstermesi istenir(111). Toplam BASFI skoru ölçekteki on soruya verilen puanların aritmetik ortalaması alınarak hesaplanır.

3.2.3 Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI)

Spinal mobilitedeki değişiklikleri objektif olarak tespit etmeyi sağlayan bir indekstir. Lateral lomber fleksiyon, tragus duvar mesafesi, servikal rotasyon derecesi sağ ve sol taraflı ölçülüp ortalama değer alınır. Lomber fleksiyon için modifiye schober testi, kalça eklem hareket açıklığı için intermalleolar mesafe uzaklığı ölçülür. Yapılan tüm ölçümlerin skalada karşılık gelen puan değeri belirlenerek toplam BASMI skoru 0-10 arasında hesaplanır(112).

3.2.4 Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

Bu skarlama sistemi hastalık aktivitesini değerlendirmede BASDAİ’den farklı olarak ESH ve CRP gibi inflamatuvar parametrelerin dahil edilmesi ile oluşturulmuştur. Hastalığın genel değerlendirmesi , sabah tutukluğu sũresi, periferik eklemde ağrı/şişlik, spinal ağrıyı içeren toplam dũrt soru hastalar tarafından 0’dan 10’a kadar numaralandırılmış VAS formunda yanıtlanır. ıkan sonuçlar CRP veya ESH değerleri ile ASAS hesaplayıcı programında kombine edilerek ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH skorları elde edilir. ASDAS skorunun ≤ 1.3 inaktif hastalık, 1.3-2.1 arası orta derece aktif hastalığa, 2.1-3.5 yũksek hastalık aktivitesi, >3.5 çok yũksek hastalık aktivitesini gũsterir(113).

3.3 Kan Ȗrneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından alınan kan Ȗrnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tũp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra $+4^{\circ}\text{C}$ ’de, 4000 rpm’de 15 dk. santrifũj edildi. Elde edilen serum Ȗrnekleri alikotlanarak -80°C ’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği gũne kadar burada bekletildi.

3.4 Analitlerin Tayin YȖntemleri

Serum SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23 dũzeyleri gũnler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gũn Ȗlũldũ. Serum SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23 dũzeyleri ELISA yȖntemiyle, “Human SCT1 ELISA Kit” (Cat. No:201-12-7507, SunRed, China), Human BNIP3 ELISA Kit” (Cat. No:201-12-6223, SunRed, China), Human SIRT3 ELISA Kit” (Cat. No:201-12-2560, SunRed, China), Human IL-17 ELISA Kit” (Cat. No:201-12-0143, SunRed, China), ve Human IL-23 ELISA Kit” (Cat. No:201-12-0075, SunRed, China) kullanılarak, Ȗretici firmanın yȖnergeleri doğrultusunda Ȗlũldũ.

Ȗlũm için uygulanan işlemler kısaca řȖyle idi: İnsan SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23’e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrolatellere serum ve seri dilũsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart Ȗzeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23 molekülleri bu kaplı olan antikora bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra metil benzidini okside ederek numunelerdeki SCT1, BNIP3, SIRT3, IL-17 ve IL-23 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki SCT1, BNIP3, SIRT3 konsantrasyonu ng/ml cinsinden, IL-17 ve IL-23 konsantrasyonu ise pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz için değerlendirildi. Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro -Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, median, standart sapma, minimum ve maximum değerleri; nominal ve ordinal değişkenlerin kişi sayısı ve yüzde gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki-kare ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için 'bağımsız iki grup arasındaki t testi', normal dağılım göstermeyen veriler için 'Mann-Whitney U' testi kullanıldı. STC-1, SIRT3, BNIP3 testinin hasta ve kontrol gruplarında duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Korelasyon analizi için normal dağılıma uyan verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan ve ordinal verilerde Spearman's rho korelasyon testleri kullanıldı. Korelasyon katsayısının mutlak değerine göre 0-0,25 arası ilişki yok, 0,25-0,5 arası zayıf-orta, 0,5-0,75 arası iyi, 0,75-1 arası çok iyi korelasyon olarak değerlendirildi. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Aksiyal SpA ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri Tablo 10'da gösterilmiş olup çalışmaya katılan grupların yaş, cinsiyet, BMI, medeni durum, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu karşılaştırıldı.

Aksiyal SpA grubunun yaş ortalaması $38,5 \pm 9,2$ yıl kontrol grubunun $37,3 \pm 9,8$ olup iki grubun yaş ortalaması benzer bulundu. Grupların yaş dağılımlarının histogram grafiği şekil 2'de gösterilmiştir. Aksiyal SpA grubunun (70 erkek, 15 kadın) ve kontrol grubunun (71 erkek 9 kadın) cinsiyet dağılımları benzer özelliklere sahipti. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Aksiyal SpA grubunun 20'si bekar (%23,5) 65'i evli(%76,5) iken kontrol grubunda 20 bekar (%25) 60 evli (%75) çift tespit edildi. Medeni durum açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Grupların medeni durum dağılımlarının daire grafiği şekil 3'de gösterilmiştir.

Yaşanılan yer ile ilgili; Aksiyal SpA grubunun 11'i (%12,9) köyde, 21'i (%24,7) ilçede 53'ü (%62,4) il merkezinde, kontrol grubunun 12'si (%15) köyde, 22'si (%27,5) ilçede 46'sı (%57,5) il merkezinde yaşadığı saptandı. Her iki grupta yaşanılan yer ile ilgili anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). Grupların yaşadığı yer dağılımlarının daire grafiği şekil 4'de gösterilmiştir.

Grupların öğrenim durumları ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Aksiyal SpA grubunun 42'si (%49,4) ilköğretim mezunu, 24'ü (%28,2) lise mezunu, 19'u (%22,4) üniversite mezunu, kontrol grubunun 24'ü (%30) ilköğretim mezunu, 25'i (%31,3) lise, 31'i (%38,8) üniversite mezunu olarak tespit edildi.

Sosyoekonomik gelir düzeylerine göre Aksiyal SpA grubunun 35'i (%41,2) düşük, 41'i (%48,2) orta, 9'u (%10,6) yüksek kontrol grubunun 33'ü (%41,3) düşük, 36'sı (%45) orta, 11'i (%13,7) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu saptandı. Her iki grupta sosyoekonomik gelir düzeyi ile ilgili anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

Grupların sosyoekonomik gelir düzey dağılımlarının daire grafiği şekil 5'de gösterilmiştir.

Aksiyal SpA ve kontrol grubunun BMI ortalama değerleri $25,8 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ ve $25,7 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). Grupların BMI dağılımlarının histogram grafiği şekil 6’da gösterilmiştir.

Sigara içme durumuna göre Aksiyal SpA grubunun 47’si içerken 38’si içmiyordu kontrol grubunun 34’ü içerken 46’sı içmiyordu. Her iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

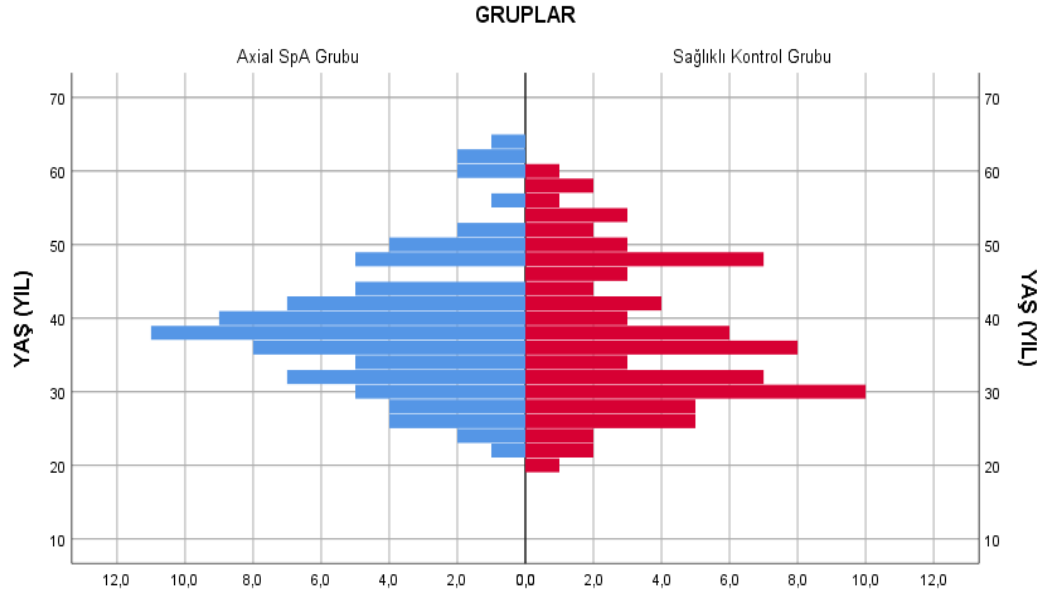
Alkol kullanım durumuna göre iki grup karşılaştırıldığında Aksiyal SpA grubunda 3 hasta kullanırken 82 hasta kullanmıyordu, kontrol grubunda 1 kişi kullanırken 79 kişi kullanmıyordu. Her iki grup arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Gruplar arasında sosyodemografik özellikler arasında sadece öğrenim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

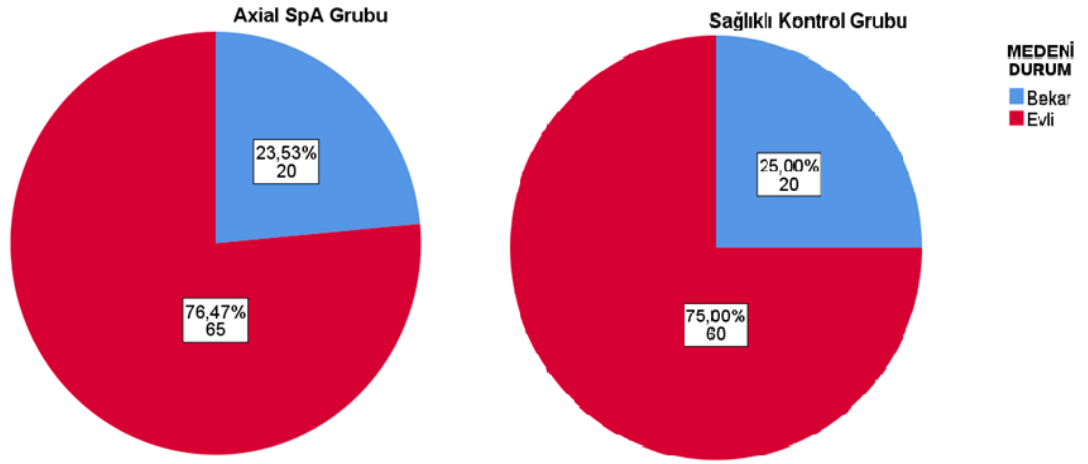
Tablo 10.Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler		Aksiyal SpA Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		p değeri
Yaş (yıl)		38,5 $\pm$ 9,2	38 (22-63)	37,3 $\pm$ 9,8	35,5 (20-59)	p=0,393 t=0,857 p>0,05
BMI (kg/m²)		25,8 $\pm$ 3,8	25,8 (15-36,2)	25,7 $\pm$ 3,6	25,6 (19-34,6)	p=0,881 t=0,150 p>0,05
Cinsiyet	Erkek	70	82,4%	71	88,8%	p=0,345 $\chi^2=0,891$ p>0,05
	Kadın	15	17,6%	9	11,3%	
Medeni Durum	Bekar	20	23,5%	20	25,0%	p=0,826 $\chi^2=0,049$ p>0,05
	Evli	65	76,5%	60	75,0%	
Yaşadığı yer	Köy	11	12,9%	12	15,0%	p=0,814 $\chi^2=0,411$ p>0,05
	İlçe merkezi	21	24,7%	22	27,5%	
	İl merkezi	53	62,4%	46	57,5%	
Öğrenim durumu	İlköğretim	42	49,4%	24	30,0%	p=0,021 $\chi^2=7,749$ p<0,05
	Lise	24	28,2%	25	31,3%	
	Üniversite	19	22,4%	31	38,8%	
Çalışma durumu	Meslek işçisi	4	4,7%	2	2,5%	p=0,165
	Memur	14	16,5%	12	15,0%	

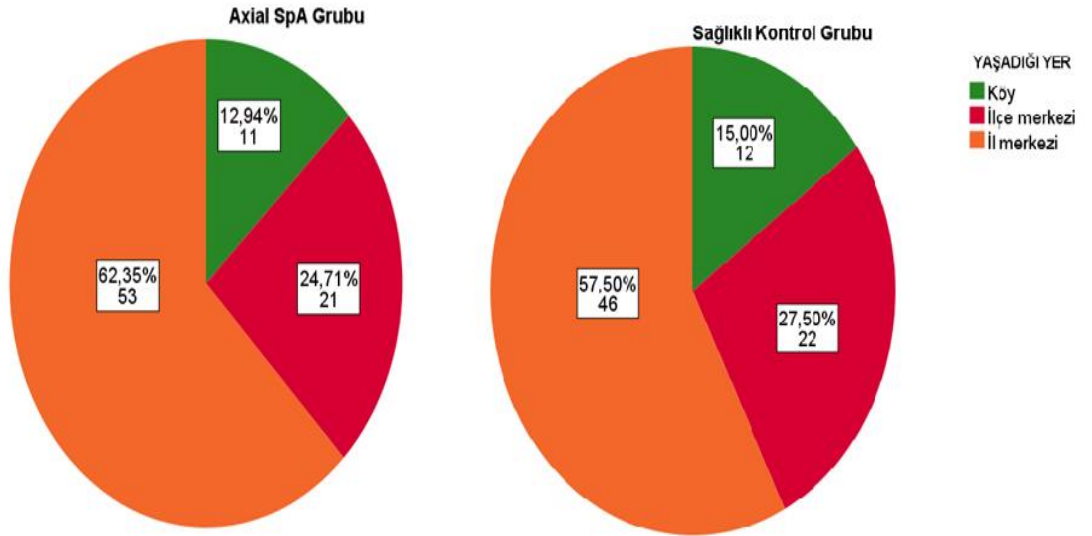
	Ev Hanımı	12	14,1%	3	3,8%	$\chi^2=7,849$ $p>0,05$
	Öğrenci	3	3,5%	3	3,8%	
	Emekli	6	7,1%	4	5,0%	
	Diğer	46	54,1%	56	70,0%	
Sosyoekonomik düzey	Düşük düzey	35	41,2%	33	41,3%	$p=0,806$ $\chi^2=0,433$ $p>0,05$
	Orta düzey	41	48,2%	36	45,0%	
	Yüksek düzey	9	10,6%	11	13,8%	
Sigara içme durumu	Var	47	55,3%	34	42,5%	$p=0,100$ $\chi^2=2,699$ $p>0,05$
	Yok	38	44,7%	46	57,5%	
Alkol kullanım durumu	Var	3	3,5%	1	1,3%	$p=0,621$ $p>0,05$
	Yok	82	96,5%	79	98,8%	
Ek Hastalık	Var	11	12,9%	4	5%	$p=0,133$ $\chi^2=2,257$ $p>0,05$
	Yok	74	87,1%	76	95%	
Değerler ortalama $\pm$ standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi. χ^2 : Ki-kare testi t : Student t-testi						



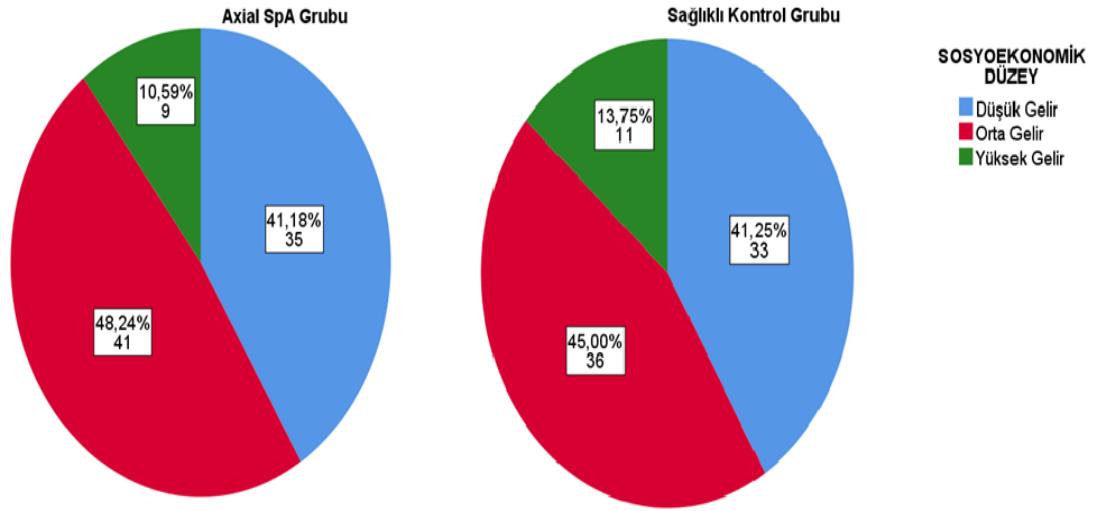
Şekil 1. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının yaş histogram grafiği



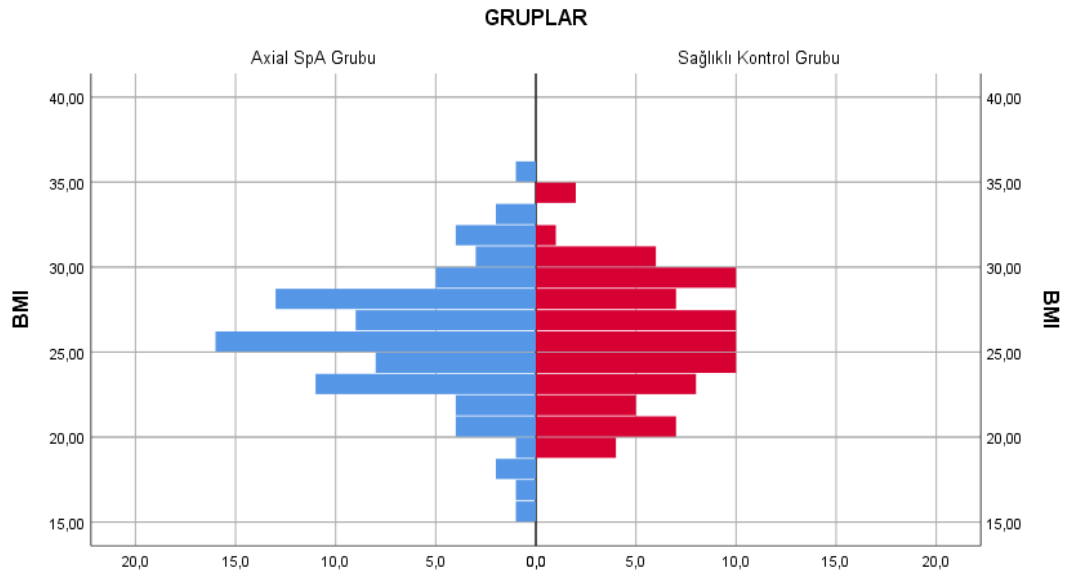
Şekil 2. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının medeni durum daire grafiği



Şekil 3. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının yaşadığı yer daire grafiği



Şekil 4: Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının sosyoekonomik düzey daire grafiği



Şekil 5: Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının BMI histogram grafiği

Aksiyal SpA grubunun hastalık özellikleri incelendiğinde hastalık başlangıç yaş ortalaması $24 \pm 7,6$ olup şekil 7’de gösterilmiştir. Tanı konulma yaşı $27,2 \pm 8,7$ hastalık süresi ortalaması $11,3 \pm 7,4$ ve tedavisiz geçen süre $3,20 \pm 4,66$ yıl olarak saptandı. Ailede SpA öyküsü hastaların 25’inde (%29,4) mevcutken 60’ında (%70,6) mevcut değildi. Hastaların kullanmakta olduğu medikal tedavilere bakıldığında 8’i (%9,4) NSAİ, 2’si (%2,4) konvansiyonel DMARD, 75’i (%88,2) biyolojik ajan kullanıyordu. Aksiyal SpA hastalarının HLA-B27 sonuçları değerlendirildiğinde 71’i (%83,5) pozitif 14’ü (%16,5) negatif olup şekil 8’de gösterilmiştir. Hastalar New York radyografik sakroileit evrelemesine göre 5 gruba ayrılmıştır. Şekil 9’da sakroileit evrelemesine göre hasta dağılımları verilmiştir. Kadın hastaların sakroileit evresi %47’sinde evre 0, %20’sinde evre 1, %13’ünde evre 2, %20’si evre 3’ü idi. Erkek hastaların ise %9’u evre 0, %3’ü evre 1, %30’u evre 2, %17’si evre 3, %41’i evre 4 olarak saptandı. Aksiyal SpA hastalarının klinik özellikleri tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir.

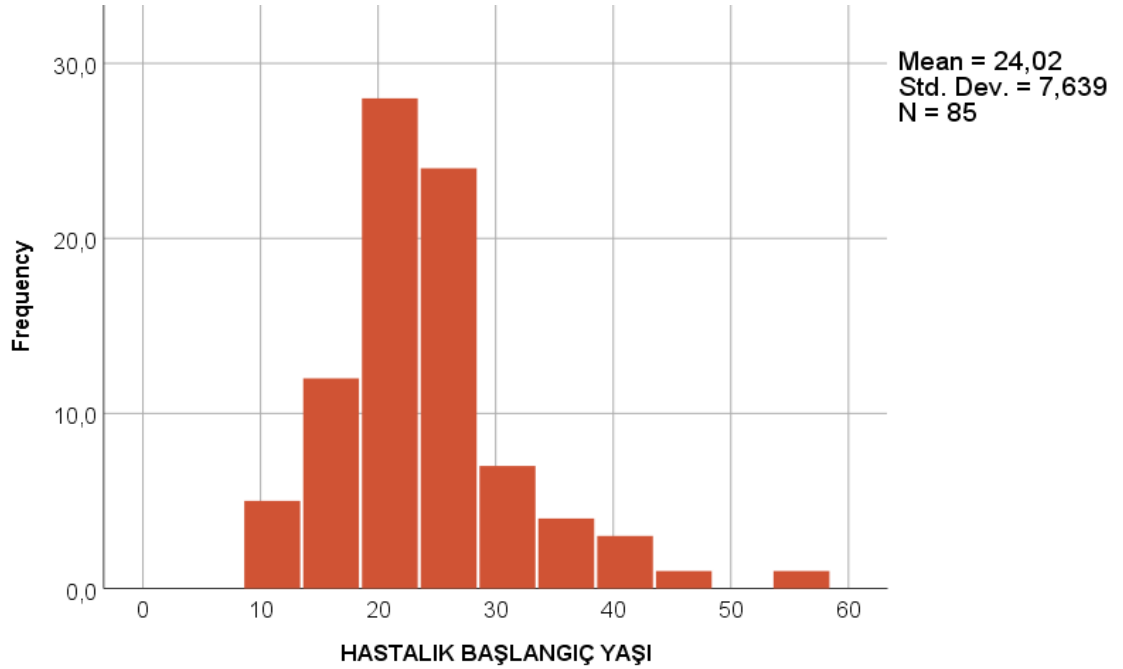
Tablo 11. Aksiyal SpA grubunun hastalık özellikleri-1

Aksiyal SpA Grubu (n:85)	
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	$24 \pm 7,6$ 23 (11 - 57)
Hastalık Tanı Yaşı (yıl)	$27,2 \pm 8,7$ 26 (11 - 57)
Hastalık süresi (yıl)	$11,3 \pm 7,4$ 10 (1 - 40)
Tedavisiz geçen süre (yıl)	$3,20 \pm 4,66$ 2 (0-25)
Ailede SpA öyküsü	
Var	25 (%29,4)
Yok	60 (%70,6)
SpA kullanılan ilaçlar	
NSAİ	8 (%9,4)
cDMARD	2 (%2,4)
Biyolojik ajan	75 (%88,2)
HLA B27	
Pozitif	71 (%83,5)
Negatif	14 (%16,5)
Sakroileit Radyolojik Evrelemesi	
Evre 0	15 (%17,6)
Evre 1	3 (%3,5)
Evre 2	23 (%27,1)
Evre 3	15 (%17,6)
Evre 4	29 (%34,1)

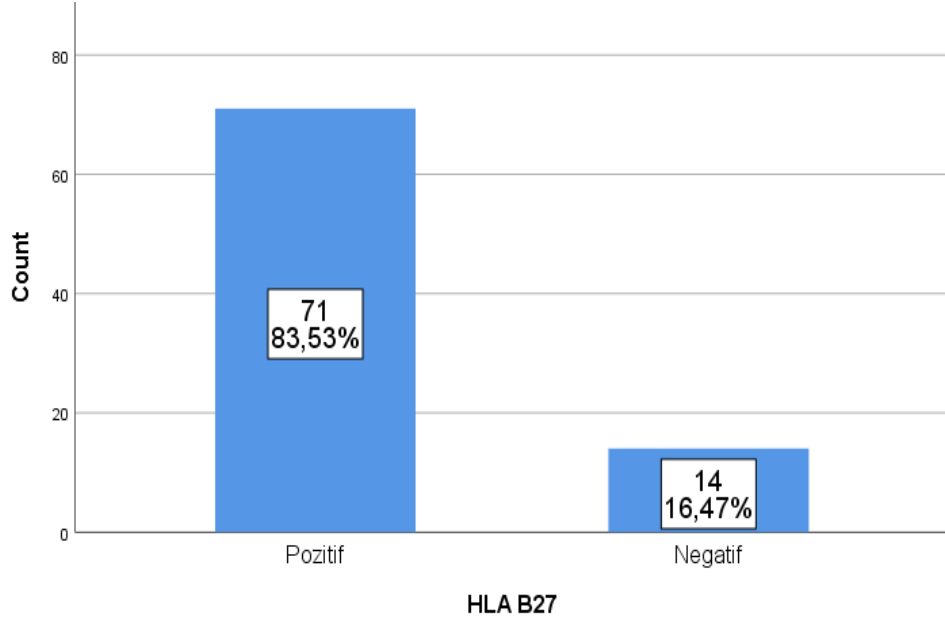
Tablo 12. Aksiyal SpA grubunun hastalık özellikleri-2

BASDAI	4 ± 1,9 4 (0 - 9)
ASDAS-CRP	2,6 ± 1,2 2,6 (0 - 5,7)
ASDAS-ESH	2,3 ± 1 2,3 (0 - 5,5)
BASFI	2,7, ± 2,3 2,2 (0 - 8,8)
BASMI	2,4 ± 2 2 (0 - 8)
ASDAS-CRP <i>İnaktif hastalık</i> <i>Orta düzey hastalık</i> <i>Yüksek düzey hastalık</i> <i>Çok yüksek düzey hastalık</i>	 9 (%10,6) 17 (%20) 42 (%49,4) 17 (%20)
ASDAS-ESR <i>İnaktif hastalık</i> <i>Orta düzey hastalık</i> <i>Yüksek düzey hastalık</i> <i>Çok yüksek düzey hastalık</i>	 7 (%8,2) 29 (%34,1) 45 (%52,9) 4 (%4,7)
BASDAI <i>Aktif hastalık</i> <i>İnaktif hastalık</i>	 42 (%49,4) 43 (%50,6)

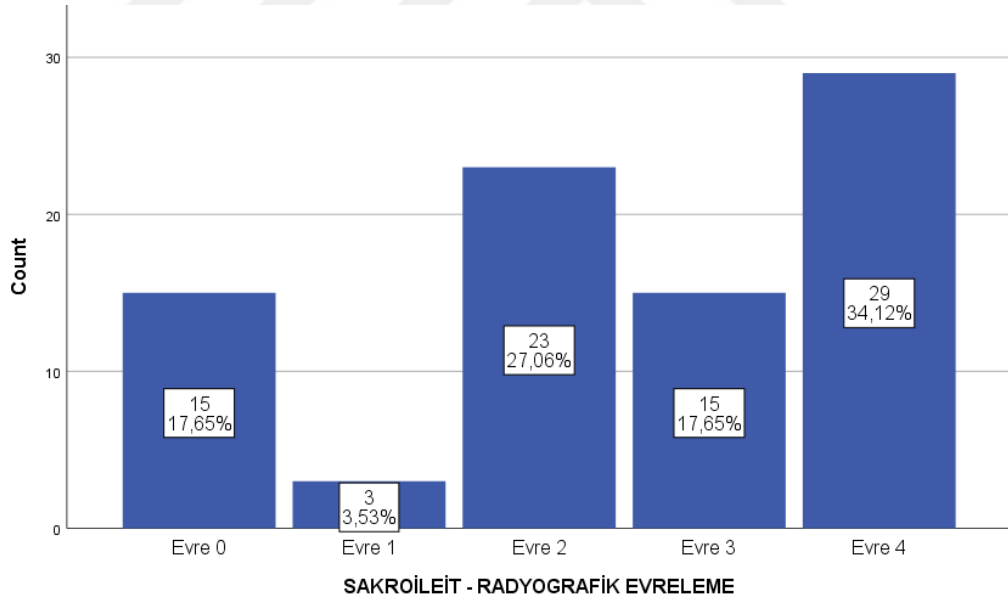
Değerler ortalama ± standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.



Şekil 6. Aksiyal SpA grubunun hastalık başlangıç yaşı histogram grafiği

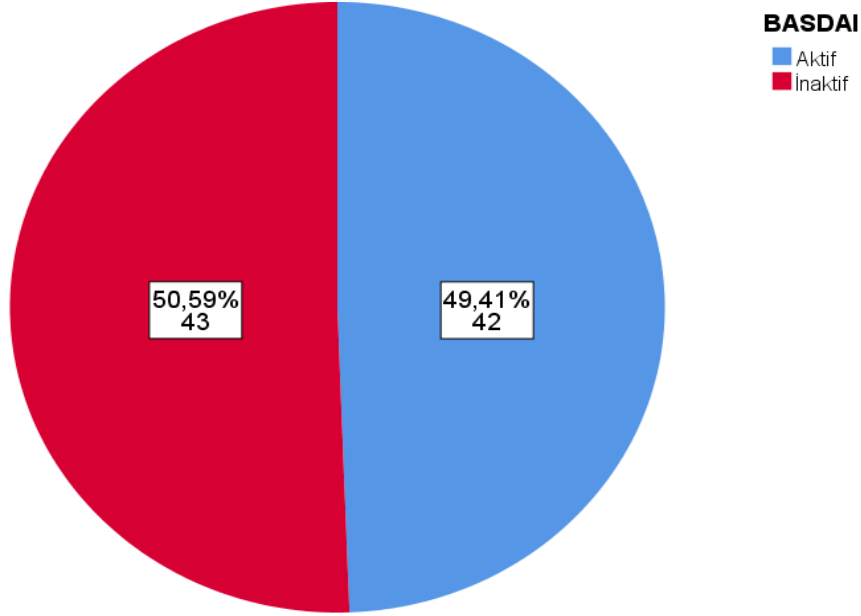


Şekil 7. Aksiyal SpA grubunun HLA B27 histogram grafiği

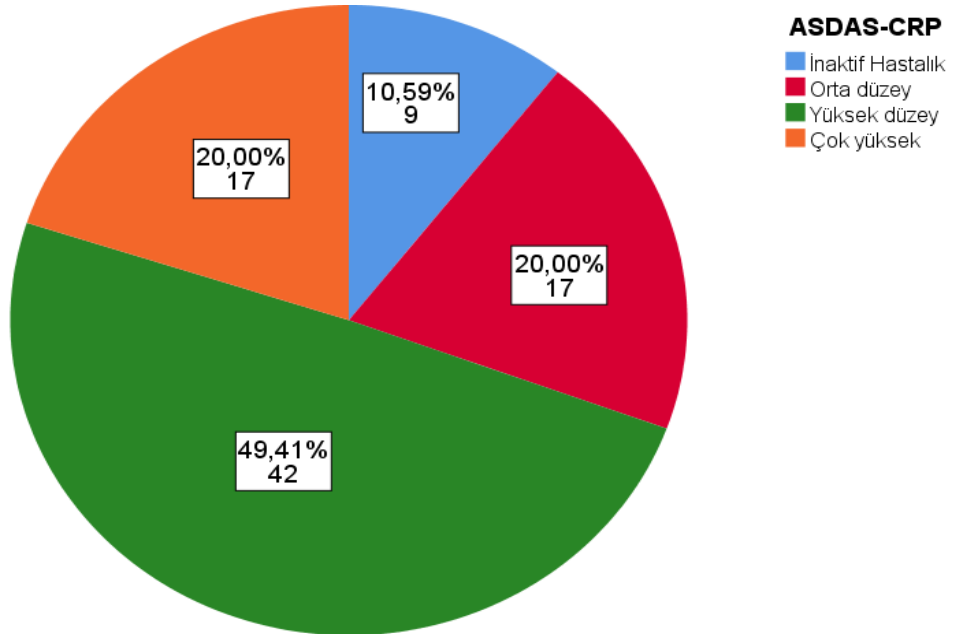


Şekil 8. Aksiyal SpA grubunun radyografik sakroileit evremelesi histogram grafiği

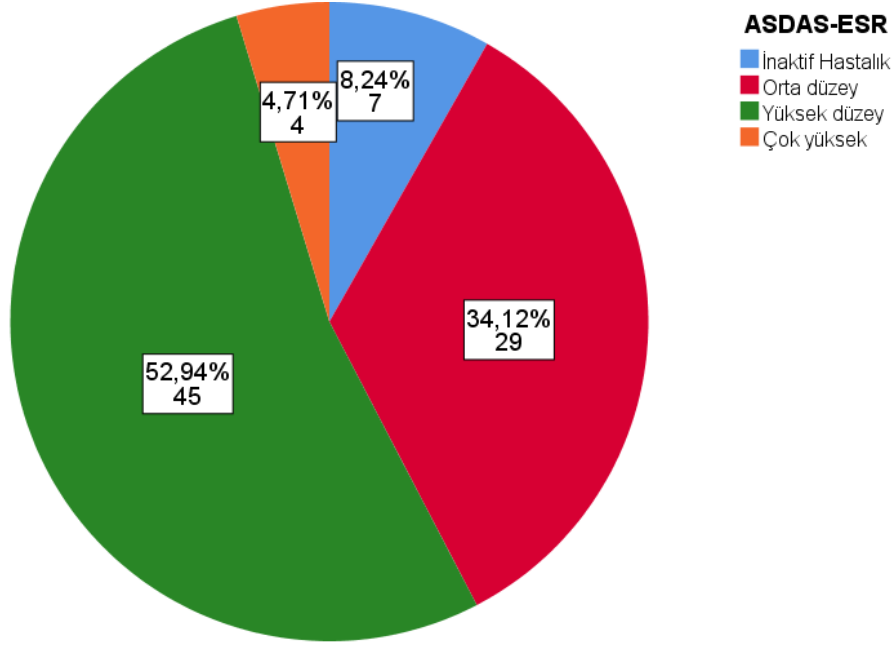
Aksiyal SpA grubundaki katılımcılar hastalık aktivite düzeylerine göre BASDAİ aktif-inaktif, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH'a göre inaktif-orta düzey ile yüksek-çok yüksek aktivite olarak gruplara ayrıldı. Hastalık aktivitesine göre aksiyal SpA hastalarının dağılımı şekil 10,11 ve 12'de daire grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 9. Aksiyal SpA grubunun BASDAİ daire grafiği



Şekil 10. Aksiyal SpA grubunun ASDAS-CRP daire grafiği



Şekil 11. Aksiyal SpA grubunun ASDAS-ESH daire grafiği

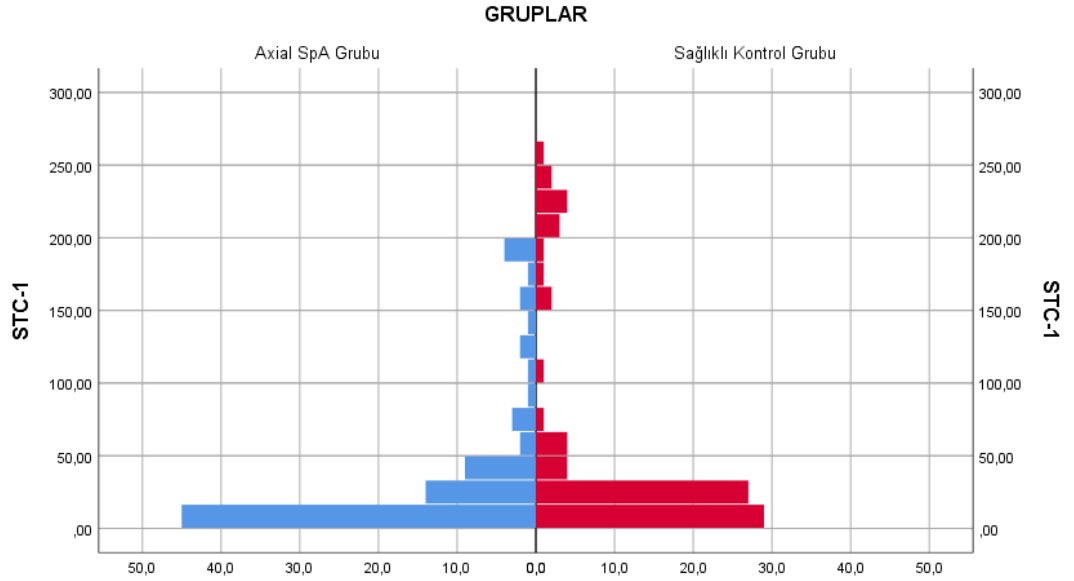
Çalışmaya alınan gruplara ait serum STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESR ve CRP değerleri ve karşılaştırılması tablo 13’de gösterilmiştir. Grupların serum STC-1 BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESR ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Aksiyal SpA grubunda STC-1, BNIP3, SIRT3 medyan değeri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo13). Ayrıca Aksiyal SpA grubunda IL-17, IL-23, ESH, CRP medyan düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu(Tablo 13).

Tablo 13. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESR ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

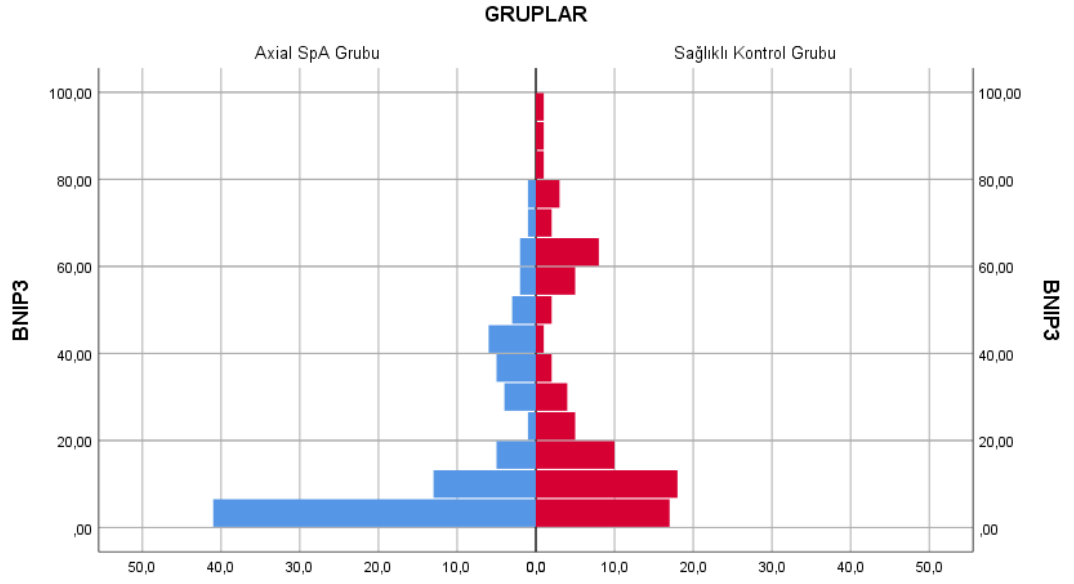
GRUPLAR	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	p değeri
STC- 1 (ng/ml)							
Aksiyal SpA Grubu	85	40,67	50,25	15,19	3,59	190,49	P<0.001 U=-4.433
Sağlıklı Kontrol Grubu	80	61.69	72.91	27.47	13.30	265,69	
BNIP3 (ng/ml)							
Aksiyal SpA Grubu	84	17.98	19,26	6.98	2,89	73.97	p<0,001 U=-3,620
Sağlıklı Kontrol Grubu	80	28.89	26,36	16,23	3,31	95,74	
SIRT3 (ng/ml)							
Aksiyal SpA Grubu	85	11,88	13,35	5,25	1,59	45,79	p<0,001 U=-7,835
Sağlıklı Kontrol Grubu	80	30,48	14,56	23,53	16,62	62,93	

IL-17 (pg/ml)	Aksiyal SpA Grubu	85	74,76	34,79	53,46	50,89	165,71	p<0,001 U=-8,438
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	46,57	10,29	42,72	37,73	91,98	
IL-23 (pg/ml)	Aksiyal SpA Grubu	85	33,55	24,67	23,51	22,78	138,52	p<0,001 U=-10,724
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	11,44	4,23	9,28	8,10	24,89	
ESH (mm/h)	Aksiyal SpA Grubu	85	12,9	15,6	6	1	76	p=0,012 U=-2,526
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	5,4	3,2	5	1	17	
CRP (mg/L)	Aksiyal SpA Grubu	85	12	17,4	6,3	0	94	p<0,001 U=-5,529
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	2	1,4	1,5	0,1	5,4	
U: Mann-Whitney U testi								

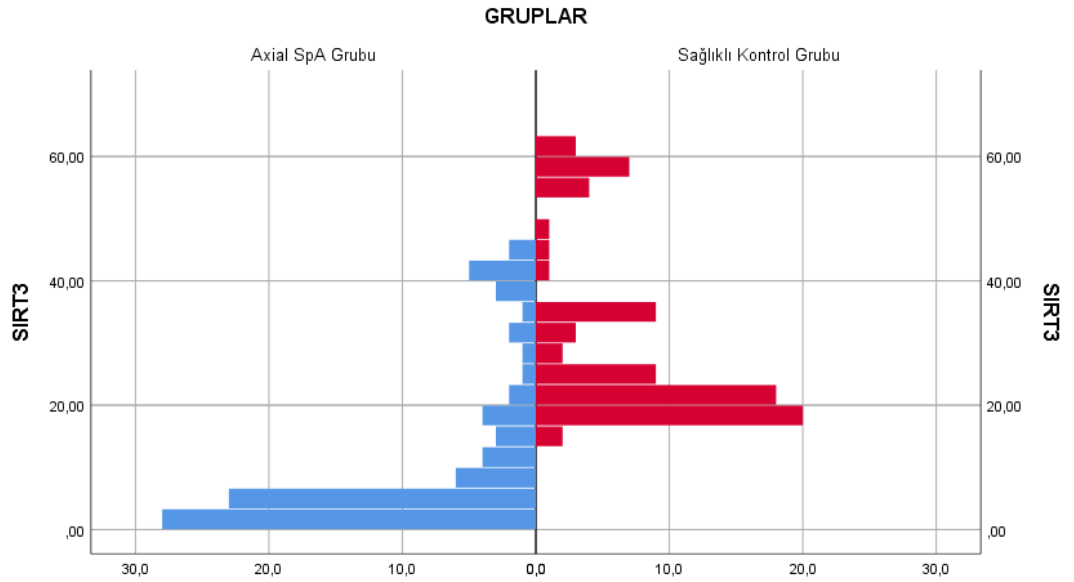
Grupların STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESR ve CRP histogram grafikleri Şekil 13-19’da gösterildi.



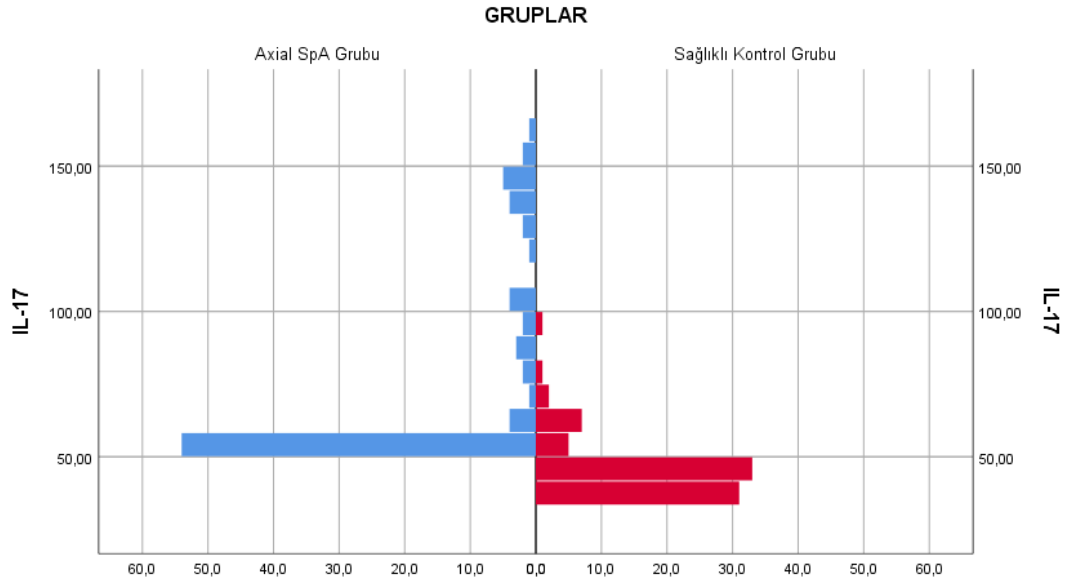
Şekil 12. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının STC-1 histogram grafiği



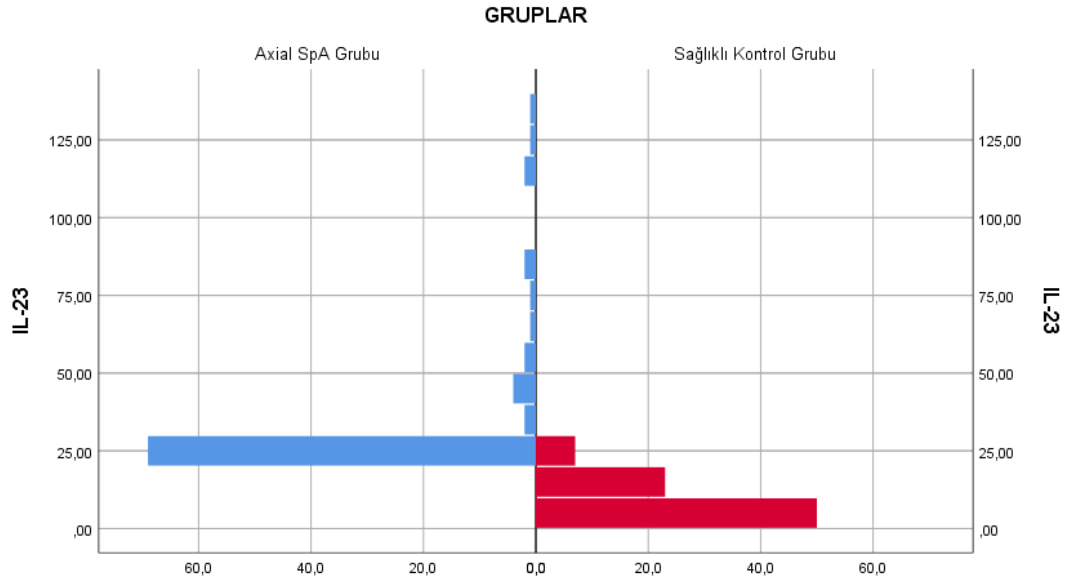
Şekil 13. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının BNIP3 histogram grafiği



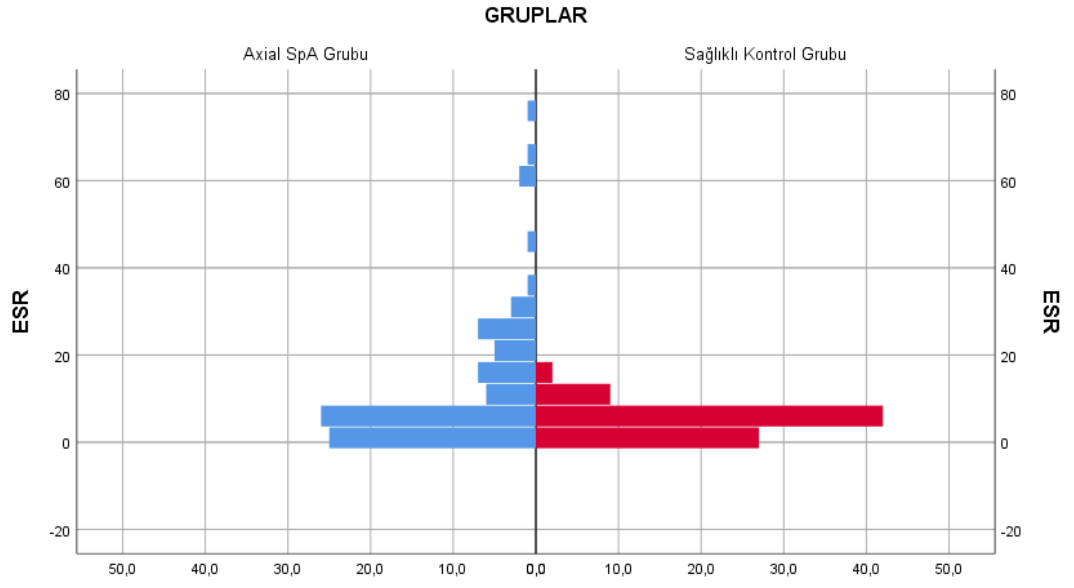
Şekil 14. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının SIRT3 histogram grafiği



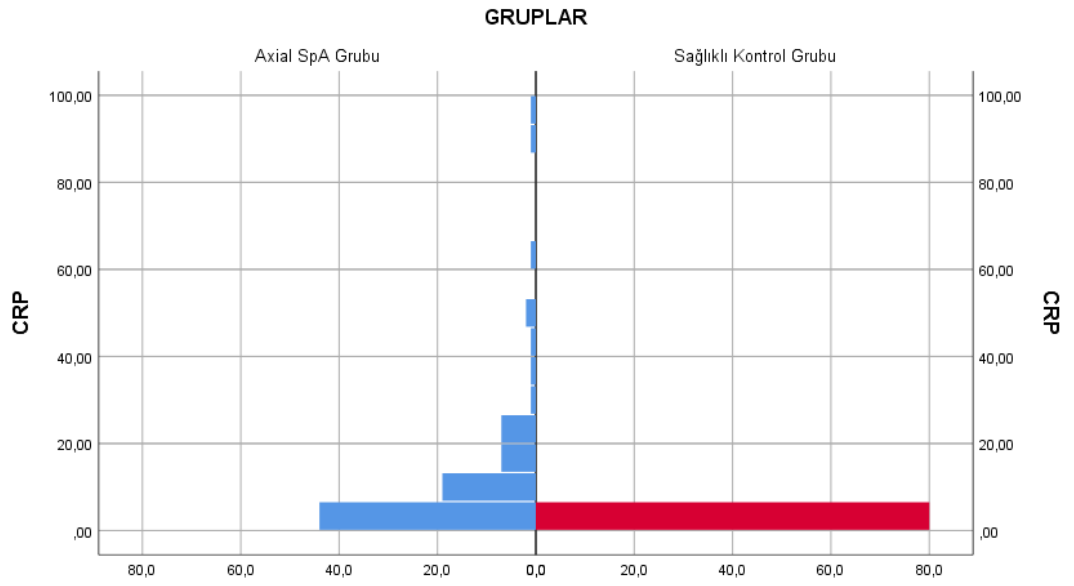
Şekil 15. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının IL-17 histogram grafiği



Şekil 16. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının IL-23 histogram grafiği



Şekil 17. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının ESH histogram grafiği



Şekil 18. Aksiyal SpA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının CRP histogram grafiği

Aksiyal SpA grubunda IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3, CRP ve ESH düzeyleri ile BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASFİ, BASMİ arasındaki ilişki tablo 14 ve tablo 15’de verilmiştir. Aksiyal SpA grubunda BASDAİ, ASDAS ESH, ASDAS CRP, BASFİ ve BASMİ parametreleri ile en yüksek ve anlamlı ilişki gösteren belirtecimiz STC-1 idi. IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASFİ, BASMİ parametreleri arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı. STC-1 ile ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASFİ arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptanırken STC-1 ile BASDAİ ve BASMİ arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon görüldü. BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ile BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASFİ, BASMİ parametreleri arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. Rutinde kullanılan belirteçlerden olan CRP ile BASDAİ, ASDAS ESH, BASFİ, BASMİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ASDAS CRP ile arasında pozitif yönlü iyi düzeyde bir ilişki vardı. Aynı şekilde bir diğer rutin belirteç olan ESH ile BASDAİ, ASDAS CRP, BASFİ, BASMİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ASDAS ESH ile arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptandı(Tablo14,15).

Tablo 14. Aksiyal SpA grubunda BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH parametreleri ile IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3, CRP, ESH değerleri arasındaki korelasyon analizi

<u>Spearman's rho</u>		<u>BASDAİ</u>	<u>ASDAS-CRP</u>	<u>ASDAS-ESH</u>
IL-17 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.330	0.419	0.424
	P	0.034	<0.001	<0.001
IL-23 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.400	0.439	0.440
	P	0.026	<0.001	<0.001
STC- 1 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	-0.659	-0.824	-0.874
	P	<0.001	<0.001	<0.001
BNIP3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	-0.609	-0.698	-0.702
	P	<0.001	<0.001	<0.001
SIRT3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	-0.713	-0.609	-0.680

	P	<0.001	<0.001	<0.001
CRP (mg/L)	Korelasyon katsayısı (r)	0.111	0.703	0.144
	P	0.311	<0.001	0.190
ESH (mm/h)	Korelasyon katsayısı (r)	0.136	0.194	0.764
	P	0.742	0.075	<0.001

Tablo 15. Aksiyal SpA grubunda BASFİ, BASMİ parametreleri ile STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, CRP, ESH değerleri arasındaki korelasyon analizi

<u>Spearman's rho</u>		BASFİ	BASMI
STC-1 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.813	-0.647
	P	<0.001	<0.001
SIRT3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.662	-0.657
	P	<0.001	0.001
BNIP3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.735	-0.684
	P	<0.001	<0.001
IL-17 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	0.430	0.382
	P	<0.001	0.009
IL-23 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	0.447	0.337
	P	<0.001	0.029
CRP (mg/L)	Korelasyon katsayısı(r)	115	132
	P	0.345	0.736
ESH (mm/h)	Korelasyon katsayısı(r)	0.192	0.270
	P	0.078	0.522

Tüm katılımcıların serum IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3, ESH, CRP düzeyleri arasındaki ilişki tablo 16 ve tablo 18’de verilmiştir. Tüm katılımcılarda STC-1 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon, STC-1 ile SIRT3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon bulundu. ESH ile IL-17, IL-23, STC-1,

SIRT3, BNIP3 düzeyleri arasındaki ilişki anlamsızken CRP ile IL-17, IL-23 ve SIRT3 arasında zayıf-orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki vardı. IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 16,18).

Tablo 16.Tüm katılımcıların STC-1, SIRT3, BNIP3 parametreleri ile IL-17, IL-23, STC-1, SIRT3, BNIP3,ESH ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Spearman's rho		STC-1	SIRT3	BNIP3
STC-1 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)		0.741	0.836
	P		<0.001	<0.001
SIRT3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	0.741		0.737
	P	<0.001		<0.001
BNIP3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	0.836	0.737	
	P	<0.001	<0.001	
IL-17 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.212	-0.438	-0.130
	P	0.006	<0.001	0.096
IL-23 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.249	-0.514	-0.184
	P	0.001	<0.001	0.018
CRP (mg/L)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.250	-0.305	-0.231
	P	0.001	<0.001	0.003
ESH (mm/h)	Korelasyon katsayısı(r)	-0.176	-0.158	-0.125
	P	0.024	0.459	0.110

Aksiyal SpA grubunda serum STC-1, BNIP3, SIRT3, IL-17, IL-23, ESH, CRP düzeyleri arasındaki ilişki tablo 17 ve tablo 18’de verilmiştir. Aksiyal SpA grubunda STC-1 ile SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon bulundu. ESH ve CRP ile STC-1, SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 arasındaki ilişki anlamsızken IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 17, 18).

Tablo 17.Aksiyal SpA grubunda STC-1, BNIP3, SIRT3 parametreleri ile ESH, CRP, IL-17, IL-23, STC-1, SIRT3, BNIP3 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

			STC-1	SIRT3	BNIP3
Spearman's rho	ESH(mm/h)	Korelasyon katsayısı (r)	0.010	0.052	-0.041
		P değeri	0.928	0.638	0.712
	CRP(mg/L)	Korelasyon katsayısı (r)	-0.023	-0.061	-0.100
		P değeri	0.835	0.581	0.367
	IL-17 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.797	0.870	0.745
		P değeri	<0.001	<0.001	<0.001
	IL-23 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.757	0.884	0.789
		P değeri	<0.001	<0.001	<0.001
	STC-1 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)		0.768	0.820
		P değeri		<0.001	<0.001
	SIRT3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.768		0.837
		P değeri	<0.001		<0.001
	BNIP3 (ng/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.820	0.837	
		P değeri	<0.001	<0.001	

Tablo18. Aksiyal SpA ve tüm katılımcılarda IL-17, IL-23 parametreleri ile CRP, ESH, IL-17, IL-23 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Aks SpA Grubu							Tüm katılımcılar	
			IL-17	IL-23	IL-17	IL-23		
Spearman's Rho	CRP (mg/L)	Korelasyon katsayısı (r)	0.09	0.06	0.362	0.357		
		P değeri	0.412	0.586	<0.001	<0.001		
	ESH (mm/h)	Korelasyon katsayısı (r)	0.161	0.065	0.225	0.158		
		P değeri	0.142	0.554	0.004	0.043		
	IL-17 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)		0.874		0.817		
		P değeri		<0.001		<0.001		
	IL-23 (pg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)	0.874		0.817			
		P değeri	<0.001		<0.001			

Hastalık aktivite düzeyine göre IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için BASDAİ aktif-inaktif, ASDAS CRP ve ASDAS ESH değerleri inaktif-orta düzey ile yüksek-çok yüksek aktivite olarak gruplara ayrıldı (Tablo 19).BASDAİ, ASDAS CRP ve ASDAS ESH parametrelerine göre hastalık aktivitesi arttıkça serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri anlamlı derecede artarken, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ise anlamlı derecede azalmaktaydı (Tablo 19).

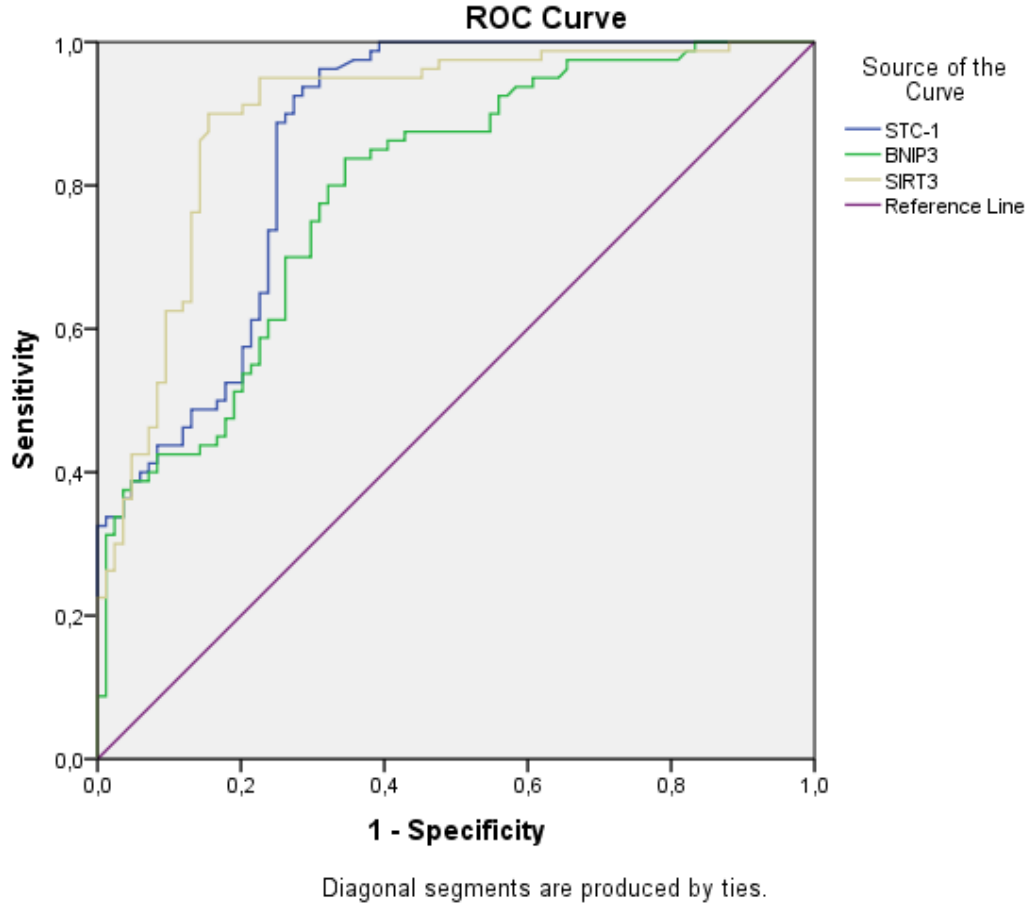
Tablo 19. Hastalık aktivite düzeyine göre oluşturulan gruplarda IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3 düzeylerinin karşılaştırılması

Aksiyal SpA Grubu	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)	STC-1 (ng/ml)	BNIP3 (ng/ml)	SIRT3 (ng/ml)
BASDAİ Aktif (n:41)	96.81 (51.38-165.71)	26.56 (23.34-138.52)	13.65 (3.59-184.63)	4.53 (2.94-43.87)	2.99 (1.59-6.51)
İnaktif (n:44)	52.63 (50.89-64.11)	23.40 (22.78-24.23)	35.91 (7.28-190.49)	29.96(2.89-73.97)	16.41(2.22-45.79)
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ASDAS CRP İnaktif-Orta (n:25)	52.54 (50.93-151.25)	23.42 (23.19-52.16)	35.7 (12.77-190.49)	25.57(2.89-72.33)	10.65(2.22-45.79)
Yüksek-ÇokYüksek (n:60)	55.01(50.89-165.71)	24.08 (22.78-138.52)	14.16 (3.59-187.71)	6.01(2.94-73.97)	3.75 (1.59-43.68)
P değeri	0.001	0.008	<0.001	0.001	0.01
ASDAS ESH İnaktif-Orta (n:36)	52.68 (50.89-151.25)	23.41 (22.78-89.22)	35.36 (7.28-190.49)	22.63(2.89-72.33)	10.91(2.22-45.79)
Yüksek-Çok Yüksek (n:49)	63.35 (51.38-165.71)	24.89 (23.19-138.52)	14.06 (3.59-186.54)	5.56 (2.94-73.97)	3.47 (1.59-42.76)
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Değerler median, (minimum-maximum) olarak verildi. Mann-Whitney U testi kullanıldı.					

Gruplar arasında STC-1 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,861 , p değeri <0.001 , (%95 güven aralığında 0.805-0.917) olarak bulundu (Şekil 20). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde STC-1 düzeyinin hasta ve sağlıklı kontroller arasında tanı koymada başarılı olduğu bulunmuştur.

Gruplar arasında SIRT3 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,897 , p değeri <0.001 , (%95 güven aralığında 0.847-0.947) olarak bulundu (Şekil 20). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde SIRT3 düzeyinin hasta ve sağlıklı kontroller arasında tanı koymada başarılı olduğu bulunmuştur. Serum BNIP3 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,793 , p değeri <0.001 , (%95 güven aralığında 0.726-0.860) olarak bulundu (Şekil 20). Bu sonuçlar

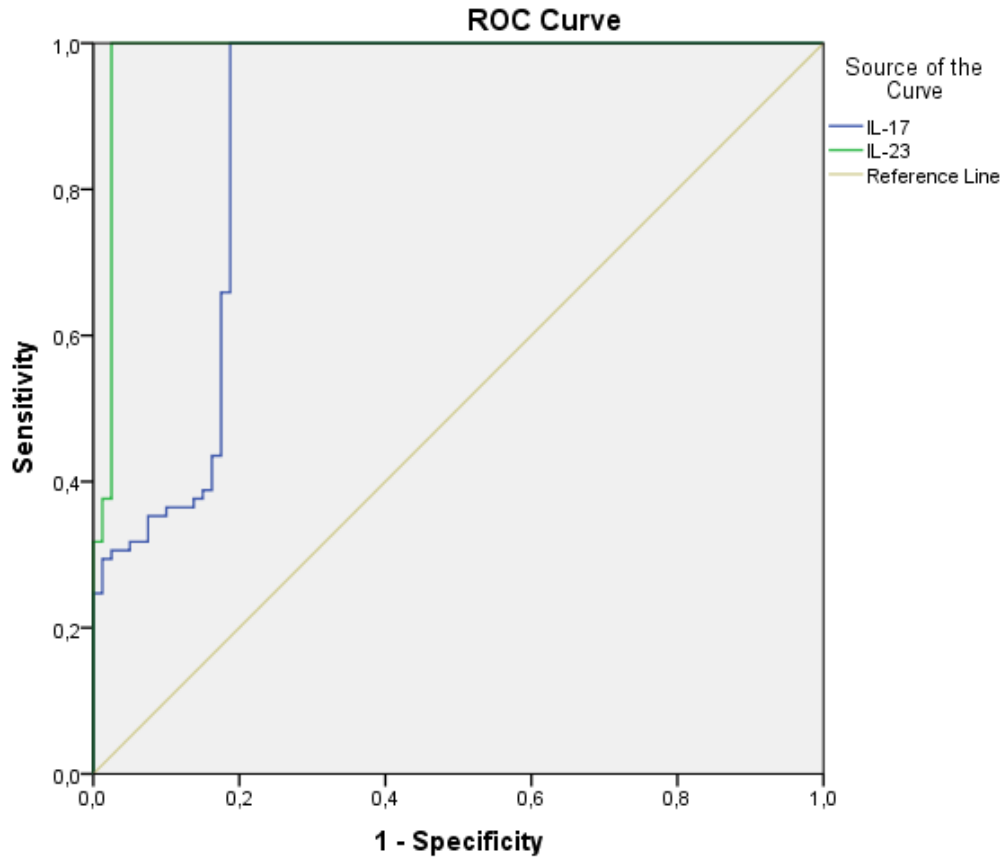
değerlendirildiğinde BNIP3 düzeyinin STC-1 ve SIRT3'e göre hasta ve sağlıklı kontroller arasında tanı koymada daha az başarılı olarak bulundu.



Şekil 19. Grupların STC-1, SIRT3, BNIP3 verilerine göre çizilen ROC eğrisi

Gruplar arasında IL-17 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,881, $P < 0.001$, (%95 güven aralığı=0.823-0.939) olarak bulundu (Şekil 21). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde IL-17 düzeyinin hasta ve sağlıklı kontroller arasında tanı koymada başarılı olduğu bulunmuştur.

Gruplar arasında IL-23 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.984, $P < 0.001$, (%95 güven aralığı=0.961-1.000) olarak bulundu (Şekil 21). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde IL-23 düzeyinin hasta ve sağlıklı kontroller arasında tanı koymada başarılı olduğu bulunmuştur.



Şekil 20. Grupların IL-17 ve IL-23 verilerine göre çizilen ROC eğrisi

Aksiyal SpA grubunda HLA-B27 pozitif ve negatif olanlar arasında IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri karşılaştırıldı. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Aksiyal SpA grubunda HLA-B27 pozitif ve negatif olanlar arasında IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3, SIRT3 değerlerinin karşılaştırılması

Aksiyal SpA Grubu	HLAB27	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	p değeri
IL-17 (pg/ml)	Pozitif	75,9	35,62	53,42	50,89	165,71	p=0,542 U= - 0,610
	Negatif	67,56	29,41	53,56	51,13	135,23	
IL-23 (pg/ml)	Pozitif	34,84	26,51	23,51	22,78	138,52	p=0,740 U= - 0,332
	Negatif	26,27	6,49	23,52	22,98	43,63	

STC-1 (ng/ml)	Pozitif	42,01	52,46	15,41	3,59	190,49	p=0,452 U= - 0,752
	Negatif	32,05	35,51	14,82	11,13	123,68	
BNIP3 (ng/ml)	Pozitif	18,91	20	7,34	2,94	73,97	p=0,401 U= - 0,840
	Negatif	13,31	14,72	6,51	2,89	43,87	
SIRT3 (ng/ml)	Pozitif	12,22	13,8	5,1	1,59	45,79	p=0,986 U= 0,018
	Negatif	9,58	10,48	5,49	1,96	32,86	
U: Mann-Whitney U HLA B27 pozitif: 71 kişi (%83,5) HLA B27 negatif: 14 kişi (%16,5)							

Aksiyal SpA grubunda DMARD veya NSAİ ile Biyolojik ajan kullananlar arasında IL-17, IL-23, STC-1, SIRT3, BNIP3 değerleri karşılaştırıldı. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Aksiyal SpA grubunda DMARD veya NSAİ ile Biyolojik ajan kullananlar arasında IL-17, IL-23, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 değerlerinin karşılaştırılması

Aksiyal SpA Grubu	SpA için kullanılan ilaçlar	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	p değeri
IL-17 (pg/ml)	NSAİİ+DMARD	77,41	37,48	54,06	52,11	142,93	p=0,590 U= -0,539
	Biyolojik Ajan	74,14	34,51	53,4	50,89	165,71	
IL-23 (pg/ml)	NSAİİ+DMARD	31,87	15,22	23,48	23,27	66,48	p=0,989 U= 0,014
	Biyolojik Ajan	33,64	25,6	23,52	22,78	138,52	
STC-1 (ng/ml)	NSAİİ+DMARD	49,33	55,89	17,24	12,65	166,48	p=0,425 U= -0,798
	Biyolojik Ajan	39,18	49,48	15,21	3,59	190,49	
BNIP3 (ng/ml)	NSAİİ+DMARD	17,97	18,79	6,23	2,99	49,56	p=0,761 U= 0,304
	Biyolojik Ajan	17,98	19,45	7,36	2,89	73,97	
SIRT3 (ng/ml)	NSAİİ+DMARD	13,13	15,63	3,84	1,62	40,92	p=0,806 U= 0,246
	Biyolojik Ajan	11,61	13,06	5,31	1,59	45,79	
U: Mann-Whitney U NSAİİ+DMARD kullanan (8+2) =10 kişi (%11,8) Biyolojik Ajan kullanan =75 kişi (%88,2)							

5.TARTIŞMA

Aksiyal SpA ön planda sakroiliak eklem ve omurgayı tutan ve ekstraartiküler tutulum yapabilen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır(1). Aksiyal SpA etiyojisi net olmamakla birlikte inflamasyonun hastalık patogeneğinde ve progresyonunda rol oynayarak ileri evre hastalarda fonksiyonel kayba, dizabiliteye yol açtığı bilinmektedir. Bu yüzden son yapılan çalışmalar hastalığı erken evrede yakalayıp hastalık aktivitesini, progresyonunu ve tedavi yanıtını gösterecek biyomarkerlar üzerine yoğunlaşmıştır(6, 114). Çalışmamızda Aksiyal SpA tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3 ile birlikte IL-17 ve IL-23 düzeylerini ölçüp çıkan sonuçları iki grup arasında karşılaştırmayı, bu biyomarkerların hastalık aktivitesi ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verileri incelendiğinde Aksiyal SpA grubunun %82,4'ü erkek, %17,6'sı kadın ve kontrol grubunun %88,8'i erkek, %11,2'si kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde yapılan 13 kesitsel çalışmada AS için erkek/kadın oranı 1,2:7,0 arasında değişim gösterirken (ortalama 3,4:1) olarak saptanmıştır(115). Çalışmamıza alınan hasta grubunun 67'si AS, 18'si nonradyografik Aksiyal SpA tanısına sahipti. Çalışmamızın hasta grubunda AS tanılı katılımcı sayısının fazla olmasından dolayı erkek kadın oranını yükselttiği düşünüldü.

Çalışmaya katılan Aksiyal SpA hastalarının yaş ortalaması $38,5 \pm 9,2$ yıl olup hastalık tanı yaşı ortalaması $27,2 \pm 8,7$ yıldır. Aksiyal SpA sıklıkla yaşamın 3.dekadında ortaya çıkan bir hastalıktır(30). Çalışmamızın hastalık başlangıç yaşı literatürle uyumlu bulundu.

Türkiye Ankilozan Spondilit çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada AS'li kişilerin ortalama hastalık süresi $12,1 \pm 8,5$ yıl ve semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre $5 \pm 6,8$ yıldır(116). Çalışmamıza katılan Aksiyal SpA grubundaki kişilerin ortalama hastalık süresi $11,3 \pm 7,4$ yıl olup literatürle uyumludur. Çalışmamıza katılan hastaların ortalama tanı gecikme süresi $3,20 \pm 4,66$ yıldır. Çalışmamızdaki tanı gecikme süresinin daha düşük çıkmasının

nedeni 35 hastanın semptom başlangıcının olduğu yıl tanı almasına bağlı olabileceği düşünüldü. Aksiyal Spondiloartrit üzerine yapılan bir sistematik incelemede Dünya genelinde 2 ile 6 yıl arasında tanıda gecikme yaşandığı fakat 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren tanıda gecikmenin bir ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu duruma neden olan faktörler tanıda MR kullanımının yaygınlaşması, semptomatik kişilerin hastaneye daha erken başvurması ve hastalık etiolojisindeki gelişmelere bağlı olabilir (117).

Arévalo ve ark'nın 2018 yılında İspanya'da yapmış olduğu çalışmada AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %83 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamıza katılan Aksiyal SpA'lı kişilerin %83,53'ünde HLA-B27 pozitif saptanmış olup literatürle uyumluluk göstermektedir(118).

Çalışmamıza katılan kadın hastaların sakroileit evrelemesine göre ağırlıklı olarak tutulumu evre 0, evre 1, evre 3 (sırasıyla %47, %20, %20) şeklindeyken erkek hastalarda ağırlıklı olarak evre 2, evre 3, evre 4 (sırasıyla %30, %17, %41) tutulum daha çok saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kadınlarda sakroiliak eklem ve omurgada daha az yapısal hasar izlenirken erkeklerde radyografik sakroileit tespiti ve progresyonu kadınlara göre daha sık görülmektedir(119, 120). Bizim çalışmamızda erkek hasta grubunun çoğunluğu evre 4 sakroileite sahipken kadın hasta grubu ağırlıklı olarak evre 0 sakroileite sahipti. Çalışma verilerimizin bu yönüyle literatürle uyumlu olduğu tespit edildi.

Literatürde STC-1 molekülünün makrofaj ve endotel hücrelerinde antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kanellis ve ark'nın STC-1'in insan monoblast hücreleri ile fare makrofajlarında kemotaksiyi engellediği, Wang ve ark tarafından STC-1'in UCP2 ve LPS aracılığıyla makrofaj fonksiyonu için önemli olan süperoksit oluşumunu azaltarak doğal immun yanıt regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(98, 121). Chakraborty ve ark STC-1 molekülünün IL- 1 β ile uyarılan insan endotel hücrelerinde makrofaj ve T lenfositlerin transendotelial migrasyonunu azalttığını, Chen ve ark tarafından insan koroner arter endotel hücresinde STC-1'in TNF-alfa kaynaklı endotel hücre permeabilitesini önlediği gösterilmiştir(99, 100). Ayrıca hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda STC-1 molekülünün antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Farklı hayvan modellerinde STC-1 tedavisinin sepsisle ilişkili ensefalopati, akut akciğer hasarı, antiglomeruler bazal membran glomerulonefriti ve kollajen kaynaklı artritde eklem hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (14-17).

Lu ve ark tarafından yapılan çalışmada farelerde deneysel olarak romatoid artrit modeli oluşturularak STC-1 ile tedavi edilmiştir. STC-1 ile tedavi edilen farelerin serumunda IL-17 seviyesi ile artrit ve kıkırdak hasarı şiddetinde azalma bildirilmiştir. Bu bulgu STC-1'in RA'daki immunomodülatör etki üzerinden terapötik potansiyele sahip bir antinflatuar ajan olabileceğini vurgulamıştır(17). Wu ve ark. osteoartritli ve sağlıklı bireylerin sinovyal doku örneklerini analiz ederek osteoartritli grupta fibroblast benzeri sinovyal hücrelerde(FLS) STC-1 ekspresyonunu düşük saptamışlardır. Bu çalışma ile STC-1'in yüksek ekspresyonunun FLS hücrelerinin hayatta kalmasını ve inflamasyonu önleyerek osteoartrit gelişimini engelleyebileceği gösterilmiştir(12). Crohn hastalığı üzerine yapılan bir çalışmada STC-1 ekspresyonun inflame kolon mukozasında arttığı ve oksidatif stresle ilişkili hücre ölümüne yol açtığı saptanmıştır(122). Bizim çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarının serum STC-1 medyan değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. Literatür araştırmalarımızda Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum STC-1 düzeyinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Ancak osteoartritli hastaların sinovyal dokularında STC-1 düzeyi düşük bulunmuş ve hayvan deneylerinde STC-1'in antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1 değerinin düşük çıkmasının nedeni hastalığa ve kronik inflamasyona maruziyet sonucunda artan tüketime bağlı olabilir. Çalışmaya alınan 85 hasta ve 80 sağlıklı kişinin ROC analizinde STC-1 için AUC değeri 0,861 ve $P < 0.001$ olup bu parametre için cutt of değeri 19.06 ng/ml'nin altındaysa Aksiyal SpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki duyarlılığı %90, özgüllüğü %72 idi. Böylece ROC analizi ile STC-1'in Aksiyal SpA tanısını koymada kullanılabilecek yardımcı bir biyobelirteç olduğu görüldü. Araştırmamız STC-1 ile hastalık aktivitesini değerlendiren ilk çalışma olup STC-1 ile BASDAİ arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon ve STC-1 ile ASDAS-CRP, ASDAS-ESH arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptandı. Ayrıca hastalık aktivite düzeylerine göre BASDAİ (aktif/inaktif), ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH (inaktif-orta/yüksek-çok yüksek) oluşturulan gruplarda hastalık aktivitesi arttıkça serum STC-1 düzeyi anlamlı derecede

azalmaktaydı. STC-1 medyan değerinin aktif hasta grubunda daha düşük bulunması ve hastalık aktivitesi ile negatif yönlü korelasyon göstermesi düşük serum seviyelerinin artmış hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceğini düşündürdü. Bulgularımıza göre STC-1'in Aksiyal SpA'da hastalık tanı ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek antiinflatuar bir biyobelirteç işlevi görebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullanılan BASFI parametresi ile STC-1 arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon bulundu. BASMI ile STC-1 arasında ise negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon tespit edildi. Literatürde Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1 düzeyi ile BASFI ve BASMI parametrelerini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Bulgularımıza göre düşük serum STC-1 düzeylerinin Aksiyal SpA hastalarında azalmış fiziksel fonksiyonel durum ve artmış hareket kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

SIRT3 molekülü ROS sentezini regüle eden ve antiinflatuar etkiye sahip olan bir mitokondiriyal sınıf 3 histon deasetilaz proteindir(108). SIRT3 eksikliğinin pulmoner fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyak hipertrofi, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(21, 107, 123-127). Farelerde yapılan bir çalışmada eklem kıkırdağında SIRT3 düzeyinin azalmasının kondrositlerde oksidatif strese bağlı mitokondiriyal disfonksiyona neden olarak osteoartrite yol açtığı gösterilmiştir(20). Literatürde SIRT3 serum düzeyine RA, Sistemik Skleroz gibi romatolojik hastalıklarda bakılmıştır. Kara ve ark.'nın çalışmasında RA hastalarında serum SIRT3 mRNA ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olup aktif RA'lı hastalarda inaktif gruba göre de SIRT3 düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir(128). Hussain ve ark.'nın yaptığı çalışmaya 306 RA hastası katılmış olup aralarında SIRT3'ünde bulunduğu mitokondiriyal sirtuinlerin ekspresyon seviyesi ölçülerek sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. RA hastalarında SIRT3 ekspresyon seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma ile RA'da mitokondiriyal sirtuinlerin düşük ekspresyonunun oksidatif stres artışına bağlı hastalık patogenezinde ve tanısında rol alabileceği gösterilmiştir(18). Manetti ve ark.'nın Sistemik Skleroz hastalarında yaptığı çalışmada serum SIRT3 düzeyi hasta grupta kontrol gruba göre daha düşük saptanmış olup SIRT3 seviyesindeki azalmanın deri, akciğer fibrozisi ve periferik mikrovaskülopati

ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile SIRT3 molekülünün sklerodermalı hastalarda hastalık aktivitesini ve şiddetini yansıtacak önemli bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır(19). Bizim çalışmamızda ise Aksiyal SpA hastalarında serum SIRT3 medyan değeri sağlık kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Literatür incelemelerimizde Aksiyal SpA hastalarında serum SIRT3 seviyesinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı fakat osteoartrit, İBH, Sistemik skleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda SIRT3 seviyesi düşük saptanırken RA'da ise çelişkili sonuçlar bulunduğu gözlemlendi(18-21, 128). Hayvan deneylerinde ise SIRT3'ün antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir(104-106). Çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarında serum SIRT3 düzeyinin düşük saptanması kronik inflamasyona bağlı artan tüketime bağlanabilir. Ayrıca Aksiyal SpA hastalığının antiinflamatuvar sürecinde SIRT3'ün rol aldığını düşündürmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmaya alınan 85 hasta ve 80 sağlıklı kişinin ROC analizinde SIRT3 için AUC değeri 0,897 ve $P < 0.001$ olup bu parametre için cutt of değeri 18,85 ng/ml'nin altındaysa Aksiyal SpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki duyarlılığı %94, özgüllüğü %85 idi. Böylece SIRT3'ün Aksiyal SpA hastalarının tanısında kullanılabilecek yardımcı bir biyobelirteç olduğu görüldü. Araştırmamız SIRT3 ile hastalık aktivitesini değerlendiren ilk çalışma olup SIRT3 ile BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptadık. Ayrıca hastalık aktivite düzeylerine göre BASDAİ (aktif/inaktif), ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH (inaktif-orta/yüksek-çok yüksek) oluşturulan gruplarda hastalık aktivitesi arttıkça serum SIRT3 düzeyi anlamlı derecede azalmaktaydı. SIRT3 medyan değerinin aktif hasta grubunda daha düşük bulunması ve hastalık aktivitesi ile negatif yönlü korelasyon göstermesi düşük serum seviyelerinin artmış hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceğini düşündürdü. Bulgularımıza göre SIRT3'ün Aksiyal SpA'da hastalık tanı ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek antiinflamatuvar bir biyobelirteç işlevi görebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullanılan BASFI parametresi ile SIRT3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon bulundu. Hastaların spinal mobilitayı değerlendirmede kullanılan BASMI parametresi ile SIRT3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. Bulgularımıza göre

düşük serum STC-1 düzeylerinin Aksiyal SpA hastalarında azalmış fiziksel fonksiyonel durum ve artmış hareket kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

BNIP3 apoptoz, nekroz aracılı hücre ölümü ile otofaji ve mitofaji oluşumunu düzenleyen bir proteindir(129). Otofaji stres koşullarında hücrenin homeostazını sağlayan bir mekanizma olup immun yanıtı uyararak konak savunmasında rol oynar (130). Otofajinin inflamasyonla ilişkisi tespit edilmiş olup birçok organı inflamatuvar hasara karşı koruyabileceği bildirilmiştir. Lİteratürde BNIP3'ün inflamasyonla ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ruan ve arkadaşları tarafından fare beyin dokusunda oluşturulan nöroinflamasyon modelinde BNIP3'ün artan ekspresyonun inflamasyonu önlediği ve BNIP3 baskılanmasının nöroinflamasyonu artırdığı gösterilmiştir(131). Osteoartrit üzerine yapılan başka bir çalışmada artmış BNIP3 ekspresyonunun otofaji aracılığıyla proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL 1 β , IL-6) salınımını baskılayarak kondrositlerdeki inflamatuvar hasarı azalttığı saptanmıştır (132). Irazoki ve ark'nın çalışmasında ise insan ve fare iskelet kasında artmış BNIP3 protein ekspresyonunun yaşa bağlı oluşan kas inflamasyonuna karşı koruma sağladığı ve yaşlı insan kas örneklerinde artmış BNIP3'ün azalmış inflamasyon parametreleriyle ilişkisi bulunmuştur(133). Deng ve ark.'nın çalışmasında RA ve OA hastalarının sinovyal dokusundan elde edilen FLS hücreleri hipoksiye maruz bırakılmıştır. RA'lı hastalarda BNIP3'ün mitofaji aracılığıyla intraselüler ROS seviyesinde azalma sağlayarak FLS hücrelerinin sağkalımını desteklediği, osteoartritde ise daha düşük olan BNIP3 ekspresyonunun FLS hücrelerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (134). Başka bir çalışmada RA'lı kişilerin sinovyal dokusunda BNIP3 protein seviyesi ile hipoksik şartlarda FLS hücrelerinde BNIP3 mRNA ekspresyonunda artışın BNIP3 aracılı mitofajiyi uyardığı görülmüştür(135). Fan ve ark'nın çalışmasında RA hastalarında otofaji ile ilişkisi olan genler bioenformatik analizle belirlenerek BNIP3'ün on merkez gen arasında yer aldığı gösterilmiştir. Otofaji ile ilişkili genlerin RA'da prognoz tayininde ve terapotik hedef olarak ileride kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada RA hastaları ile sağlıklı kontrol grubundan alınan tam kan örneklerinde RA grubunda BNIP3 mRNA ekspresyon düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(136). Bizim çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarında serum BNIP3 medyan değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Literatür araştırmalarımızda Aksiyal Spondiloartropati

hastalarında serum BNIP3 düzeyinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı fakat BNIP3'ün inflamasyonla ilişkisini gösteren çalışmalar genelde doku düzeyinde gen ekspresyonunu değerlendirmekle birlikte çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun ELİSA yöntemiyle bakılan serum BNIP3 protein seviyesinin kontrol grubuna göre düşük bulunmasının literatürdeki çalışmalardan yola çıkarak azalmış BNIP3'ün doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarını etkileyip inflamasyonu artırarak Aksiyal SpA oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürdü. BNIP3 ile Aksiyal SpA ilişkisini anlayabilmek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir. Çalışmaya alınan 85 hasta ve 80 sağlıklı kişinin ROC analizinde BNIP3 için AUC değeri 0,793 ve $P < 0.001$ olup bu parametre için cutt of değeri 8.25 ng/ml'nin altındaysa Aksiyal SpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki duyarlılığı %84, özgüllüğü %66 olarak bulundu. Böylece ROC analizi ile BNIP3'ün Aksiyal SpA tanısını koymada kullanılabilecek yardımcı bir biyobelirteç olduğu görüldü. Araştırmamız Aksiyal SpA'da BNIP3 ile hastalık aktivitesini değerlendiren ilk çalışma olup BNIP3 ile BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptadık. Ayrıca hastalık aktivite düzeylerine göre BASDAİ (aktif/inaktif), ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH (inaktif-orta/yüksek-çok yüksek) oluşturulan gruplarda hastalık aktivitesi arttıkça serum BNIP3 düzeyi anlamlı derecede azalmaktaydı. BNIP3 medyan değerinin aktif hasta grubunda daha düşük bulunması ve hastalık aktivitesi ile negatif yönlü korelasyon göstermesi düşük serum seviyelerinin artmış hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceğini düşündürdü. Bulgularımıza göre BNIP3'ün Aksiyal SpA'da hastalık tanı ve aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç işlevi görebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumunu ve spinal mobilitayı değerlendirmede kullandığımız BASFI, BASMI parametreleri ile serum BNIP3 düzeyleri arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır. Literatürde Aksiyal SpA hastalarında serum BNIP3 düzeyi ile BASFI ve BASMI parametrelerini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Fakat Irazoki ve ark'nın çalışmasında yaşlı kişilerin iskelet kas dokusundaki BNIP3 ekspresyonu ile Charlson komorbidite indeksi arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olup yüksek BNIP3 protein ekspresyonunun bu indekste düşüş sağlayarak daha iyi fiziksel performansla ilişkili

olabileceği gösterilmiştir(133). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da Aksiyal SpA hasta grubumuzdaki serum BNIP3 seviyeleri ile fiziksel fonksiyon ve omurga hareketliliği arasında negatif yönlü iyi düzeyde ilişki bulunmuştur. Bu durum bize düşük serum BNIP3 düzeylerinin Aksiyal SpA hastalarında azalmış fiziksel fonksiyonel durum ve artmış hareket kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Liu ve arkadaşlarının çalışmasına diabetik böbrek hasarı olan hastalar, rekombinant STC-1 ile tedavi edilen fareler dahil edilmiş olup STC-1'in AMPK - SIRT3 yolu üzerinden BNIP3 ekspresyonunu inhibe edip renal hücrelerde apoptoz ve oksidatif stresi azaltarak böbrek hasarını iyileştirebileceği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek serum STC-1 düzeyi olan hastaların diabetik böbrek hasarı açısından daha iyi prognoza sahip olduğu ve diabetik böbrek hasarında sentetik STC-1'in terapötik amaçlı potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(23). Başka bir çalışmada sıçanlarda doksorubisin kaynaklı kardiyotoksik yan etkilerin SIRT3 tarafından BNIP3 ekspresyonunun baskılanması sayesinde önlenebileceği saptanmıştır. Artmış SIRT3 ekspresyonunun kardiyomyosit hücre sağkalımı ve mitokondriyal fonksiyonu regüle ederek doksorubisinin yol açtığı kardiyotoksisteye karşı koruma sağladığı, ayrıca kemoterapi alan kanser hastalarında BNIP3'ü inhibe etmenin kalp yetmezliği ve mitokondriyal hasarı engellemede SIRT3'e yardımcı olabileceği öne sürülmüştür(137). Literatüre baktığımızda Aksiyal SpA hastalarında STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyelerini birlikte değerlendiren bir çalışma bulamadık. STC-1 ile SIRT3, BNIP3 ilişkisini gösteren, SIRT3'ün BNIP3'ü baskılayarak etki gösterdiği yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak bizim çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyelerini birlikte araştırdık. Aksiyal SpA grubunda STC-1, BNIP3, SIRT3 medyan değeri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmamızdaki tüm katılımcılarda STC-1 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon, STC-1 ile SIRT3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon, SIRT3 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon tespit edildi. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında STC-1'in AMPK-SIRT3 yolağı üzerinden SIRT3 ekspresyonunu artırıp BNIP3'ü baskıladığı gösterilmesine rağmen bizim çalışmamızda STC-1 ile SIRT3 ve BNIP3 arasında ortaya çıkan pozitif yönlü korelasyonun STC-1'in farklı bir yolak üzerinden bu markerlar ile birlikte

Aksiyal SpA'da rol alabileceğini düşündürdü. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IL-17 SpA'da osteoklastojenik aktivite, artrit ve entezit oluşumunu sağlayarak hastalık patogeneğinde rol oynadığı gösterilen proinflatuar bir sitokindir(110). IL-17 aktivitesinin çok fazla olması otoimmün ve kronik inflammatuar hastalıklara yol açabilmektedir (138).Yapılan bir çalışmada AS'li hastaların faset eklemlerinde IL-17 ekspresyonu yapan hücrelerin daha fazla olduğu saptanmıştır(139). IL-23/Th17 aksının AS gibi kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıklarda merkezi bir rol oynadığı belirtilmiştir(140). AS hastalarında serum ve sinovyal sıvıda IL-23 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(141, 142) Literatürde AS'li hastalarda serum IL-17 ve IL-23 seviyesini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Mei ve ark'nın çalışmasında AS hastalarında serum IL-17, IL-23 seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada BASDAİ skorlamasına göre hastalık aktivitesi düşük ve yüksek olan AS hastaları arasında serum IL-17, IL-23 seviyeleri arasında fark tespit edilmemiştir(143). Taylan ve ark'nın çalışmasında AS'li hastaların serum IL-17A, IL-23 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır ve BASDAİ skoruna göre aktif, inaktif hastalık aktivitesine sahip AS'li kişilerde serum IL-17, IL-23 seviyeleri benzer bulunmuştur(144). Chen ve ark'nın çalışmasında BASDAİ skoruna göre aktif ve inaktif AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum IL-17, IL-23 seviyeleri karşılaştırılmıştır. AS hasta grubunun serum IL-17, IL-23 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ayrıca aktif AS hastalarının serum IL-17, IL-23 düzeyi en yüksek olup sağlıklı kontrol grubunun ise en düşük olarak saptanmıştır.Bu çalışmada serum IL-17, IL-23 seviyesi ile BASDAİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur, böylece klinik pratikte sık kullanılan CRP ve ESH'a göre serum IL-17, IL-23 seviyelerinin hastalık aktivitesini değerlendirmede daha faydalı olabileceği gösterilmiştir(141). Crînguş ve ark'nın çalışması ASDAS-CRP skorlarmasına göre hastalık aktivitesi orta ve yüksek olan AS'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmıştır. Serum IL-17, IL-23 seviyeleri AS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IL-17 ve IL-23 serum seviyeleri hastalık aktivitesi yüksek olan grupta en fazla izlenmiştir. Yalnızca orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda serum IL-23 seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanırken serum IL-17 seviyeleri arasında fark görülmemiştir.

ASDAS-CRP ile serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri arasında ilişki saptanırken BASFI ile de serum IL-17 seviyesi arasında ilişki gösterilmiştir(145). Bizim çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarının serum IL-17, IL-23 medyan değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiş olup sonuçlarımız yapılan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Çalışmaya alınan 85 hasta ve 80 sağlıklı kişinin ROC analizinde IL-17 için AUC değeri 0.881 ve $P<0.001$ olup bu parametre için cutoff değeri 51.11 pg/ml'nin üstündeyse Aksiyal SpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki duyarlılığı %92, özgüllüğü %81 idi. IL-23 için AUC değeri 0.984 ve $P<0.001$ olup bu parametre için cutoff değeri 22,88 pg/ml'nin üstündeyse Aksiyal SpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki duyarlılığı %98, özgüllüğü %97 bulundu. Çalışmamızda IL-17 ve IL-23'ün Aksiyal SpA hastalarına tanı koymada başarılı olduğu görülmüş olup IL-23'ün daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda serum IL-17, IL-23 seviyesi ile hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametreleri arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hastalık aktivite düzeylerine göre BASDAİ (aktif/inaktif), ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH (inaktif-orta/yüksek-çok yüksek) oluşturulan gruplarda hastalık aktivitesi arttıkça serum IL-17, IL-23 düzeyi anlamlı derecede artmaktaydı. Literatürde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde serum IL-17, IL-23 seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren ve hastalık aktivitesiyle paralel olacak şekilde serum IL-17, IL-23 seviyesinde artışın izlendiği çalışmalar mevcuttur (141, 145).

Çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullanılan BASFI parametresi ile IL-17, IL-23 arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde IL-17 ile BASFI arasında orta düzeyde ilişki saptanmış olup başka bir çalışmada ise IL-23 ile BASFI arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir(145, 146). Bizim çalışmamızda spinal mobilitayı değerlendirmede kullandığımız BASMI parametresi ile IL-17, IL-23 arasında zayıf-orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon tespit edildi. Literatür incelememizde IL-23 ile BASMI arasında ilişki saptanmış olup bu çalışmalarda bizim sonuçlarımızdan farklı olarak IL-17 ile BASMI arasında ilişki gözlenmemiştir(144, 146). Bu bulgulara göre serum IL-17, IL-23 seviyeleri arttıkça Aksiyal SpA

hastalarının günlük fiziksel işlevlerinde azalma ve omurga hareket kısıtlılığında artışla ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızdaki Aksiyal SpA grubunda STC-1 ile IL-17,IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon bulundu. BNIP3 ile IL-17 arasında iyi, BNIP3 ve IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon saptandı. Literatüre baktığımızda Aksiyal SpA’da IL-17, IL-23 ile STC-1, SIRT3, BNIP3’ü birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Lu ve ark.’nın çalışmasında RA modeli oluşturulan farelerin STC-1 ile tedavi sonrası serum IL-17 seviyelerinde azalma izlenmiştir(17). Zhu ve ark.’nın çalışmasına kolit modeli oluşturulan fareler ile crohn hastaları dahil edilmiş olup STC-1’in invitro ve invivo etkileri araştırılmıştır. İnvitro oluşturulan STC-1 aşırı ekspresyonlu hücrelerde ve STC-1 taşıyıcısı farelerin kolon dokusunda (IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 ve TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerinin arttığı gösterilmiştir (122).Sonuçlarımıza göre çeşitli çalışmalarda antiinflamatuvar etkisi gösterilen STC-1’in SpA patogenezi üzerine proinflamatuvar etkili artan IL-17 ve IL-23 sitokinlerine paralel olarak yükselebileceği düşünülebilir.

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya ülseratif kolitli, sağlıklı bireyler ile kolit modeli oluşturulan fareler alınarak SIRT3 aktivatörü olan honokinolün Th17 hücre farklılaşması üzerine olan etkileri incelenmiştir. Fare kolit modeline honokinol bileşiği enjekte edildikten sonra kolon dokusunda SIRT3 ekspresyonunda artış ,Th 17 hücre oranı ile IL-17, IL-21 sitokin salınımında azalma izlenmiştir. ÜK hastalarından alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin invitro honokinol maruziyeti Th 17 hücre oranında ve IL-17A seviyesinde azalmayla birlikte SIRT3 mRNA ekspresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir(147). Guo ve arkadaşlarının çalışmasında psöriazis hastalığı oluşturulan fare modelinde SIRT3 baskılanmasının deri inflamasyonu ve IL-23 sentezinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamızda ise Aksiyal SpA grubunda SIRT3 ile IL-17, IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum bize SpA’da proinflamatuvar etkili sitokinler olan IL-17, IL-23’deki artışa paralel olarak inflamasyonu baskılamak için SIRT3 seviyelerinin yükselebileceğini düşündürmektedir. STC-1, SIRT3 ve BNIP3’ün IL-17, IL-23 sitokinleri ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

AS'de inflamasyon nedeniyle akut faz reaktanları (AFR) seviyelerinde artış görülebilir ve hastalık takibinde CRP, ESH en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır (7). Çalışmamızda serum CRP ve ESH seviyeleri Aksiyal SpA ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırıldı. Aksiyal SpA grubunda serum CRP medyan değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda Aksiyal SpA grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan BASDAİ ve ASDAS-ESH ile CRP parametresi arasında ilişki saptanmazken ASDAS-CRP ile CRP arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon, ESH ile BASDAİ, ASDAS-CRP arasında ilişki yokken, ESH ile ASDAS-ESH arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon bulundu. Literatürde sonuçlarımıza benzer şekilde BASDAİ ile CRP arasında ilişki saptamayan çalışmalar mevcut olmakla birlikte BASDAİ'ye göre ASDAS'ın daha çok inflamatuvar marker ile korele olduğu gösterilmiştir(141, 149, 150). Ayrıca CRP, ESH'nin düşük sensitivite ve spesifite nedeniyle Aksiyal SpA'da hastalık aktivitesini belirlemede yetersiz kalabileceği de bildirilmiştir (151, 152).

Çalışmamızdaki Aksiyal SpA grubunda CRP, ESH ile IL-17, IL-23 parametreleri arasında ilişki tespit edilmedi. Chen ve ark.'nın çalışmasında AS'li hastalarda CRP, ESH ile IL-17 arasında anlamlı ilişki bulunmazken IL-23 ile CRP, ESH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(141). Taylan ve ark.'nın çalışmasında AS hasta grubunda CRP ile IL-17, IL-23 arasında ilişki gösterilememiştir(144). Literatür incelemelerimizde CRP, ESH ile IL-17, IL23 parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Hussain ve ark.'nın çalışmasında ise RA'lı hastalarda azalmış serum SIRT3 seviyeleri ile artmış CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (18). Çalışmamızdaki Aksiyal SpA grubunda CRP, ESH ile STC-1, SIRT3, BNIP3 parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum örneklem büyüklüğümüzün yetersizliğinden kaynaklanabilir.

Çalışmamıza katılan Aksiyal SpA hastaları HLA-B27 açısından pozitif ve negatif olarak sınıflandırıldı. HLA-B27 ile serum STC-1, SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürde Aksiyal SpA'da HLA-B27 ile STC-1, SIRT3, BNIP3 arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Jayaprakash ve ark.'nın çalışmasında ise

HLA-B27 pozitif olan SpA'lı hastalarda serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (153).

Aksiyal SpA tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılan biyolojik ajanların konvansiyonel tedaviye yanıtızsız hastalarda inflamasyonu ve radyografik progresyonu azaltarak hastalık yönetiminde başarı sağlayabileceği gösterilmiştir(154). Bizim çalışmamızda Aksiyal SpA hastalarını medikal durumuna göre NSAİ veya cDMARD kullananlar ile biyolojik ajan (TNF- α , IL-17, JAK inhibitörleri) tedavisi alanlar olarak iki gruba ayırdık. Çalışmamızda hastaların kullanmakta oldukları medikal tedaviler ile serum STC-1, SIRT3, BNIP3, IL-17, IL-23 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamız Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 protein seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma olup bu bağlamda STC-1, SIRT3, BNIP3 arasındaki korelasyonun birlikte değerlendirildiği ilk ve tek çalışma olma özelliğine sahiptir. Aksiyal SpA hasta grubu ve kontrol grubunun benzer yaş, cinsiyet, BMI değerleri olan katılımcılardan oluşması ve bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması, STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyelerini etkileyebileceğini düşündüğümüz bilinen aktif ve geçirilmiş malignite öyküsü olan kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi veya dışlanması, katılımcılardan kan örneklerinin belirli bir protokol dahilinde her kişi için standardize edilmiş şartlarda alınmış olması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri ise örneklem grubunun küçük olması, STC-1, SIRT3, BNIP3'ün serum seviyesi sadece bir kez ölçüldüğü için bu markerların düşük seviyelerinin takiplerde hastalık üzerindeki olası sonuçlarını değerlendiremedik. Aksiyal SpA'da STC-1, SIRT3, BNIP3'ün hastalık aktivitesi ile ilişkisini doğrulamak için daha büyük örneklem grubuna sahip, geniş ölçekli ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Aksiyal SpA'lı hastaların doku ve hücre düzeyinde STC-1,SIRT3, BNIP3 seviyeleri ölçülebilir. Aksiyal SpA hastalarına ve modellerine uygulanacak rekombinant STC-1, SIRT3, BNIP3'ün invivo veya invitro çalışmalarla hastalık patogenezi, prognozu ve tedavisi üzerindeki etkileri daha geniş çapta araştırılabilir; STC-1, SIRT3 ve BNIP3 arasındaki ilişki aydınlatılabilir ve Aksiyal SpA tedavisinde STC-1, SIRT3, BNIP3'ün yeni bir hedef olup olmayacağı belirlenebilir. Çalışmamız

kesitsel tarzda bir çalışma olduğu için nedensel sonuçlarla ilgili yorumlarda bulunurken kesin ifadelerden uzak durulması zarureti ortaya çıkmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Aksiyal SpA tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3 ile birlikte IL-17 ve IL-23 düzeylerini ölçüp çıkan sonuçları iki grup arasında karşılaştırmayı, bu biyomarkerların hastalık aktivitesi ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Aksiyal SpA hastalarının serum STC-1, SIRT3, BNIP3 medyan değerleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, serum IL-17, IL-23 medyan değerlerinin ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Hastalık aktivitesini değerlendirmede kullandığımız BASDAİ ile STC-1, SIRT3, BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH ile STC-1 arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile SIRT3, BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Serum IL-17, IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde ilişki gösterildi. Ayrıca hastalık aktivitesi arttıkça serum STC-1, SIRT3, BNIP3 seviyeleri anlamlı derecede azalırken, IL-17, IL-23 seviyelerinde ise anlamlı derecede artış izlendi. Aksiyal SpA hastalarında azalmış STC-1, SIRT3, BNIP3 serum seviyelerinin hastalık aktivitesindeki artışla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullandığımız BASFI ile STC-1 arasında negatif yönlü çok iyi düzeyde, BASFI ile SIRT3, BNIP3 arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. Hastaların spinal mobilitayı değerlendirmede kullandığımız BASMI ile STC-1, SIRT3, BNIP3 serum seviyeleri arasında negatif yönlü iyi düzeyde korelasyon izlendi. Serum IL-17, IL-23 düzeyleri ile BASFI, BASMI arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon bulundu.

Aksiyal SpA grubunda STC-1, SIRT3 ile IL-17, IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde korelasyon, BNIP3 ile IL-17 arasında iyi, BNIP3 ve IL-23 arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde ilişki gösterildi.

Aksiyal SpA ile sağlıklı kontrol grupları arasında STC-1, SIRT3, BNIP3 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değerleri STC-1 için 0,861, SIRT3 0,897 ve BNIP3 0,793 olup bu markerların üçünde istatistiksel

olarak anlamlı tanısal değeri vardı ($P<0.001$).Böylece STC-1, SIRT3 ve BNIP3'ün Aksiyal SpA hastalarına tanı koymaya yardımcı olarak kullanılabileceği gösterildi.

Sonuçlarımıza göre STC-1, SIRT3, BNIP3'ün Aksiyal SpA'da tanı ve hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Aksiyal SpA hastalarında serum STC-1, SIRT3, BNIP3 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya daha önce rastlamadığımız için çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağına inanmaktayız. Daha geniş katılımcıların sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçlarımızı doğrulaması halinde; Aksiyal SpA'da STC-1, SIRT3, BNIP3'ün hastalık patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması ile mevcut medikal ajanlara ek olarak geliştirilebilecek yeni tedavi hedefi seçenekleri arasında olabileceğini umuyoruz.

KAYNAKÇA

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. PubMed PMID: 28110981. Epub 20170120. eng.
2. Gül A. The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis. *Ulusal Romatoloji Dergisi*. 2020;12(Special Issue):1.
3. Navarro-Compán V, Sepriano A, Capelusnik D, Baraliakos X. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2025;405(10473):159-72.
4. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. PubMed PMID: 29158573. eng.
5. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7:22. PubMed PMID: 31666997. Pubmed Central PMCID: PMC6804882. Epub 20190805. eng.
6. Zhong Z, Huang Y, Liu Y, Chen J, Liu M, Huang Q, et al. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Dis Markers*. 2021;2021:6642486. PubMed PMID: 34234877. Pubmed Central PMCID: PMC8216814. Epub 20210612. eng.
7. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):980-4. PubMed PMID: 10229432. eng.
8. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W, Lim KK, Koh HL, et al. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. *Int J Rheum Dis*. 2019 Dec;22(12):2206-12. PubMed PMID: 31721427. Epub 20191113. eng.
9. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811-8. PubMed PMID: 19060001. Epub 20081205. eng.
10. Chen F, Zhang Z, Pu F. Role of stanniocalcin-1 in breast cancer. *Oncol Lett*. 2019 Oct;18(4):3946-53. PubMed PMID: 31579413. Pubmed Central PMCID: PMC6757304. Epub 20190822. eng.
11. Leung CCT, Wong CKC. Characterization of stanniocalcin-1 expression in macrophage differentiation. *Transl Oncol*. 2021 Jan;14(1):100881. PubMed PMID: 33074126. Pubmed Central PMCID: PMC7568195. Epub 20201016. eng.
12. Wu Y, Li Z, Jia W, Li M, Tang M. Upregulation of stanniocalcin-1 inhibits the development of osteoarthritis by inhibiting survival and inflammation of fibroblast-like synovial cells. *J Cell Biochem*. 2019 Jun;120(6):9768-80. PubMed PMID: 30582210. Epub 20181223. eng.
13. Dalvin LA, Hartnett ME, Bretz CA, Hann CR, Cui RZ, Marmorstein AD, et al. Stanniocalcin-1 is a Modifier of Oxygen-Induced Retinopathy Severity. *Curr Eye Res*. 2020 Jan;45(1):46-51. PubMed PMID: 31314602. Pubmed Central PMCID: PMC6898771. Epub 20190828. eng.

14. Bonfante S, Joaquim L, Fileti ME, Giustina AD, de Souza Goldim MP, Danielski LG, et al. Stanniocalcin 1 inhibits the inflammatory response in microglia and protects against sepsis-associated encephalopathy. *Neurotoxicity Research*. 2021;39:119-32.
15. Tang S-E, Wu C-P, Wu S-Y, Peng C-K, Perng W-C, Kang B-H, et al. Stanniocalcin-1 ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;71:321-31.
16. Huang L, Garcia G, Lou Y, Zhou Q, Truong LD, DiMattia G, et al. Anti-inflammatory and renal protective actions of stanniocalcin-1 in a model of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2009 Apr;174(4):1368-78. PubMed PMID: 19246645. Pubmed Central PMCID: PMC2671368. Epub 20090226. eng.
17. Lu Y, Liu X, Lin S, Chen P, Chen L, Zhao G. Stanniocalcin-1 attenuates collagen-induced arthritis through inhibiting STAT3 phosphorylation and Th17 response. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2023;97(2):e13226.
18. Hussain MZ, Haris MS, Khan MS, Mahjabeen I. Role of mitochondrial sirtuins in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Dec 20;584:60-5. PubMed PMID: 34768083. Epub 20211106. eng.
19. Manetti M, Rosa I, Fioretto BS, Matucci-Cerinic M, Romano E. Decreased Serum Levels of SIRT1 and SIRT3 Correlate with Severity of Skin and Lung Fibrosis and Peripheral Microvasculopathy in Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2022 Mar 1;11(5). PubMed PMID: 35268452. Pubmed Central PMCID: PMC8910971. Epub 20220301. eng.
20. Wang J, Wang K, Huang C, Lin D, Zhou Y, Wu Y, et al. SIRT3 Activation by Dihydromyricetin Suppresses Chondrocytes Degeneration via Maintaining Mitochondrial Homeostasis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(13):1873-82. PubMed PMID: 30443190. Pubmed Central PMCID: PMC6231225. Epub 20181020. eng.
21. Qin Z, Chu QQ, Ding AL, Li CY, Zhang MY. Sirtuin 3 ameliorates inflammatory bowel disease via inhibiting intestinal inflammation and oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2024 May;74(3):235-44. PubMed PMID: 38799140. Pubmed Central PMCID: PMC11111467. Epub 20240209. eng.
22. Chinnadurai G, Vijayalingam S, Gibson SB. BNIP3 subfamily BH3-only proteins: mitochondrial stress sensors in normal and pathological functions. *Oncogene*. 2008 Dec;27 Suppl 1(Suppl 1):S114-27. PubMed PMID: 19641497. Pubmed Central PMCID: PMC2925272. eng.
23. Liu Z, Liu H, Xiao L, Liu G, Sun L, He L. STC-1 ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of BNIP3 through the AMPK/SIRT3 pathway. *Lab Invest*. 2019 May;99(5):684-97. PubMed PMID: 30683904. Epub 20190125. eng.
24. Sharip A, Kunz J. Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10):1461.
25. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World Journal of Orthopedics*. 2011;2(12):107.
26. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2012;38(3):441-76.

27. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):2038-41.
28. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
29. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
30. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(12):1511-21.
31. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(2):137-43.
32. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(2):241-53.
33. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, Kurtaiş Y, Kutlay Ş, Bütün B, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: A nationwide study. *Archives of rheumatology*. 2018;33(2):128.
34. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccica F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(7):387-404.
35. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell repertoire profiling and the mechanism by which HLA-B27 causes ankylosing spondylitis. *Current rheumatology reports*. 2022;24(12):398-410.
36. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E3. PubMed PMID: 18290741. eng.
37. de Castro JAL. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunology letters*. 2007;108(1):27-33.
38. Careless DJ, Inman RD. Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 1995;7(4):290-8. PubMed PMID: 00002281-199507000-00005.
39. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurgical focus*. 2008;24(1):E2.
40. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Beyond the TNF- α Inhibitors: New and Emerging Targeted Therapies for Patients with Axial Spondyloarthritis and their Relation to Pathophysiology. *Drugs*. 2018 Sep;78(14):1397-418. PubMed PMID: 30171593. eng.
41. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology*. 2020 Oct;161(2):94-102. PubMed PMID: 32696457. Pubmed Central PMCID: PMC7496782. Epub 20200817. eng.
42. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013 Jul;45(7):730-8. PubMed PMID: 23749187. Pubmed Central PMCID: PMC3757343. Epub 20130609. eng.
43. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory

- arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Apr;16(4):193-207. PubMed PMID: 32080619. Pubmed Central PMCID: PMC7815340. Epub 20200220. eng.
44. Russell T, Bridgwood C, Rowe H, Altaie A, Jones E, McGonagle D. Cytokine "fine tuning" of enthesis tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies. *Semin Immunopathol*. 2021 Apr;43(2):193-206. PubMed PMID: 33544244. Pubmed Central PMCID: PMC7990848. Epub 20210205. eng.
 45. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. 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 Jun;68(6):784-8. PubMed PMID: 19147614. Epub 20090115. eng.
 46. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2009;49(1):73-81.
 47. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):154-9. PubMed PMID: 15077254. eng.
 48. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Oct;8(5):338-41. PubMed PMID: 16973106. eng.
 49. Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4233. PubMed PMID: 27428230. Pubmed Central PMCID: PMC4956824. eng.
 50. Sieper J BJ. Sieper J, Braun J. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis. In: Sieper J, Braun J, eds. *Clinician's Manual on Ankylosing Spondylitis*. Springer Healthcare Ltd.; 2009:13-23. doi:10.1007/978-1-907673-30-6_3. Sieper J BJ, editor2009.
 51. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3294-304. PubMed PMID: 21834064. eng.
 52. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res*. 2016 Jun;8(6):427-30. PubMed PMID: 27222669. Pubmed Central PMCID: PMC4852774. Epub 20160525. eng.
 53. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):547-54. PubMed PMID: 20692546. eng.
 54. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90. PubMed PMID: 17448825. eng.
 55. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J*. 2009 Feb;18(2):145-56. PubMed PMID: 18791749. Pubmed Central PMCID: PMC2899332. Epub 20080913. eng.
 56. Lee JS, Lee S, Bang SY, Choi KS, Joo KB, Kim YB, et al. Prevalence and risk factors of anterior atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J*

- Rheumatol. 2012 Dec;39(12):2321-6. PubMed PMID: 23027892. Epub 20121001. eng.
57. Samia B, Hazgui F, Abdelghani KB, Hamida FB, Goucha R, Hedri H, et al. [Renal abnormalities in ankylosing spondylitis]. *Nephrol Ther.* 2012 Jul;8(4):220-5. PubMed PMID: 22520483. Epub 20120418. Atteinte rénale au cours de la spondylarthrite ankylosante. fre.
 58. 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 May 14;25(18):2162-76. PubMed PMID: 31143068. Pubmed Central PMCID: PMC6526158. eng.
 59. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22(6):554-60. PubMed PMID: 22075279. Epub 20110713. eng.
 60. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8. PubMed PMID: 6231933. eng.
 61. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:128-33. PubMed PMID: 24534717. Epub 20140216. eng.
 62. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85-9. PubMed PMID: 2181618. Critères de classification des spondylarthropathies. fre.
 63. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27. PubMed PMID: 1930310. eng.
 64. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct;68(10):1520-7. PubMed PMID: 19454404. Epub 20090518. eng.
 65. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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 Jun;68(6):777-83. PubMed PMID: 19297344. Epub 20090317. eng.
 66. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007 May;74(3):249-53. PubMed PMID: 17387033. Epub 20070305. eng.
 67. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006 Sep;78:12-23. PubMed PMID: 17042056. eng.
 68. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Aug;4(4):301-11. PubMed PMID: 22859929. Pubmed Central PMCID: PMC3403247. eng.
 69. Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017 Sep;55(5):943-66. PubMed PMID: 28774456. Epub 20170612. eng.

70. Czuczman GJ, Mandell JC, Wessell DE, Lenchik L, Ahlawat S, Baker JC, et al. ACR Appropriateness Criteria® Inflammatory Back Pain: Known or Suspected Axial Spondyloarthritis: 2021 Update. *J Am Coll Radiol*. 2021 Nov;18(11s):S340-s60. PubMed PMID: 34794593. eng.
71. EÜ MY. Mermi Yetiş EÜ, Çubuk R. Ankilozan spondilitte radyolojik bulgular. Kotevoğlu N, editör *Ankilozan Spondilit 1. Baskı*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.15-22.
- . Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi. 2023.
72. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1278-88. PubMed PMID: 22586174. Epub 20120514. eng.
73. Aouad K, Maksymowych WP, Baraliakos X, Ziade N. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Dec;34(6):101628. PubMed PMID: 33257146. Epub 20201127. eng.
74. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523-33. PubMed PMID: 12571863. eng.
75. Danve A, Deodhar A. Treat to Target in Axial Spondyloarthritis: What Are the Issues? *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):22. PubMed PMID: 28386759. eng.
76. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):954-62. PubMed PMID: 25735643. Epub 20150303. eng.
77. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Jun;15(3):229-38. PubMed PMID: 22709485. Epub 20111212. eng.
78. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):442-52. PubMed PMID: 16126791. Pubmed Central PMCID: PMC1798102. Epub 20050826. eng.
79. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):411-27. PubMed PMID: 26493464. Epub 20150818. eng.
80. Hu X, Chen J, Tang W, Chen W, Sang Y, Jia L. Effects of exercise programmes on pain, disease activity and function in ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2020 Dec;50(12):e13352. PubMed PMID: 32683694. Epub 20200811. eng.
81. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. PubMed PMID: 36270658. Epub 20221021. eng.

82. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1623-9. PubMed PMID: 22532639. Epub 20120424. eng.
83. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1616-22. PubMed PMID: 22459541. Epub 20120329. eng.
84. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601-11. PubMed PMID: 23083758. Epub 20120915. eng.
85. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):282-95. PubMed PMID: 27052489. Epub 20160407. eng.
86. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):23-8. PubMed PMID: 22562977. Epub 20120505. eng.
87. Deodhar A, Yu D, editors. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2017: Elsevier.
88. Cheung PP. Anti-IL17A in Axial Spondyloarthritis-Where Are We At? *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1. PubMed PMID: 28149838. Pubmed Central PMCID: PMC5241317. Epub 20170118. eng.
89. Garcia-Montoya L, Marzo-Ortega H. The role of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Sep;10(9):169-80. PubMed PMID: 30210583. Pubmed Central PMCID: PMC6130093. Epub 20180906. eng.
90. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1004-13. PubMed PMID: 33906853. Pubmed Central PMCID: PMC8292568. Epub 20210427. eng.
91. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-17. PubMed PMID: 31732180. Epub 20191112. eng.
92. Qian J, Xue X, Shannon J. Characteristics of adverse event reporting of Xeljanz/Xeljanz XR, Olumiant, and Rinvoq to the US Food and Drug Administration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Sep;28(9):1046-52. PubMed PMID: 36001100. Pubmed Central PMCID: PMC10372959. eng.
93. Joshi AD. New Insights Into Physiological and Pathophysiological Functions of Stanniocalcin 2. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:172. PubMed PMID: 32296395. Pubmed Central PMCID: PMC7136389. Epub 20200331. eng.

94. Bishop A, Cartwright JE, Whitley GS. Stanniocalcin-1 in the female reproductive system and pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2021 Oct 18;27(6):1098-114. PubMed PMID: 34432025. Pubmed Central PMCID: PMC8542996. eng.
95. Chang AC, Jellinek DA, Reddel RR. Mammalian stanniocalcins and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Sep;10(3):359-73. PubMed PMID: 14503913. eng.
96. Zhao F, Yang G, Feng M, Cao Z, Liu Y, Qiu J, et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer. *J Cell Mol Med*. 2020 Jul;24(14):7686-96. PubMed PMID: 32468698. Pubmed Central PMCID: PMC7348177. Epub 20200529. eng.
97. Sheikh-Hamad D. Mammalian stanniocalcin-1 activates mitochondrial antioxidant pathways: new paradigms for regulation of macrophages and endothelium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Feb;298(2):F248-54. PubMed PMID: 19656913. Pubmed Central PMCID: PMC3774476. Epub 20090805. eng.
98. Wang Y, Huang L, Abdelrahim M, Cai Q, Truong A, Bick R, et al. Stanniocalcin-1 suppresses superoxide generation in macrophages through induction of mitochondrial UCP2. *J Leukoc Biol*. 2009 Oct;86(4):981-8. PubMed PMID: 19602668. Pubmed Central PMCID: PMC2752019. Epub 20090714. eng.
99. Chakraborty A, Brooks H, Zhang P, Smith W, McReynolds MR, Hoying JB, et al. Stanniocalcin-1 regulates endothelial gene expression and modulates transendothelial migration of leukocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Feb;292(2):F895-904. PubMed PMID: 17032941. Epub 20061010. eng.
100. Chen C, Jamaluddin MS, Yan S, Sheikh-Hamad D, Yao Q. Human stanniocalcin-1 blocks TNF-alpha-induced monolayer permeability in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 May;28(5):906-12. PubMed PMID: 18309109. Pubmed Central PMCID: PMC2731718. Epub 20080228. eng.
101. Ozden O, Park SH, Kim HS, Jiang H, Coleman MC, Spitz DR, et al. Acetylation of MnSOD directs enzymatic activity responding to cellular nutrient status or oxidative stress. *Aging (Albany NY)*. 2011 Feb;3(2):102-7. PubMed PMID: 21386137. Pubmed Central PMCID: PMC3082006. eng.
102. Tao Z, Jin Z, Wu J, Cai G, Yu X. Sirtuin family in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1186231. PubMed PMID: 37483618. Pubmed Central PMCID: PMC10357840. Epub 20230706. eng.
103. Bause AS, Haigis MC. SIRT3 regulation of mitochondrial oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2013 Jul;48(7):634-9. PubMed PMID: 22964489. Epub 20120831. eng.
104. Kurundkar D, Kurundkar AR, Bone NB, Becker EJ, Jr., Liu W, Chacko B, et al. SIRT3 diminishes inflammation and mitigates endotoxin-induced acute lung injury. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1). PubMed PMID: 30626741. Pubmed Central PMCID: PMC6485358. Epub 20190110. eng.
105. Zhao WY, Zhang L, Sui MX, Zhu YH, Zeng L. Protective effects of sirtuin 3 in a murine model of sepsis-induced acute kidney injury. *Sci Rep*. 2016 Sep 13;6:33201. PubMed PMID: 27620507. Pubmed Central PMCID: PMC5020492. Epub 20160913. eng.
106. Zeng H, He X, Tuo QH, Liao DF, Zhang GQ, Chen JX. LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2 α /Notch3 pathways. *Sci Rep*. 2016 Feb 12;6:20931. PubMed PMID: 26868537. Pubmed Central PMCID: PMC4751495. Epub 20160212. eng.

107. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J Clin Invest*. 2009 Sep;119(9):2758-71. PubMed PMID: 19652361. Pubmed Central PMCID: PMC2735933. Epub 20090803. eng.
108. Caton PW, Richardson SJ, Kieswich J, Bugliani M, Holland ML, Marchetti P, et al. Sirtuin 3 regulates mouse pancreatic beta cell function and is suppressed in pancreatic islets isolated from human type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2013 May;56(5):1068-77. PubMed PMID: 23397292. Epub 20130209. eng.
109. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(12):10305.
110. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6401.
111. 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 Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58. PubMed PMID: 22588768. eng.
112. Chilton-Mitchell L, Martindale J, Hart A, Goodacre L. Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a UK population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2086-90. PubMed PMID: 23962624. Pubmed Central PMCID: PMC3798717. Epub 20130820. eng.
113. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1502-6. PubMed PMID: 21724723. eng.
114. Hulejová H, Kropáčková T, Bubová K, Kryštůfková O, Filková M, Mann H, et al. Serum visfatin levels in patients with axial spondyloarthritis and their relationship to disease activity and spinal radiographic damage: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2019 Jun;39(6):1037-43. PubMed PMID: 31025138. Epub 20190425. eng.
115. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):650-7. PubMed PMID: 24324212. Epub 20131209. eng.
116. Bodur H, Ataman S, Buğdaycı DS, Rezvani A, Nas K, Uzunca K, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):169-76. PubMed PMID: 20711591. Epub 20100814. eng.
117. Hay CA, Packham J, Ryan S, Mallen CD, Chatzixenitidis A, Prior JA. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2022 Jul;41(7):1939-50. PubMed PMID: 35182270. Pubmed Central PMCID: PMC9187558. Epub 20220219. eng.

118. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 3;20(1):221. PubMed PMID: 30285828. Pubmed Central PMCID: PMC6235234. Epub 20181003. eng.
119. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):687-94. PubMed PMID: 32521322. Epub 20200525. eng.
120. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1482-9. PubMed PMID: 23463610. eng.
121. Kanellis J, Bick R, Garcia G, Truong L, Tsao CC, Etemadmoghadam D, et al. Stanniocalcin-1, an inhibitor of macrophage chemotaxis and chemokinesis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Feb;286(2):F356-62. PubMed PMID: 14570698. Epub 20031021. eng.
122. Zhu L, Xie Z, Yang G, Zhou G, Li L, Zhang S. Stanniocalcin-1 Promotes PARP1-Dependent Cell Death via JNK Activation in Colitis. *Advanced Science*. 2024;11(5):2304123.
123. Sosulski ML, Gongora R, Feghali-Bostwick C, Lasky JA, Sanchez CG. Sirtuin 3 Dereglulation Promotes Pulmonary Fibrosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 May 1;72(5):595-602. PubMed PMID: 27522058. Pubmed Central PMCID: PMC5964739. eng.
124. Fu J, Jin J, Cichewicz RH, Hageman SA, Ellis TK, Xiang L, et al. trans(-)- ϵ -Viniferin increases mitochondrial sirtuin 3 (SIRT3), activates AMP-activated protein kinase (AMPK), and protects cells in models of Huntington Disease. *J Biol Chem*. 2012 Jul 13;287(29):24460-72. PubMed PMID: 22648412. Pubmed Central PMCID: PMC3397871. Epub 20120530. eng.
125. Lee J, Kim Y, Liu T, Hwang YJ, Hyeon SJ, Im H, et al. SIRT3 deregulation is linked to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2018 Feb;17(1). PubMed PMID: 29130578. Pubmed Central PMCID: PMC5771400. Epub 20171111. eng.
126. Shi H, Deng HX, Gius D, Schumacker PT, Surmeier DJ, Ma YC. Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress. *Hum Mol Genet*. 2017 May 15;26(10):1915-26. PubMed PMID: 28369333. Pubmed Central PMCID: PMC6075394. eng.
127. Finley LW, Carracedo A, Lee J, Souza A, Egia A, Zhang J, et al. SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization. *Cancer Cell*. 2011 Mar 8;19(3):416-28. PubMed PMID: 21397863. Pubmed Central PMCID: PMC3065720. eng.
128. Kara M, Yolbaş S, Şahin C, Koca SS. Changes in sirtuin 2 and sirtuin 3 mRNA expressions in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Jun;4(2):83-6. PubMed PMID: 28638677. Pubmed Central PMCID: PMC5473460. Epub 20170411. eng.
129. Field JT, Gordon JW. BNIP3 and Nix: Atypical regulators of cell fate. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022 Oct;1869(10):119325. PubMed PMID: 35863652. Epub 20220719. eng.
130. Netea-Maier RT, Plantinga TS, van de Veerdonk FL, Smit JW, Netea MG. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease.

- Autophagy. 2016;12(2):245-60. PubMed PMID: 26222012. Pubmed Central PMCID: PMC4836004. Epub 20150729. eng.
131. Ruan Q, Geng Y, Zhao M, Zhang H, Cheng X, Zhao T, et al. Prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 alleviates neuroinflammation via HIF-1/BNIP3 signaling in microglia. *Biomed Pharmacother*. 2024 Apr;173:116342. PubMed PMID: 38430635. Epub 20240301. eng.
 132. Ma Z, Wang D, Weng J, Zhang S, Zhang Y. BNIP3 decreases the LPS-induced inflammation and apoptosis of chondrocytes by promoting the development of autophagy. *J Orthop Surg Res*. 2020 Jul 28;15(1):284. PubMed PMID: 32723351. Pubmed Central PMCID: PMC7385973. Epub 20200728. eng.
 133. Irazoki A, Martinez-Vicente M, Aparicio P, Aris C, Alibakhshi E, Rubio-Valera M, et al. Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging. *Aging Cell*. 2022 Apr;21(4):e13583. PubMed PMID: 35263007. Pubmed Central PMCID: PMC9009131. Epub 20220309. eng.
 134. Deng R, Wang Y, Bu Y, Wu H. BNIP3 mediates the different adaptive responses of fibroblast-like synovial cells to hypoxia in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine*. 2022;28(1):64.
 135. Hong Z, Wang H, Zhang T, Xu L, Zhai Y, Zhang X, et al. The HIF-1/BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *International Immunopharmacology*. 2024;127:111378.
 136. Fan DD, Tan PY, Jin L, Qu Y, Yu QH. Bioinformatic identification and validation of autophagy-related genes in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2023 Mar;42(3):741-50. PubMed PMID: 36220923. Epub 20221011. eng.
 137. Du Q, Zhu B, Zhai Q, Yu B. Sirt3 attenuates doxorubicin-induced cardiac hypertrophy and mitochondrial dysfunction via suppression of Bnip3. *Am J Transl Res*. 2017;9(7):3360-73. PubMed PMID: 28804553. Pubmed Central PMCID: PMC5553885. Epub 20170715. eng.
 138. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Aug;14(8):453-66. PubMed PMID: 30006601. eng.
 139. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 20;13(3):R95. PubMed PMID: 21689402. Pubmed Central PMCID: PMC3218910. Epub 20110620. eng.
 140. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009 Sep;29(11):1343-7. PubMed PMID: 19247658. Epub 20090227. eng.
 141. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc*. 2012 Jul;75(7):303-8. PubMed PMID: 22824043. Epub 20120706. eng.
 142. Romero-Sanchez C, Jaimes DA, Londoño J, De Avila J, Castellanos JE, Bello JM, et al. Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5):828-34. PubMed PMID: 22041179. Epub 20111031. eng.

143. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011 Feb;30(2):269-73. PubMed PMID: 21161669. Epub 20101217. eng.
144. Taylan A, Sari I, Kozaci DL, Yuksel A, Bilge S, Yildiz Y, et al. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2012 Aug;32(8):2511-5. PubMed PMID: 21833527. Epub 20110716. eng.
145. Crînguș LL CA, Ciobanu D, Tica AA IL-17, IL-23 and disease activity in a cohort of ankylosing spondylitis patients. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine*. 2023 Jul-Sep;24(3):132-40.
146. Ugur M, Baygutalp NK, Melikoglu MA, Baygutalp F, Altas EU, Seferoglu B. Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity. *Nagoya J Med Sci*. 2015 Nov;77(4):621-7. PubMed PMID: 26663940. Pubmed Central PMCID: PMC4664593. eng.
147. Chen X, Zhang M, Zhou F, Gu Z, Li Y, Yu T, et al. SIRT3 Activator Honokiol Inhibits Th17 Cell Differentiation and Alleviates Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Dec 5;29(12):1929-40. PubMed PMID: 37335900. Pubmed Central PMCID: PMC10697418. eng.
148. Guo M, Zhuang H, Su Y, Meng Q, Liu W, Liu N, et al. SIRT3 alleviates imiquimod-induced psoriatic dermatitis through deacetylation of XBP1s and modulation of TLR7/8 inducing IL-23 production in macrophages. *Front Immunol*. 2023;14:1128543. PubMed PMID: 37275851. Pubmed Central PMCID: PMC10235469. Epub 20230519. eng.
149. Chen C-H, Lin K-C, Yu D, Yang C, Huang F, Chen H-A, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology*. 2006;45(4):414-20.
150. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnerio P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1375-81. PubMed PMID: 21551511. Epub 20110508. eng.
151. Sheehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, Mount JN, Mathews JA. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1986 May;25(2):171-4. PubMed PMID: 2423177. eng.
152. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):966-70. PubMed PMID: 10229429. eng.
153. Jayaprakash T LK, Venkatesan B, Ravi S, Muthamilan OL. Correlation of Interleukin-17 and 23 Inflammatory Markers with Genetically Transmitted Spondyloarthritis Patients at a Tertiary Care Facility, South India. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(2):1038-46.
154. Baraliakos X, Kiltz U, Kononenko I, Ciurea A. Treatment overview of axial spondyloarthritis in 2023. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Sep;37(3):101858. PubMed PMID: 37673758. Epub 20230905. eng.

EKLER

EK-1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

1)Ad Soyad:

2)Yaş:

Tarih:

DosyaNo:

Telefon:

3)Cinsiyet:

1:Erkek 2:Kadın

4)Boy: Kilo: BMI:

5)Medeni Durum:

1:Bekar 2:Evli 3:Dul,boşanmış,ayrı yaşıyor

6)Kiminle yaşıyor?

1:Yalnız 2:Ailesiyle 3:Arkadaşlarıyla

7)Yaşadığı yer:

1:Köy 2:İlçe 3:İl Merkezi 8)Adres:

8)Öğrenim Durumu:

1:İlkokul mezunu

2:İlköğretim mezunu

3:Lise mezunu

4:Yükseköğrenim mezunu

5:Yüksek lisans ve üzeri öğrenim

9)Çalışma durumu:

1:Meslek işçisi 2:Memur 3:Öğrenci 4:Ev hanımı 5:Emekli 6:Diğer

10)Hastalığın ilk başlangıç yaşı:

11)Teşhis konulma yaşı:

12)Hastalığın süresi(ay/yıl üzerinden):

13)Hastaneye yatışı var mı?

1:Yok 2:Var (Varsa ilk hastaneye yatış yaşı.....)

14)Hastaneye yatış varsa; yatış sayısı:

15)Ailede (birinci derece akrabalarda; anne,baba,kardeş veya çocuk)Ankilozan Spondilit öyküsü:

1:Yok 2:Var

16)Sigara kullanımı var mı?

1:Yok 2:Var.....(paket/gün)

17)Alkol kullanımı var mı?

1:Yok 2:Var

18)Madde kullanımı var mı?

1:Yok 2:Var.....(türünü belirtiniz)

19)Ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar:

1:DM(.....)

2:HT(.....)

3:KVH(.....)

4:DİĞER.....

20)AS Tedavisi için halen kullandığı ilaçlar ve dozları

1:DMARD.....

2:BİYOLOJİK AJAN.....

21)DİREKT GRAFİ VEYA MR DA SAKROİLEİT:

22)HLAB27

23)BASDAİ SKORU:

24)BASFI SKORU:

25)BASMI SKORU:

26)ASDAS CRP SKORU:

27)ASDAS ESR SKORU:

28)CRP:

29)ESR:

30)SERUM STANNIOKALSİN 1:

31)SERUM SIRT3:

32)SERUM BNIP3:

33)SERUM IL17:

3)SERUM IL23:

BASDAİ

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

Örnek **Yok** 0 2 3 4 **5** 6 7 8 9 10 **Çok** 5

1) Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

2) Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel, kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

3) Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

4) Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

5) Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

6)Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

Yok



Çok Daha Uzun

Yarım saat

1 saat

1,5 saat

2 saat

$$\text{BASDAI SKORU} = \frac{1+2+3+4+\left\{\frac{(5+6)}{2}\right\}}{5}$$

Hastanın BASDAI Skoru (0-10):



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme Ender Salbaş 2016

BASFİ

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

Örnek

Kolay

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

5

1)Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

Kolay

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

2)Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

Kolay

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

3)Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

Kolay

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

4)Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

Kolay

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

5)Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

6)Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

7)Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

8)Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

9)Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

10)Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

$$\text{BASFI SKORU} = \frac{1+2+\dots+10}{10}$$

Hastanın BASFI Skoru (0-10):



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme Ender Salbaş 2016

EK-4. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum STANİOCALSİN1,SIRT3 ,BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Hülya UZKESER

Diğer Araştırmacıların Adı: Dr. Ayşegül ÖZSOY

“Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum STANİOCALSİN1,SIRT3,BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Aksiyal Spondiloartropati hastalığının sizde mevcut olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında, Prof.Dr. Hülya UZKESER sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Aksiyal Spondiloartropati, genellikle genç yaşlarda ortaya çıkan; omurgayı ve omurga ile kalça kemiği arasındaki eklemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ismi Yunanca ankylos(eğilmiş) ve spondylos(spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir. Ankilozan spondilit bazı eklemlerde uzun süreli inflamasyona bağlı hasarların oluşmasına sebebiyet verir. Hastalık özellikle omurgadaki kemiklerde, yeni küçük kemiklerin oluşmasına neden olur ve yeni oluşan bu küçük kemikler omurga kemiklerinin birbiri ile birleşmesine yol açar. Birleşme sonucu omurga daha az esnek hale gelir ve omurgada deformiteler meydana gelir. Çalışmamızın amacı Aksiyal Spondiloartropati hastalarında serum **Stanninocalcin1, SIRT3 VE BNIP3** düzeyini ölçüp; serum **IL17** ve **IL23** düzeyleriyle birlikte değerlendirilerek bu markerların hastalık aktivasyonu ile ilişkisini saptamayı hedefliyoruz.

Çalışmamıza toplamda 130 gönüllü alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğimize dair onay verdikten sonra bir defa kan tahlili yaptıracaksınız.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmamızda, kan tahlili verme sırasında kanama, morarma, tromboflebit gibi komplikasyonlar gelişebilmekle birlikte düşük oranda görülmektedir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağınız bu çalışma ile; aksiyal spondiloartropati de serumda bakacağımız markerlar ile hastalık aktivasyonu ilişkisini değerlendirmemizi sağlayıp ; bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ayşegül ÖZSOY

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor

TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Dr.Ayşegül ÖZSOY tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Ayşegül ÖZSOY numaralı telefondan ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tari