

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİ TANILI
HASTALARDA SERUM Mİ-RNA-155
DÜZEYİNİN SPİNAL YAPISAL HASARLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Hasanali GİLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU

ERZURUM-2022

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığının 19.01.2021 tarih ve 2100014695 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Hasanali GİLAN tarafından ““Aksiyel spondiloartropati Tanılı hastalarda serum mi-RNA-155 düzeyinin spinal yapısal hasarla ilişkisi” konulu tez çalışılmasını öğretim üyesi Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU denetiminde yapması uygun görülmüştür.

Seçilen konu incelenmek üzere, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 25.02.2021 tarih ve 3 sayılı oturumunun 13 nolu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığının 05.11.2020 tarih ve 9 sayılı oturumunun 38 nolu kararı ile etik kurallara uygun olup; Çalışma tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
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
2.1.5. Klinik Özellikler.....	6
2.1.5.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları	6
2.1.5.1.1. Sakroiliak Eklem ve Spinal Tutulum.....	6
2.1.5.1.2. Kalça Tutulumu	7
2.1.5.1.3. Periferik Artrit.....	7
2.1.5.1.4. Entezit	8
2.1.5.1.5. Daktilit	8
2.1.5.2. Ekstra-artiküler Manifestasyonlar	8
2.1.5.2.1. Göz Tutulumu	8
2.1.5.2.2. Kardiyovasküler Tutulum	8
2.1.5.2.3. Pulmoner Tutulum	8
2.1.5.2.4. Nörolojik Tutulum	8
2.1.5.2.5. Renal Tutulum	9
2.1.5.2.6. Gastrointestinal Tutulum	9
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.6.1. Tarihçe	10

2.1.7. Laboratuvar Bulgular	12
2.1.7.1. HLA-B27	12
2.1.7.2. Akut Faz Reaktanları	12
2.1.8. Radyolojik Bulgular	12
2.1.8.1. Direkt Radyografi	12
2.1.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	13
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi.....	15
2.1.9.2.1. Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD).....	15
2.1.9.2.2. Geleneksel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	16
2.1.9.2.3. Biyolojik Tedaviler	16
2.2. MikroRNA'lar	17
2.2.1. MikroRNA'lara Genel Bakış.....	17
2.2.3. miRNA ve Otoimmünite	19
2.2.4. mi-RNA ve Aksiyel Spondiloartropati.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Laboratuvar Testleri	22
3.1.1. ESH ve CRP	22
3.1.2. miR-155 Düzeyi	22
3.1.3. Direkt grafi	23
3.2. Kullanılan Ölçekler	23
3.2.1. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)	24
3.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	24
3.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi (BASFI)	24
3.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS).....	24
3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI).....	25
3.2.6. Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skore (mSASSS).....	25
3.3. İstatistik	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKÇA	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Spondiloartritler (SpA)	3
Tablo 2. Farklı Kriterlere Göre İnflamatuvar Bel Ağrısı (İBA).....	7
Tablo 3. 1984 Modifiye New York Kriterleri	10
Tablo 4. ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri	11
Tablo 5. ASAS Periferik Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri.....	11
Tablo 6. Sakroilitin Radyografik Evrelemesi	13
Tablo 7. Spondiloartritlerde Omurgada MRG için Aktif İnflamasyon ve Kronik Değişikliklerde Tipik Bölgeler.....	14
Tablo 8. Grupların yaş, cinsiyet ve mir155 değerlerine göre karşılaştırılması	27
Tablo 9. Gruplar arasında mir155 verilerine göre ROC analizi eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistik sonuçları	28
Tablo 10. Hasta grubunun demografik ve hastalık verileri	30
Tablo 11. Hastalık aktivite düzeylerine göre oluşturulan gruplarda mir155 değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12. Mir155 ile diğer parametreler arasında Pearson korelasyon testi sonuçları	33
Tablo 13. Mir155 ile diğer parametreler arasında Spearman's rho korelasyon testi sonuçları	34
Tablo 14. Kontrol Grubu yaş-mir155 korelasyonu	37
Tablo 15. Tüm katılımcılar (Hasta+Kontrol) yaş-mir155 korelasyonu	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Spondiloartritler (SpA)	3
Şekil 2. HLA-B27 ile IL-23/IL-17 Aksı ilişkisi	5
Şekil 3. SpA'da entezit mekanizması	6
Şekil 4. Bağırsak İnflamasyonunu Artritle İlişkisi.....	9
Şekil 5. ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri.....	15
Şekil 6. Grupların yaş dağılımları histogram grafiği	28
Şekil 7. Grupların mir155 dağılımları histogram grafiği	28
Şekil 8. Grupların mir155 verilerine göre çizilen ROC eğrisi.....	29
Şekil 9. Hasta grubunun BASDAI aktivite durumu.....	31
Şekil 10. Hasta grubunun ASDAS-CRP aktivite durumu	31
Şekil 11. Hasta grubunun ASDAS-Sedim aktivite durumu.....	32
Şekil 12. Mir155 ile mSASSS saçılım grafiği	35
Şekil 13. Mir155 ile yaş saçılım grafiği.....	35
Şekil 14. Mir155 ile BASMI saçılım grafiği	36
Şekil 15. Mir155 ile VAS-Yorgunluk saçılım grafiği	36

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American Collage of Rheumatology
AFR	: Akut faz reaktanları
AGO	: Argonuate
ANTXR 2	: Antraks toksin reseptör 2
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Assesment of Spondyloarthritis Internal Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
AUC	: Eğri altında kalan alan
axSpA	: Aksiyel spondiloartrit
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
CRP	: C-reaktif protein
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
EA	: Enteropatik artrit
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG	: European Spondyloarthropaty Study Group
EULAR	: European League Against Rheumatism
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HDAC 3	: Histon deasetilaz 3
IL	: İnterlökin
İBA	: İnfalamatuar bel ağrısı
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
İGF-1R	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
lncRNA	: Uzun kodlayıcı olmayan RNA
miRISC	: miRNA kaynaklı susturma kompleksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mSASSS	: Modifiye Stoke AS Spinal Skoru
nr-axSpA	: Nonradyografik aksiyel spondiloartrit
NSAİD	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç

OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
PsA	: Psöriatik artrit
RA	: Romatoid artrit
ReA	: Reaktif artrit
ROC	: Receiver operating characteristic
SAA	: Spondylitis Association of America
SİE	: Sakroiliak eklem
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
SpA	: Spondiloartropati
SPARTAN	: Spondyloarthritis Research and Treatment Network
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TNF	: Tümör nekroz faktör
uSpA	: Undiferansiye spondiloartrit
VAS	: Görsel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan sorumlu tez hocam Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU'na;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Akın ERDAL, Doç. Dr. Hülya UZKESER, Doç.Dr. Ayhan KUL, Dr. Öğr. Üyesi Fatih BAYGUTALP ve Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP'a;

Rotasyonlarımda eğitim gördüğüm tüm bölümlerdeki hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

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

Şekillerin çiziminde yardımlarından dolayı Özgür ÖZMEL'e,

Son olarak asistanlık ve tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hasanali GİLAN

ERZURUM- 2022

ÖZET

Aksiyel Spondiloartropati Tanılı Hastalarda Serum mi-RNA-155 Düzeyinin Spinal Yapısal Hasarla İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Aksiyel spondiloartropati’li (SpA) hastalarda gelişmekte olan spinal yapısal hasarın serum miRNA-155 ile olan ilişkisi incelenmek istenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 27.10.2021 ile 07.03.2022 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD Romatoloji polikliniğine başvuran AS tanısı ile takipli 32 hasta (Grup 1) ve 30 sağlıklı kontrol (Grup 2) bilgilendirme yapıp onayları alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan onamları alındıktan sonra 10 cc kan alınıp Tıbbi Biyoloji bölümünce serum mi-RNA 155 düzeylerine bakıldı. Hastalardan aynı zamanda spinal direkt grafi istenerek radyografik spinal yapısal hasar değerlendirildi. Hastalık aktivitesi için BASDAİ (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ve ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) skorlarına, hastanın fonksiyonuna bakmak için BASFİ (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) skorlarına ve radyolojik skora için mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) skoruna bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet ve mir155 verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında mir155 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan(AUC) 0,54 ve p değeri 0,592 olarak bulundu. Bu sonuçlar mir155 düzeyinin hasta ve sağlam kontroller arasında tanı koyma açısından başarısız olarak değerlendirildi.

Hastalık aktivite düzeyine göre mir155 değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için BASDAI aktif-inaktif, ASDAS-CRP ve ASDAS-Sedim değerleri inaktif-orta düzey aktivite ile yüksek-çok yüksek aktivite olarak hastalar gruplara

ayrıldı. Hastalık aktivite düzeylerine göre oluşturulan bu gruplarda mir155 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı.

Hasta grubunda mir155 ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson ve Spearman's rho korelasyon testleri ile araştırıldı. Mir155 ile mSASS skoru arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. Mir155 ile yaş ve BASMI arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı. Mir155 ile VAS-Yorgunluk arasında negatif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı.

Sonuç: miR-155 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki kurulamamıştır. Fakat yeni kemik oluşumu ile ilgili olarak istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılmıştır. Bu sayede miR-155 düzeyi yüksekliğinin yeni kemik oluşumunu predikte edebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Aksiyel spondilartrit, miRNA-155, Spinal yapısal hasar

ABSTRACT

Serum mi-RNA-155 Level in Patients Diagnosed Axial Spondyloarthritis Relationship With Spinal Structural Damage

Aim: The aim of this study was to examine the relationship between developing spinal structural damage and serum miRNA-155 in patients with axial spondyloarthritis (SpA).

Materials and Methods: This study, which was planned as a cross-sectional study, was conducted between 27.10.2021 and 07.03.2022, with 32 patients (Group 1) and 30 healthy controls (Group 2) who applied to Atatürk University Yakutiye Research Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Department Rheumatology Outpatient Clinic with AS diagnosis.) were included in the study after informing and obtaining their consent.

After obtaining consent from the patients included in the study, 10 cc of blood was taken and serum mi-RNA 155 levels were checked by the Medical Biology department. At the same time, spinal direct graphy was requested from the patients and radiographic spinal structural damage was evaluated. BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) scores for disease activity, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) scores to look at the patient's function, and mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) scores for radiological scoring .

Results: When the age, gender and mir155 data of the groups included in the study were compared, no difference was found between the groups. In the ROC analysis performed between the groups according to mir155 data, the area under the curve (AUC) was 0.54 and the p value was 0.592. These results were evaluated as unsuccessful in terms of diagnosing mir155 level between patients and healthy controls.

In order to investigate whether there is a relationship between mir155 values according to disease activity level, the patients were divided into groups as BASDAI active-inactive, ASDAS-CRP and ASDAS-Sedim values inactive-moderate activity and high-very high activity. When mir155 values were compared in these groups, which were formed according to disease activity levels, no difference was found between the groups.

Pearson and Spearman's rho correlation tests were used to determine whether there was a correlation between mir155 and other parameters in the patient group. A good positive correlation was found between Mir155 and mSASS score. A positive weak-moderate correlation was found between Mir155 and age and BASMI. A negative weak-moderate correlation was found between Mir155 and VAS-Fatigue.

Conclusion: No relationship could be established between miR-155 level and disease activity. However, statistically significant results were obtained regarding new bone formation. In this way, it has been shown that high miR-155 level can predict new bone formation.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Axial Spondylarthritis, MicroRNA-155, Spinal structural damage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropatiler veya spondiloartritler (SpA), başta ankilozan spondilit (AS) olmak üzere psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artritler (enteropatik artritler) ve sınıflandırılmayan (undiferansiyel) spondiloartritiyi (uSpA) içeren heterojen bir hastalık grubudur^{1,2}. Klasik bulgusu sakroiliak eklem tutulumu ve omurganın tutulumudur. Bu eklemlerde zamanla erozyon, fibrozis³ ve en sonunda ankiloz gelişir. Vertebralarda zamanla sindesmotiler gelişmekte ve ankiloz oluşmaktadır, faset eklemlerde ankiloz ve spinal ligaman kalsifikasyonları da hastalığın klasik bulguları arasındadır. Bu tablo zamanla bambu kamışı görünümü ile sonlanmaktadır^{4,5}. Günümüzde geçerli olan sınıflama ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society)'in 2009 yılında oluşturduğu sınıflama kriterleridir. Aksiyal spondiloartropati (aksSpA) sınıflama kriterleri, iki kol halinde düzenlenmiştir. Bunlar klinik kol ve görüntüleme koludur. Görüntüleme kolunda sakroiliak eklem (SİE) kesitlerini içeren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları bulunur⁶. Bu sınıflama kriterleriyle beraber nonradyografik aksiyal spondiloartropati (nr-AXSpA) kavramı da ortaya çıkmıştır. AS ve nr-AksSpA hastaları, aksSpA grubunu oluşturmuştur. AS'de hastalık aktivitesinin takibinde çeşitli laboratuvar parametreleri kullanılır. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP), bu parametrelerdir; fakat her zaman hastalık aktivitesini göstermemektedirler. Klinik hastalık aktivitesi takibinde Visuel Analog Skala (VAS), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), fonksiyonelliğin ölçümünde Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılmaktadır.

Son zamanlarda, miRNA'ların keşfi, kanserlerin ve diğer hastalıkların hem teşhisi hem de tedavisi için yeni bir yol açmıştır.⁷ miRNA'lar, translasyonel baskılama veya haberci RNA indüksiyonu yoluyla gen ekspresyonunu negatif olarak modüle eden yeni bir RNA sınıfı olarak tanımlanabilir⁷. Kanıtlar, miRNA'ların vücut sıvılarında endojen RNAaz aktivitesinden korunan dikkat çekici derecede kararlı bir formda bulunduğunu göstermektedir^{8,9}. Daha da önemlisi, dolaşımdaki miRNA'lar biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. miRNA'ların immün yanıtın yanı sıra immün hücre gelişiminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Örneğin,

dolaşımdaki miRNA'ların ekspresyon profili, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve primer sjögren sendromu dahil olmak üzere sistemik ve romatizmal hastalıkları tanımlama potansiyeline sahiptir^{10,11}. SpA grubu için mi-RNA hastalık aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir molekül olabilir. Özellikle mi-RNA 155'in yeni kemik oluşumu ve hastalık aktivitesi açısından belirleyen önemli bir molekül olduğuna dair önemli çalışmalar mevcuttur¹⁰.

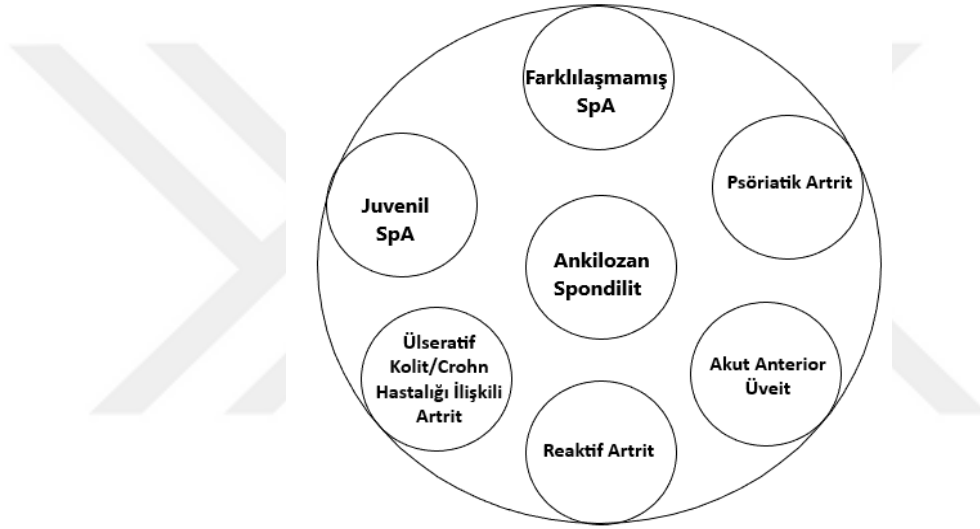
Aksiyel sPA'da mi-RNA üzerinden yapılan çalışma sayısı son dönemde artmaktadır. Çalışmamızın amacı aksiyel sPA hastalarında serum miRNA-155'in hastalık aktivitesi, fonksiyon ve spinal radyografik yapısal hasara olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Spondiloartropatiler veya spondiloartritler, başta aksiyel iskeleti tutan ve buna bağlı hasar oluşturan kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur ¹¹. Geniş bir hastalık grubu olan SpA kendi içerisinde geçişkenlikler gösterebilmektedir.



Şekil 1. Spondiloartritler (SpA) [Kaynak: www.asas-group.org]

Hastalık sürecinde direkt grafide sakroiliak eklem tutulumunun olması durumunda radyografik aksiyel SpA, radyografik tutulumun gelişmemesi veya henüz ortaya çıkmamış olduğu duruma ise non-radyografik SpA denilmektedir.

Tablo 1. Spondiloartritler (SpA)

Aksiyel SpA	Periferik Ağırlıklı SpA
Radyografik olmayan Aksiyel SpA	Psöriyatik Artrit
Ankilozan spondilit (Radyografik SpA)	Inflamatuvar Barsak Hastalığıyla ilişkili artrit
	Farklılaşmamış SpA
	Reaktif artrit

SpA için ilk olarak modifiye New York kriterleri kullanılmıştır. Fakat sadece radyografik sakroiliit üzerinden hareket edildiği için bu tutulum gelişmeden tanı konamıyordu. Yine bu dönemde ortaya konan Amor kriterleri ve Avrupa spondiloartropati çalışma grubu kriterleri (ESSG) MR görüntülemelerini içermiyordu^{2,12,13}. Radyografik hasar gelişmeden SpA tanısını koyabilmek için Uluslararası SpA çalışma grubu yeni sınıflandırma kriterleri tanımlamıştır³.

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit (AS) erkeklerde daha fazla görülmektedir. Rakamsal oran 2-3:1'dir. İlk semptomlar %80 oranında 30 yaş öncesinde başlarken hastalık başlangıç piki 20-30 yaş arasındadır. Hastalık prevalansı toplumda 0,1-2/100 olarak saptanmıştır. İnsidansı ise yılda 0,5-14 / 100.000 olarak belirlenmiştir.^{11,14}

Türkiye'de yapılan SpA prevalans çalışmasında ise 16 yaş ve üzeri popülasyonda genel prevalans %0.46 iken sıklık erkeklerde %0.17 iken kadınlarda %0,65 olarak bulunmuştur¹⁵.

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

SpA patogenezini tam olarak ortaya konamamıştır. Hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin uygun şekilde bir araya gelmesi ile geliştiği düşünülmektedir¹⁶.

AS gelişiminde MHC bölgesine ait HLA-B27'nin hastalık gelişimindeki genetik risk faktörlerinin 1/3'ünden sorumlu olduğu belirlenmiştir. Yine hastalık gelişimden HLA-B27 dışında pek çok genetik risk faktörünün olduğu düşünülmektedir.^{17,18}

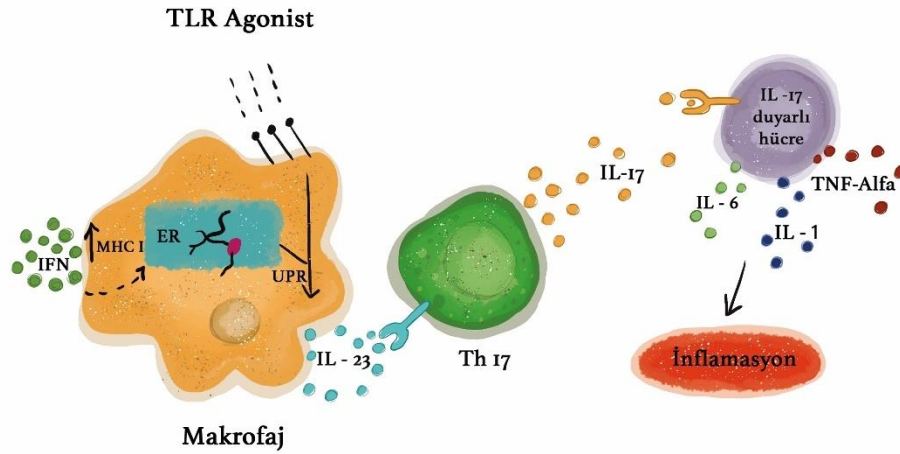
HLA-B27, MHC-1 moleküllerinin B tipi allelidir. 6 kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır^{16,19,20}. HLA sınıf 1 moleküllerinin ana görevi; endojen proteinlerin parçalanması sonucu açığa çıkan antijenik peptidlerin sitotoksik T lenfositlere sunumudur. Bu antijenik peptidler ise pek çok noktada HLA-B27 ile ilişkilidir²¹⁻²³.

Tüm HLA-B27 pozitif bireylerde SpA gelişmemesi ise HLA-B27'nin farklı allellerinin olması, antijen sunum derecelerinin farkı ve farklı allellerde duyarlılık yaratan gen yokluğu olarak düşünülmektedir.^{19,20}

HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü ise; moleküler benzerlik²⁰, artritogenik peptid sunumu²¹, uygunsuz kıvrılma¹⁹, HLA-B27'nin otoantijenik tanınması, HLA-B27'nin CD-4 T hücrelere antijen sunması²⁴ ve uzamış hücre içi bakteri yaşamı¹⁹'tür.

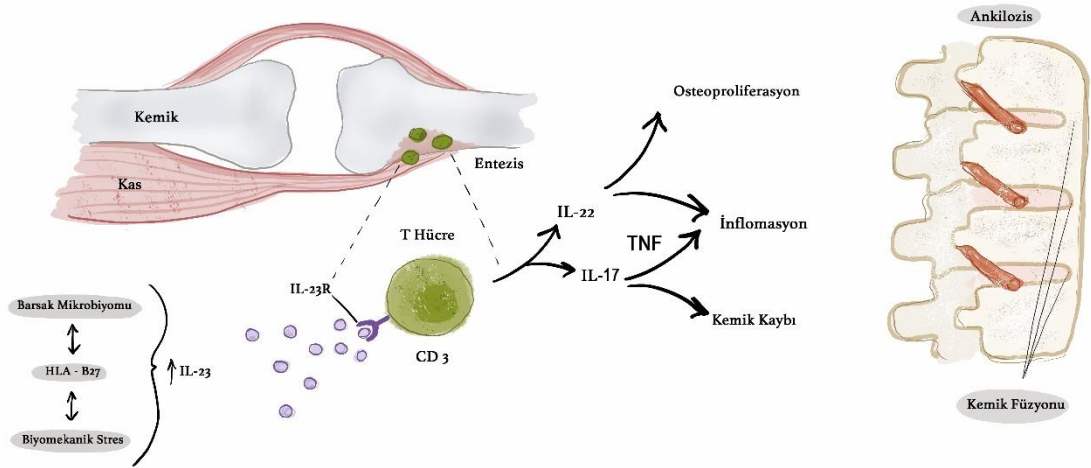
Klebsiella Pneumonia enfeksiyonunun SpA gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. K. Pneumonia'nın pulA proteininin Tip I, III ve IV kollajen ile benzerlik göstererek çapraz reaksiyon sonucu hastalık bulgularının geliştiği iddia edilmiştir.²⁵

İl-1 gen lokusunun İl-23R genini etkileyerek AS gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir²⁵. İl-17/23 yolağı da AS, psöriasis ve infalamatuar barsak hastalıklarının etiolojisinde ortak olarak yer almakta ve SpA gelişiminde önemini korumaktadır.



Şekil 2. HLA-B27 ile IL-23/IL-17 Aksı ilişkisi²⁶

Hastalık patogenezinde entez bölgeleri tutulur ve 3 basamaklı şekilde ilerler. İlk olarak TNF-alfa'nın rol aldığı bir inflamasyon, ikinci olarak katepsin K ve matriks metalloproteinazlarının aktif olduğu bir kemik yıkımı ve son olarak kemik morfojenik protienleri ve WNT-1 glikoproteinlerinin aktivasyonu ile yeni kemik oluşum süreci şekildedir²⁷.



Şekil 3. SpA'da entezit mekanizması²⁸

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

2.1.5.1.1. Sakroiliak Eklem ve Spinal Tutulum

Aksiyel SpA'lı hastaların tamamına yakınında inflamatuvar karakterde bel ağrısı mevcuttur. İnflamatuvar bel ağrısının saptanması için 3 farklı ve birbirine üstünlüğü olmayan kriter setleri oluşturulmuştur. Bu setler sırası ile Calin, ASAS ve Berlik kriterleridir²⁹⁻³¹.

Tablo 2. Farklı Kriterlere Göre İnflamatuvar Bel Ağrısı (IBA) ²⁹⁻³¹

	Calin Kriterleri	Rudwaleit Kriterleri	ASAS kriterleri
Kriterler	Başlama yaşı < 40 yaş	Sabah sertligi > 30 dk	Başlama yaşı < 40 yaş
	Bel ağrısının süresi > 3 ay	Egzersizle düzelme, İstirahatle düzelmeme	Sinsi başlangıç
	Sinsi başlangıç	Ağrı nedeniyle gecenin 2'nci yarısında uyanma	Egzersizle düzelme
	Sabah sertliği	Gezici gluteal ağrı	İstirahatle düzelme olmaması
	Egzersizle düzelme		Gece ağrısı
Sonuç	İBA 4/5 karşılıyor ise mevcuttur.	İBA 2/4 karşılıyor ise mevcuttur.	İBA 4/5 karşılıyor İse mevcuttur.

SpA grubunda bulunan hastalarda hastalık süresince spinal mobilite ve göğüs ekspansiyon kaybı gelişmektedir³². Zaman içerisinde klasik omurga deformitesi formasyonu gelişir. Bu formasyonda toraksta hiperkifoz, boyunda ve kalçada fleksiyon deformitesi ve belde lordoz kaybının gelişmesi birlikte rol almaktadır³³.

2.1.5.1.2. Kalça Tutulumu

Kalça tutulumu; nr-axSpA'luların yüzde 10'unda AS hastalarının ise %20-25 görülmekte olup hastalık seyri adına kötü prognostiktir ve bu tutulum ilerleyen süreçte kalça protez cerrahisi ile sonlanabilir³⁴

2.1.5.1.3. Periferik Artrit

Hastaların üçte birinde periferik artrit gelişir. Genellikle alt ekstremiteyi asimetrik olarak tutan oligoartiküler seyir söz konusudur. En sık diz tutulurken ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulumu da söz konusu olabilir³⁵.

2.1.5.1.4. Entezit

SpA grubunun klasik özelliğidir. Prevalansı nr-axSpA'da yüzde 35 ve AS'de yüzde 29 olarak saptanmıştır³⁶. Hastalığın ana semptomları olan ağrı, hareket kısıtlılığı ve tutukluktan sorumludur. Omurga tutulumu tipik iken alt ekstremitede aşil ve plantar fascia insersiyonu sıklıkla tutar¹¹.

2.1.5.1.5. Daktilit

Parmağın tamamı şiş ve inflamedir. Sinovit, entezit, tenosinovit ve yumuşak doku ödeminin birleşimidir^{37(pp1-80)}

2.1.5.2. Ekstra-artiküler Manifestasyonlar

2.1.5.2.1. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit AkSpA'nın en sık ekstra-artiküler tutulumudur. Klinik olarak akut başlangıçlı ağrılı ve kırmızı gözle karakterize, kendini sınırlayan, unilateral ve bir gözden diğer göze geçebilen şekildedir³⁷.

2.1.5.2.2. Kardiyovasküler Tutulum

Hastalık seyrinde kardiyovasküler tutulum %10-30 olarak belirtilirken aortit, aort kapak yetmezliği, perikardit ve kardiyomegali görülebilir³⁸.

2.1.5.2.3. Pulmoner Tutulum

Entez tutulumu sonucu göğüs duvarı hareketleri kısıtlanarak restriktif akciğer hastalığına neden olabilir. Aynı şekilde pulmoner apikal fibrokistik hastalık gelişimi mümkündür. Bu lezyon zaman içerisinde kaviter hale gelebilir³⁹.

2.1.5.2.4. Nörolojik Tutulum

AkSpA'lı hastalarda ankiloz gelişmiş omurgada kırıklar ve ligaman

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Tarihçe

Tanı kriterlerinin ilk kez ortaya konulması 1963'te Roma'da gerçekleşmiştir⁴³. 1966'da ise sakroileitin hastalık seyrindeki önemi fark edilerek New York kriterleri geliştirilmiştir¹. 1984 yılında ise inflamatuvar bel ağrısı klinik kriterlere eklenmiş ve böylece modifiye New York kriterleri tamamlanmıştır².

Tablo 3. 1984 Modifiye New York Kriterleri²

Klinik kriterler	Radyolojik kriterler (Direkt grafide)
Üç aydan uzun süren, egzersizle düzeliyor istihalele dinmeyen bel ağrısı ve sertlik	Sakroiliit: Tek taraflı evre 3-4 ya da
Lomber omurga hareketlerinin hem frontal hem de sagittal planlarda kısıtlanması	Sakroiliit: Çift taraflı evre 2-3
Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması	

Kesin AS tanısı: 1 radyolojik + 1 klinik kriterin sağlanması ile
Olası AS tanısı: 3 klinik kriterin radyolojik kriter olmaksızın sağlanması ile konur.

Modifiye New York Kriterlerinde zorunlu kriter olarak yer alan radyografik sakroileitin tanıda gecikmelere neden olması dolayısıyla 1990 yılında Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma grubunun (EESG) kriterleri tanımlanmıştır¹².

MR görüntülemelerinde sakroileitin grafiye göre çok daha erken saptanabilmesi ve MR teknolojisinin yaygın olarak ulaşılabilir olması nedeni ile 2009'da ASAS yeni sınıflama kriterleri tanımladı. Kriterler içinde MR'da sakroileit saptanması ve HLA-B27 pozitifliği iki tanı kolunu halinde düzenlenmiştir⁶.

Tablo 4. ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri ³

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda	
Görüntülemelerde sakroileit + 1 veya daha fazla SpA bulgusu	HLA-B27 pozitifliği + 2 veya daha fazla SpA bulgusu
	SpA bulguları
	İnflamatuvar Bel Ağrısı
	Artrit
	Entezit
	Üveit
	Daktilit
	Psöriazis
Görüntülemelerde sakroileit	Crohn-Ülseratif Kolit
MRG’de aktif (akut) İnflamasyon	NSAİİ’ye yanıtın iyi olması
Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	Ailede SpA öyküsü, HLA B27 pozitifliği
	Artmış CRP

Tablo 5 ASAS Periferik Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri ⁴⁴

Periferik Artrit ve/veya Entezit ve/veya Daktilit	
Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası	Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası
Psöriazis	Artirit
İnflamatuvar barsak hastalığı	Entezit
Geçirilmiş enfeksiyon	Daktilit
HLA-B27 +	İnflamatuvar Bel Ağrısı (öyküsü dahil)
Üveit	Ailede SpA öyküsü
Görüntülemelerde Sakroiliit (Direkt Grafi veya MR)	

2.1.7. Laboratuvar Bulgular

AxSpA tanısı tek başına koyduracak herhangi bir laboratuvar parametresi yoktur. Fakat tanıda ve takipte yol gösterici parametreler mevcuttur.

2.1.7.1. HLA-B27

AkSpA'lı hastaların %90'ında pozitifdir. Fakat normal popülasyonda %8 pozitif olması nedeni ile diagnostik değildir⁴¹.

2.1.7.2. Akut Faz Reaktanları

AksSpA'dan şüphelenilen hastalarda mutlaka eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü yapılmalıdır. Yüksek CRP seviyesi bazı hastalık aktivite skalalarında parametre olarak kullanılmaktadır³. Normal akut faz reaktanı düzeyi hastalık tanısı dışlamaz ve hastalık aktivite düzeyinin normal olduğunu belirtmez.

2.1.8. Radyolojik Bulgular

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) aksiyal spondiloartrit şüpesi için ilk olarak omurganın ilgili alanının ve sakroiliak ekleminin grafisinin çekilmesini önermektedir. Sonrasında ise ilgili omurga bölgesinin ve sakroiliak eklemin kontrastlı ve kontrastsız MR görüntülemesinin yapılması önerilir⁴⁵.

2.1.8.1. Direkt Radyografi

AS hastalarında bile normal olabilir. Sakroiliak eklemin alt üçte birlik kısmın tutulumu karakteristiktir. Ekleminde netlik kaybı, erozyon, skleroz, genişleme ve nihayet ankiloz görülebilir^{11,14}. Modifiye New York kriterleri tarafından belirtilen bulgular sınıflanmıştır².

Tablo 6. Sakroilitin Radyografik Evrelemesi ⁴⁶

Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallik - eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar
Evre 3	Bariz anormallik- erozyon, sikleroz bulgular, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroiliit
Evre 4	Siddetli anormallik -total ankiloz

Spinal grafide vertebral marjin erozyonu, vertebralarda kareleşme, sindezmozit oluşumu, spinal ligamanlarda ossifikasyon ve nihayet bambu kamışı görünümü oluşabilir⁴⁷.

Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (mSASSS), lomber ve servikal omurgada meydana gelen radyolojik hasarın skorlanmasında kullanılır. Radyolojik takip için kullanılan bu skorlama sisteminin doğrulama çalışması mevcuttur⁴⁸.

2.1.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Sakroiliitin tespitinde röntgen ve bilgisayarlı tomografiden daha duyarlıdır. Klinik şüpesi yüksek ancak normal veya şüpheli röntgenleri olan hastalarda inflamasyonu saptayabilir¹⁴.

ASAS/Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) kılavuzu, aksiyal spondiloartritte spinal MRG bulgularını tanımlayarak ortak bir görüş ortaya koymuştur. Kılavuza göre inflamatuvar lezyonlar T1 ağırlıklı MRG’de hipointens ve STIR sekansında ise hiperintens olarak görülür. Etkilenen yapılarda kemik iliği ödemi ortaya çıkar ve STIR sekansında hiperintensite oluşturur.

Bu tanıma uyan lezyonlar; spinal ligaman enteziti, zigafofizial eklem artirti, kostovertebral eklem artrit, spondilit ve spodilodiskittir⁴⁹.

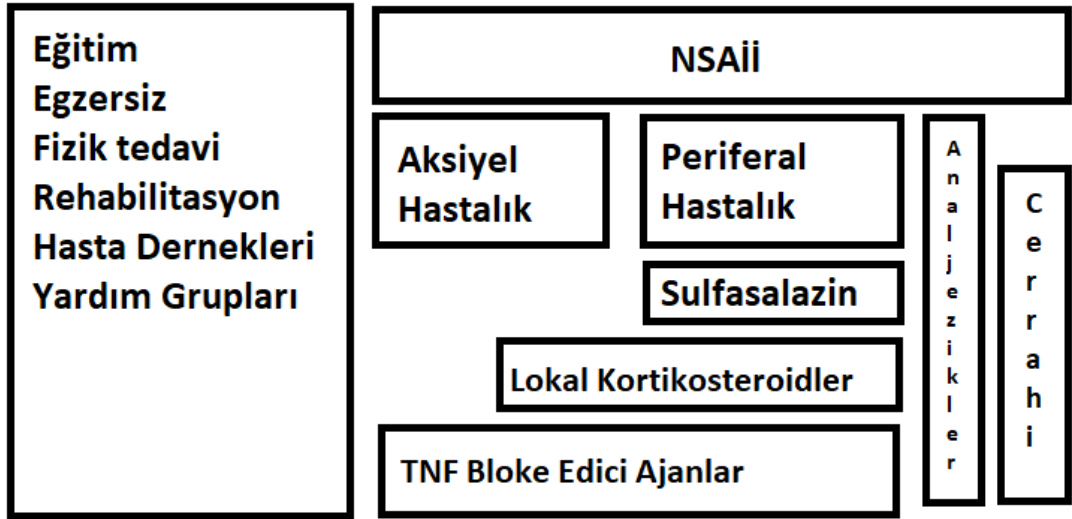
Tablo 7. Spondiloartritlerde Omurgada MRG için Aktif İnflamasyon ve Kronik Değişikliklerde Tipik Bölgeler⁶

Yer	Tanım
Spondilit (omurga cisimlerinin tutulumu)	Omurga cisminin dört köşesinden biri veya daha fazlasında tipik olarak kemik iliği içerisine lokalizedir: Köşelerde lokalize olur ise: anterior spondilit (=Romanus lezyonları) veya posterior spondilit
Spondilodiskit (omurga disklerinin tutulumu)	İntervertebral diske komşu kortikal platoda kemik iliği içinde lokalize
Zigoapofizyal eklemlerin artrit (faset eklem artrit)	C2'den S1'e kadar her hangi bir eklem tutulabilir. Genellikle spinal pedikül içerisindeki kemik iliği ödemi ile ilişkilidir (spinal kanalın posterioru)
Kostovertebral eklemlerin (KV) artrit	T1'den T2' ye kadar her hangi bir KV eklem tutulabilir. Pediküllere vertebra cisminin posterior kısmına (spinal kanalın laterali) ve komşu kaburgaya yayılan KV eklem civarının kemik iliği ödemi ile ilişkilidir.
Spinal ligamanların enteziti	Olası etkilenen entezler: supraspinal ligaman, interspinal ligaman ve ligamantum flavumdur.
Sindesmofit/ankiloz	Koprüleşme (vertebra cisimlerinin köşelerinde) ve füzyon (intervertebral disk içinde yeni kemik oluşumu) uzun süreli hastalıkta Görülür.

Sakroiliak eklem tutulumu için ASAS/OMERACT MR çalışma grubunun konsensusu ile STIR sekansında kemik iliği ödemi veya post-godalimum serilerde T1 sekansında osteitisin görülmesi halinde aktif tutulum olduğuna dair kabul mevcuttur⁵⁰.

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi: ASAS-EULAR'ın 2016 yılında ve ACR-SAA-SPARTAN'ın 2019 yılında yayınladığı tedavi klavuzlarında hem stabil hem de aktif tüm hastalar için egzersiz şiddetle önerilmiştir^{51,52}. AksSpA'da hangi egzersizin daha etkin olduğuna dair veri olmamakla birlikte denetimli egzersizlerin daha etkin olduğu saptanmıştır⁵³. AksSpA'da yapılan prospektif bir çalışmada egzersiz yapan grupta yapmayanlara göre hastalık aktivitesinde (ASDAS skoru) ve hareket açıklıklarında (BASMİ skoru) daha başarılı sonuçlara ulaşılmıştır⁵⁴



Şekil 5. ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri [Kaynak: www.asas-group.org]

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

2.1.9.2.1. Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD)

NSAİD'ler axSpA'da başlangıç tedavisi olarak kullanılırlar. AS'de yeni kemik oluşumunu önlerken; aksSpA'da spinal septomları, üveiti, periferik artriti ve enzeti iyileştirebilir⁵⁵⁻⁵⁷. Yapılan bir çalışmada sadece NSAİD kullanan AS'li hastaların %50'sinde hastalık kontrolünün sağlanabildiği görülmüştür⁵⁸. Bu nedenle biyolojik ajanlara başlanmadan önce 2-4 hafta mutlaka NSAİD kullanılmalıdır⁵². NSAİD'ler eşit olarak etkin olup birinin bir diğerine üstünlüğü saptanamamıştır⁵².

Hastaların yaklaşık %25'i NSAID'lerden tolere edilemez yan etkiler yaşayabilir⁵⁸. Hipertansiyon, peptik ülser hastalığı, altta yatan IBD'nin kötüleşmesi, kronik renal yetmezlik ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere aksSpA'nın çeşitli komorbiditeleri ile ilişkili olduklarından, uzun süreli NSAID'ler verilirken dikkatli olunmalıdır^{59,60}.

2.1.9.2.2. Geleneksek Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

ASAS/EULAR ve ACR önerilerinde sulfasalazin ve metotreksat tedavisinin aksiyel hastalıkta etkin olmadığı ve bu nedenle önerilmediği belirtilmiştir^{51,61}.

2.1.9.2.3. Biyolojik Tedaviler

2.1.9.2.3.1 TNF inhibitörleri: Kullanımda olan beş farklı TNF inhibitörü mevcuttur. Bunlar etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldür. Etanercept, infliximab, adalimumab ve golimumabın AS hastalarını içere randomize kontrollü çalışmalarda hastaları %60'ının ASAS 20 yanıtına ulaştığı ve %40'ının ise ASAS 40 yanıtına ulaştığı gösterilmiştir⁶²⁻⁶⁵. Daha sonra sertolizumab ile yapılan randomize kontrollü çalışmada AS ve NR-AxSpA hastalarında benzer yanıt ortaya çıkmıştır⁶⁶. Tüm TNF inhibitörlerinin, entezit ve daktilit gibi spinal ve periferik kas-iskelet sistemi belirtilerini ve ayrıca sakroiliak eklemlerde ve omurgada CRP MR ile saptanabilir inflamasyonu iyileştirdiği ve CRP düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir⁶⁷.

AS tanılılarda genç yaş, erkek cinsiyet, yüksek başlangıç hastalık aktivitesi (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve CRP), düşük fiziksel fonksiyon skoru (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)), entezit yokluğu ve HLA-B27'nin varlığı TNF inhibitörlerine daha iyi yanıt verileceğini gösterir^{68,69}. Aynı şekilde hastalık süresi kısa olan hastalar, hastalık süresi >2 yıl olanlara göre daha iyi yanıt verir⁷⁰.

2.1.9.2.3.2. İL-17 inhibitörleri: Secukinumab ve ixekizumab, IL-17A'yı hedefleyen monoklonal antikorlardır ve her iki molekülde faz III çalışmalarında

AS'nin klinik belirti ve semptomlarına karşı etkin bulunmuştur⁷¹⁻⁷⁴. Çalışmalarda iki molekülde spinal semptomlarda azalma, omurga hareketliliğinde artış, periferik artrit, daktilit, entezit sıklığında azalma ile ilişkilerdirilmiştir.

2.1.9.2.4.3. JAK inhibitörleri: Tofacitinib'in ve upadacitinib'in, AS'li hastalarda faz III çalışması mevcuttur. Her ikisinde, plaseboya göre daha iyi ASAS40 yanıtına ulaşmıştır^{75,76}. FDA AS tedavisi için sadece tofasitinib'i onaylarken, EMA hem tofasitinib'i hem de upadacitinib'i onaylamıştır. Eylül 2021'de, FDA, tofasitinib kullanımına bağlı majör kardiyovasküler olaylar (kalp krizi veya felç gibi), kanser, kan pıhtıları ve ölüm riskinde artış olduğu sonucuna varmıştır ve klinisyenlerin JAK inhibitörlerinden önce TNF inhibitörlerini kullanmalarını önermiştir⁷⁷.

2.2. MikroRNA'lar

2.2.1. MikroRNA'lara Genel Bakış

İlk mikroRNA (miRNA), lin-4, 1993 yılında Ambros ve Ruvkun grupları tarafından *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmiştir^{78,79}. O zamandan beri, tüm hayvan modellerinde miRNA'lar tespit edilmiş ve bazılarının türler arasında yüksek oranda korunduğu gösterilmiştir⁸⁰⁻⁸³.

miRNA'lar, ortalama 22 nükleotit uzunluğunda, kodlama yapmayan küçük RNA'lardır⁸⁴. Çoğunlukla DNA dizilerinden birincil miRNA'lara (pri-miRNA'lar) kopyalanır sonrasında rekürsör miRNA'lara (pre-miRNA'lar) ve nihayetinde matür miRNA'lara dönüşürler. Çoğu durumda miRNA'lar, mRNA ekspresyonunu baskılamak için mRNA'nın 3' UTR'si ile etkileşime girer⁸⁵. Fakat, miRNA'ların 5' UTR, kodlama sekansları ve gen promotörleri ile etkileşime girdiğinde saptanmıştır⁸⁶. Ayrıca, miRNA'ların bazı durumlar da gen ekspresyonunu uyardığı da gözlenmiştir⁸⁷.

2.2.2 MicroRNA biyogenezi, etkileri ve dolaşımı: miRNA biyogenezi, RNA polimeraz II/III'ün transkriptleri post-transkripsiyona ya da ko-transkripsiyona sokması başlar⁸⁵. Tüm mi-RNA'ların yarı intragenik iken yarısı intergenik olarak dağılmıştır. İntrogenik olanlar intron ve egzondan oluşturulurken; intergenik olanlar

ise konak genden eksprese edilirken kendi promotörlerine tabidir^{88,89}. miRNA'nın biyogenezi, kanonik yol ve non-kanonik yol olarak ikiye ayrılır.

Kanonik biyogenez yolu, miRNA sentezinin ana yoludur. Bu yolda, pri-miRNA'lar genlerinden kopyalanır ve daha sonra DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8 (DGCR8) isimli RNA bağlayıcı protein ve bir Drosha isimli ribonükleaz III enziminden oluşan bir kompleks tarafından pre-miRNA'lara dönüştürülür⁹⁰. miRNA zincir seçimi, olgun miRNA formunun ismini belirler. 5p ipliği 5' ucundan, 3p ipliği ise 3' ucundan kaynaklanır. Olgun miRNA dupleksinden türetilen her iki zincir de ATP'ye bağlı bir şekilde Argonaute (AGO) protein ailesine (insanlarda AGO1-4) yüklenebilir⁹¹. Genel olarak, daha düşük 5' stabiliteye veya 5' urasil'e sahip iplik, tercihen AGO'ya yüklenir ve kılavuz iplik olarak kabul edilir.

Kanonik olmayan çok sayıda miRNA biyogenez yolu mevcuttur. Sentez esnasında, kanonik yola dahil olan proteinlerin, özellikle Drosha, Dicer, exportin 5 ve AGO2'nin farklı kombinasyonlarını kullanılır⁸⁴.

Bugüne kadar yapılan çoğu çalışma, miRNA'ların hedef mRNA'larının 3' UTR'sinde spesifik bir diziyeye bağlanarak translasyonel baskıyı ve mRNA deadenilasyonunu ve dekapajı indüklediğini göstermiştir^{92,93}. Minimal miRNA kaynaklı susturma kompleksi (miRISC), kılavuz zincirden ve AGO'dan oluşur⁹⁴. miRISC'nin hedef özgüllüğü, miRNA yanıt elemanları (MRE'ler) olarak adlandırılan hedef mRNA üzerindeki tamamlayıcı dizilerle olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Tamamlanmış bir miRNA:MRE etkileşimi, AGO2 endonükleaz aktivitesini indükler ve mRNA bölünmesine neden olur⁹⁵. Aynı zamanda, bu etkileşim, AGO ile miRNA'nın 3' ucu arasındaki ilişkiyi destabilize ederek bozulmasını sağlar^{96,97}.

Çekirdekte yerleşik olan miRISC'nin, mRNA'nın hem transkripsiyonel hızlarını hem de transkripsiyon sonrası seviyelerini düzenlediği ve aktif transkripsiyonlu gen lokuslarında ökromatin ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁹⁸⁻¹⁰¹. Fakat bulgular henüz çekirdek düzeyinde meydana gelen reaksiyonları açıklamaktan uzaktır.

Çalışmalarda, plazma ve serum içerisinde mi-RNA'ların bulunduğunu göstermiştir ve hücre içi RNA türlerine kıyasla, hücre dışı miRNA'lar ısı değişimlerine ve pH dalgalanmalarına karşı oldukça dayanıklıdır¹⁰²⁻¹⁰⁴. Biyolojik sıvılarda iki farklı hücre dışı miRNA popülasyonu bulunmuştur. Biri veziküllerde bulunabilirken; diğeri proteinlerle, özellikle AGO2'yle ilişkilidir¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Veziküllerde veya eşlik eden proteinlerle birlikte miRNA'ların varlığının genellikle hücre dışı miRNA'ları koruduğu ve hücre dışı ortamda stabiliteğini arttırdığı düşünülmektedir¹⁰⁶.

Hücre dışı miRNA'ların salınımının düzenlenmiş bir süreç olduğunu göstermektedir. Eksozomal miRNA'ların salgılanmasına, seramide bağımlı bir yolun aracılık ettiği ve salgılanan miRNA'ların hedef hücrelerde büyüme düzenleyici etkiler gösterdiği gösterilmiştir¹⁰⁸. Hücre dışı miRNA'ların alıcı hücrelerde aktivitelerini düzenlemek için biyolojik işlevler uygulayabildiğini ve böylece hücreler arası sinyal molekülleri olarak hareket ettiğini göstermiştir fakat miRNA'ların hücre içine alınım mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır⁸⁴.

2.2.3. miRNA ve Otoimmünite

İmmün sistemin otoimmün hastalıklar ve onkolojik hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek için pek çok kontrol noktasına sahiptir. Bu kontrol noktaları oldukça karmaşık moleküler sistemler ihtiva eder¹⁰⁹. Biriken kanıtlar ise çok sayıda mikroRNA'nın bu hastalıklarında anormal şekilde eksprese edildiğini düşündürmektedir^{110,111}.

MikroRNA'lar hem fizyolojide hem de çeşitli hastalıklarda önemli düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir¹¹². Hem non-adaptif hem de adaptif immün reaksiyonlar miRNA sentezine bağlı aktiviteler tarafından kontrol edilir ve bu nedenle, makrofajlar ve lenfosit alt kümeleri dahil olmak üzere birçok bağışıklık sistemi hücre tipi, miRNA ekspresyonundan etkilenir ve düzenlenir¹¹³⁻¹¹⁷.

Spesifik mi-RNA'lar; interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) alfa'nın anormal ekspresyonundan sorumludur. RA hastalarının sinovyal fibroblastlarında, inflamatuvar hücrelerinde ve Th17 hücrelerinde, miR-146 ve miR-155 düzeyleri

sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur^{118,119}. RA'lı hastaların periferik kanında miR-146, miR-155 ve miR-16 düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur¹¹⁸. Bu nedenle miR-146 ve miR-155'in RA tedavisinde bir hedef olabileceği düşünülmüştür¹²⁰.

Son çalışmalarda; SLE' de lenfositlerinde mi-RNA ekspresyonunun bozuk olduğu saptanmıştır^{121,122}. miR-155 ve miR-146 düzeylerine bakılan bir çalışmada miR-146'nın down-regüle olduğu saptanmış ve bunun interferon yolağını aktive ettiği görülmüştür¹²². Farklı çalışmalarda miR-155'in matriksmetalloproteinaz 1 ve 3'ün post transkripsiyonel susturulmasından sorumlu olduğu ve bu durumunda atrosklerotik plaklarda ve sinovial dokuda inflamasyona neden olabileceği öne sürülmüştür¹¹⁹. Yine başka bir çalışma ise miR-155'in inflamasyon nedeni ile fibrotik dokuda artışa neden olduğu gösterilmiştir¹²³

2.2.4. mi-RNA ve Aksiyel Spondiloartropati

SpA tanısı için olası biyobelirteçler olarak mikroRNA'lar umut verici görünmektedir¹²⁴. Yang ve arkadaşları, bir mikroRNA grubu pozitifliğinin (özellikle miR-335-5p, miR-27a ve miR-218), sigara, HLA-B27 pozitifliği, yüksek ESR, serum CRP konsantrasyonu ve sakroileitin AS'li hastalarda sindesmoitlerin varlığını değerlendirmek için iyi bir model oluşturduğunu göstermişlerdir¹²⁵. Bir RNA sekanslama çalışması, sağlıklı kontrollere kıyasla AS'li hastaların serumunda miR-146a ve miR-155'in up-regüle olduğunu göstermiştir¹⁰. Ayrıca, AS hastalarında miR-155 konsantrasyonunun, CRP konsantrasyonları ve BASDAI (Banyo Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi) ve mSASSS (modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru) değerleri ile ilişkili olduğu bulundu, bu da miR-155'in bir hastalık aktivite belirleyicisi olarak kabul edilebileceği ortaya kondu.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir araştırma olarak düzenlendi. Örneklem büyüklüğü % güven aralığı ve % sapma ise olarak hesaplandı. Çalışmaya 30 AksSpA tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol alınması planlandı. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı ve çalışma tasarımı 1989 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak hazırlandı. Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş olup; yine tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışmamıza ASAS'ın güncel klasifikasyon kriterlerine göre AksSpA olarak sınıflandırılan 30 ardışık hasta ile hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol gönüllüsü dahil edilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri olarak aşağıdaki kriterler belirlenmiştir;

- 1) 18-65 yaş arasında olmak
- 2) ASAS akiyel sPA kriterlerini sağlamak
- 3) Spinal osteoartrit tanısı olmamak

Çalışmadan hariç bırakma kriterleri olarak aşağıdakiler belirlenmiştir;

- 1) Biyolojik tedavi almış olmak

Çalışmada yer alan tüm hastalar demografik özelliklerine göre ayrılarak kaydedildi. Hastaların meslekleri, tanı yılı, şikayet süresi, yaşları, cinsiyetleri ve vücut kitle indeksleri(VKİ) analiz edildi. VKİ değerleri için $<17,9 \text{ kg/m}^2$ altı zayıf, 18-25 kg/m^2 arası normal kilolu, 25,1-29,9 kg/m^2 arası fazla kilolu ve $>30 \text{ kg/m}^2$ üzeri ise obez olarak sınıflandırıldı.

İnflamatuar bel ağrısı varlığı, artrit, daktilit, SpA aile öyküsü, entezit (topuk ağrısı) ve psöriazis mevcut ve/veya öykülerinin var olup olmadığı belirlenerek kaydedildi. Ek hastalıklar ve hastalıkla ilişkili-ilişkisiz tüm ilaç kullanımları

sorgulandı. Hastaların ağrı skorları, vizüel analog skala (VAS) kullanılarak, VAS Ağrı ve VAS-Yorgunluk olarak hastalara soruldu ve kaydedildi.

AxSpA tanılı hastalar; BASDAI skorlarına bakıldı. BASDAI skoru dört ve üzeri olanlar yüksek hastalık aktivitesine sahip olarak kabul edilirken; dördün altında olanlar ise düşük hastalık aktivitesi olarak kabul edildi. Yine aynı hasta grubunda ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH skorlarına bakıldı. Bu skorlara göre 1.3 ve altı olanlar remisyonda, 1.4 ile 2 arasında olanlar düşük hastalık aktivitesinde, 2.1-3.5 arasında olanlar yüksek hastalık aktivitesinde ve nihayet 3.5'ten büyük olanlar çok yüksek hastalık aktivitesinde olarak sınıflandırıldı.

3.1. Laboratuvar Testleri

3.1.1. ESH ve CRP

Çalışmadaki hastalarımızın tamamında CRP ve ESH düzeylerine bakıldı. ESH kantitatif kapiller fotometri yöntemiyle, CRP ise immüno-türbidimetrik metotla çalışıldı. Bu metotlarla çalışılan değerler için; ESH değeri <20 mm/saat olanlar ve CRP değeri <5 mg/l olanlar normal sınırlar içinde kabul edildi.

3.1.2. miR-155 Düzeyi

miRNA ekstraksiyonu ve cDNA sentezi için üreticinin talimatlarına göre miScriptRNeasy Mini Kiti (Hilden, Almanya) izole edildi. Daha sonra miRNA kalitesi spektrofotometrik yöntem (Maestrogen, MaestroNano Spektrofotometer, USA) kullanılarak kontrol edildi. Daha sonra cDNA'lar, Qiagen miScriptReverseTranscription (RT) Kit II (Hilden, Almanya) kullanılarak sentezlendi. Bu, tüm numuneler için bir Labcycler Thermal Cycler'da (SenSoquest) 2 ug toplam RNA'dan ters transkripsiyon gerçekleştirmek için kullanıldı. RT-qPCR analizi için, şablon olarak seyreltik cDNA kullanıldı.

Kantitatif gerçek zamanlı RT-qPCR çalışılması için ise; Qiagen miScript SYBR Green PCR (Qiagen, Germantown, MD) ile cDNA, miScript primer tahlilleri

için birlikte kullanıldı. RT qPCR, Qiagen Rotorgene Q'da 2 dakika boyunca 95 °C, 94 °C 15 saniye, 55 °C 30 saniye için 25 µl reaksiyon karışımı kullanan reaksiyon hacimlerine sahip bir Rotor-Disc 72 diskinde çalıştırıldı. (Qiagen, Hilden). Reaksiyon karışımı 12.5 µL miScirpt SYBR Green Master, her primerden 1 µL (ileri ve ters primer), 6.5 µL DNase/RNase içermeyen damıtılmış su ve 5 µL cDNA şablonu içeriyordu. Snord61'in pestisit maruziyetinde en stabil referans gen olduğu bilindiğinden çalışmamızda bu geni seçtik. Tüm primerler için referans sıra numaraları GenBank'tan elde edildi.

Ct değerleri bir Excel dosyasına aktarıldı, bir Ct değerleri tablosu oluşturuldu ve tablo <http://www.qiagen.com/geneglobe> adresindeki veri analizi web aracına yüklendi. Örnekler kontrol ve hasta grupları olarak sınıflandırılarak etiketlendi. Elde edilen Ct değerlerini normalleştirmek için manuel olarak seçilen referans genler kullanıldı. Çevrimiçi araç, kat değişimini/düzenlemeyi hesaplamak için $\Delta\Delta Ct$ yöntemini kullandı. Katlama değişimi şu formül kullanılarak değerlendirildi: $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$. Veri analizi raporu, GeneGlobe'daki QIAGEN web portalından dışa aktarıldı.

3.1.3. Direkt grafi

Hastalarımızdan yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için servikal ve lomber grafi istendi. Grafiler anterior-posterior ve lateral olmak üzere iki yönlü olarak istendi. Çekilen grafiler üzerinden mSASSS skoru hesaplandı.

3.2. Kullanılan Ölçekler

Klinik Değerlendirme Parametreleri:

- 1) VAS (Visual Analogue Scale)
- 2) ASAS aksiyel sPA tanı kriterleri
- 3) BASDAİ (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)
- 4) ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
- 5) BASFİ (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
- 6) mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)

7) BASMİ (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

3.2.1. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)

Hastalardan, 10 cm uzunluğunda olan bir şerit üzerinde tecrübe ettiği ağrı şiddetini göstermesi istendi. Ağrının yokluğu '0' iken, hayatları boyunca çektiği en şiddetli ağrının '10' olarak düşünülmesi ve buna uygun seçim yapılması gerektiği belirtildi. Şerit boyunca mevcut olan uzunluklar santimetre cinsinden olup hastanın belirttiği değer ağrı şiddetini göstermekteydi⁶.

3.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

ASDAI; hastalık aktivitesini ölçen ve toplamda 6 sorudan oluşan bir indekstir. Hastalardan geçen hafta ile ilgili olması şartı ile halsizlik/yorgunluk, aksiyel ağrı, periferik eklem şişlik/ağrısı, hassas bölgeler var ise hassasiyet derecesi ve sabah tutukluğu şiddeti ve süresini düşünmesi ve bunu 0'dan 10'a kadar rakamların bulunduğu (0, yok;10 en şiddetli) bir form üzerinde göstermesi istenir¹²⁶. BASDAI'nin hesaplanması için, sabah tutukluğu şiddeti ve süresi için belirtilen değerlerin ortalaması ile diğer değerler toplanır ve hepsinin ortalaması alınır. BASDAI; 4 ve üzerinde ise hastalık aktivitesinin yüksek olduğu düşünülür.

3.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi (BASFI)

Hastaların farklı kas iskelet sistemi bölümlerini kullanarak yaptığı 10 adet günlük yaşam aktivitesi üzerinden fonksiyonel değerlendirme yapmaya imkan veren bir indekstir. Hasta ne ölçüde yapabildiğini '0-10' (kolay- imkânsız) arasında rakamsal olarak form üzerinden gösterir. Bu 10 değerlendirmenin ortalaması alınarak BASFI skoruna ulaşılır¹²⁶.

3.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

ASDAS, BASDAI gibi hastalık aktivitesini ölçen bir testtir. CRP ya da ESH değerlendirmede kullanılması nedeni ile skor daha objektif şekilde bulunur¹²⁷.

Bizim çalışmamızda hem CRP hem de ESH değerleri kullanılarak iki farklı ASDAS değeri hesaplanmıştır. ASDAS skorlamasında; spinal ağrı, periferik eklem ağrısı/şişliği, sabah tutukluğunun süresi ve hastanın global değerlendirmesi ile ilişkili dört soru sorulur. Sorular; 0'dan 10'na kadar puanlamanın yer aldığı bir skala üzerinden cevaplanır. Sonrasında ESH ve CRP ölçümleri eklenerek ASAS hesaplayıcısı aracılığıyla hesaplanır. Sonuçlara göre ≤ 1.3 inaktif hastalık, 1.4-2 orta derecede hastalık aktivasyonu, 2.1-3.5 yüksek hastalık aktivitesi ve > 3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir.

3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI)

BASMI; SpA'lı hastalarda çeşitli metrolojik parametreleri barındıran bir indeks olarak tanımlanmıştır. Hastadan sağ ve sol olarak lateral lomber fleksiyon, tragus duvar mesafesi ve servikal rotasyonlar ölçülür ve ortalamaları alınır. Maksimum intermalleolar aralığın ve Modifiye Schober uzunluğu ölçümlerinin santimetre cinsinden değerlerine skalada karşılık gelen rakamların ortalaması alınır ve '0-10' arasında BASMI skoru elde edilir⁶.

3.2.6. Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skore (mSASSS)

SASSS, radyografik yapısal hasarı ölçmek için ortaya konmuş bir puanlama yöntemidir. Metodolojik olarak her bir omurun üst ve alt kenarı puanlanır. Anomali yoksa 0, erozyon ve/veya skleroz ve/veya kareleşme varsa 2, son olarak ankiloz gelişmişse 3 puan verilir. Lateral servikal ve lomber görüntüleme ile toplamda 24 vertebral kenar puanlanır ve 0-72 arasında puanlanır¹²⁸.

3.3. İstatistik

Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 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 gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki-kare, Fisher analizi 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. Mir155 testinin hasta ve kontrol grubunda duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Korelasyon analizi için Pearson ve Spearman’s rho korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.



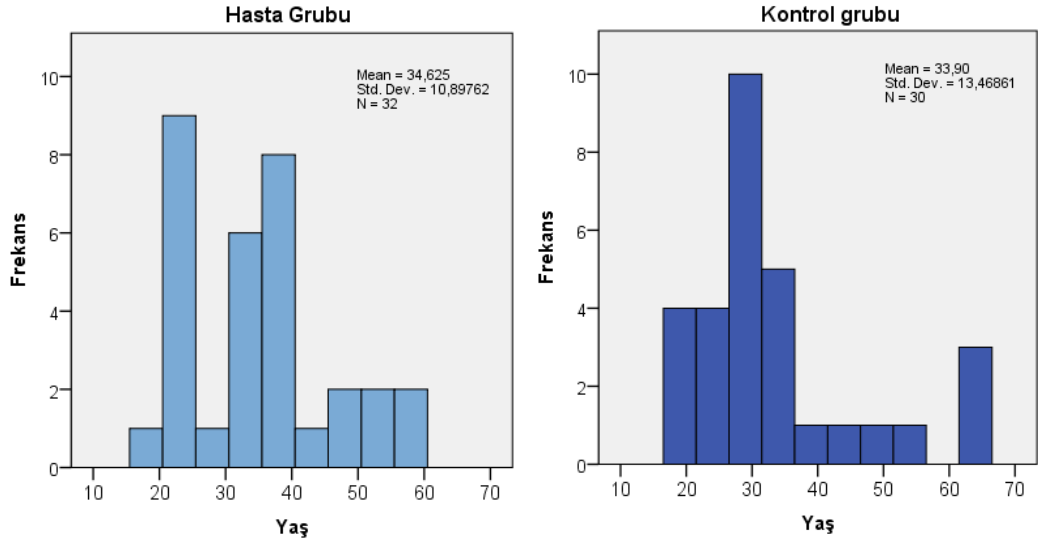
4. BULGULAR

Çalışmaya; 27.10.2021 ile 07.03.2022 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD Romatoloji polikliniğine başvuran AksSpA tanısı ile takipli 32 hasta (Grup 1) ve 30 sağlıklı kontrol (Grup 2) bilgilendirme yapıp onayları alınarak dâhil edildi.

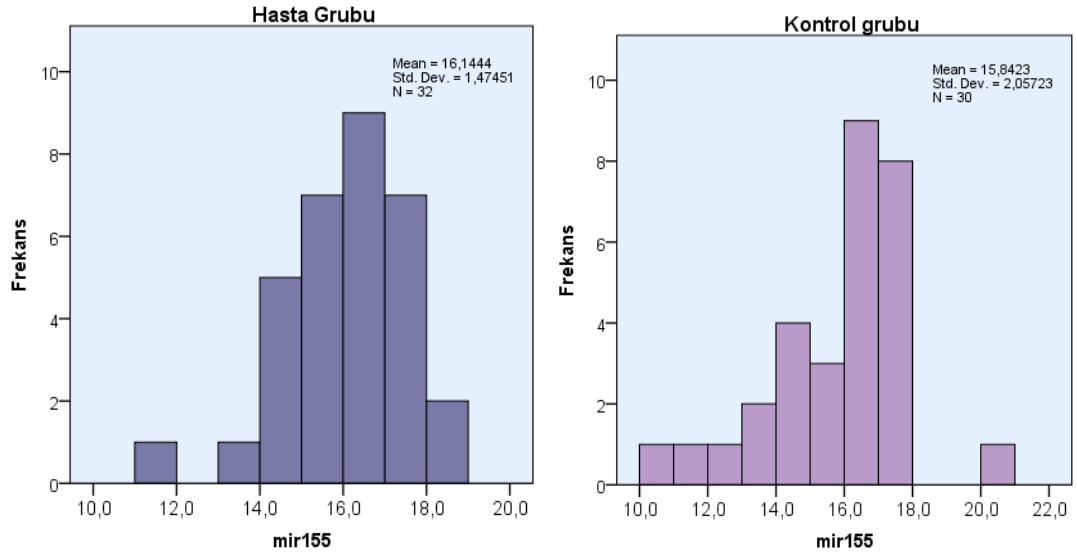
Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet ve mir155 verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 8). Grupların yaş ve mir155 verilerinin histogram grafikleri Şekil 1 ve Şekil 2’de gösterildi. Gruplar arasında mir155 verilerine göre yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan(AUC) 0,54 ve p değeri 0,592 olarak bulundu. Bu sonuçlar mir155 düzeyinin hasta ve sağlam kontroller arasında tanı koyma açısından başarısız olarak değerlendirildi (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo 8. Grupların yaş, cinsiyet ve mir155 değerlerine göre karşılaştırılması

		Ortalama	SS	Median	Min.	Max.	Kişi sayısı	Yüzde %	p değeri
Yaş (yıl)	Hasta Grubu	34,62	10,90	34,50	18,00	59,00			p>0,05 0,447
	Kontrol grubu	33,90	13,47	29,50	19,00	66,00			
Cinsiyet	Hasta Grubu	Erkek					16	50%	p>0,05 1,000
		Kadın					16	50%	
	Kontrol Grubu	Erkek					15	50%	
		Kadın					15	50%	
mir155	Hasta Grubu	16,14	1,47	16,17	11,48	18,68			p>0,05 0,592



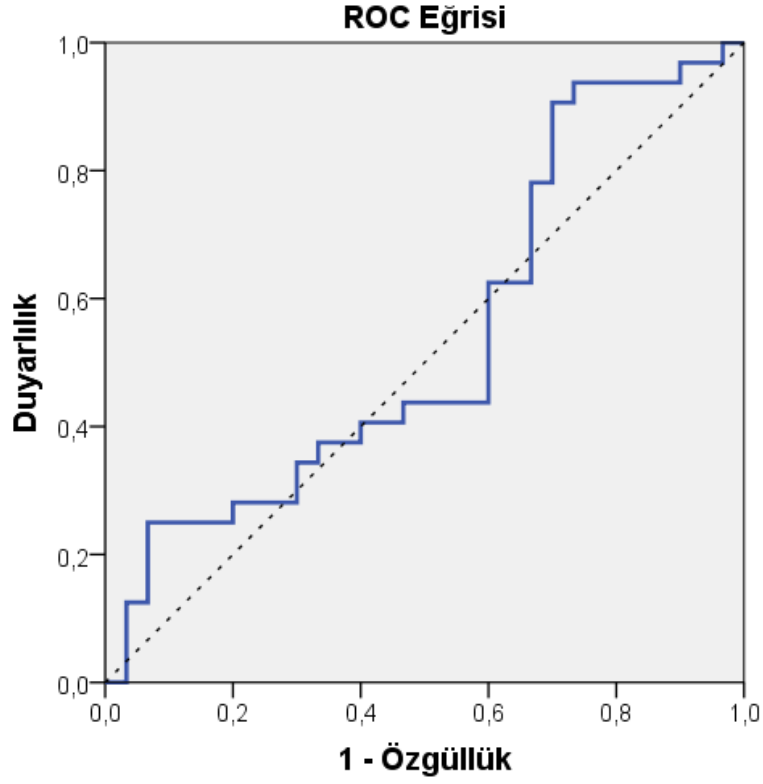
Şekil 6. Grupların yaş dağılımları histogram grafiği



Şekil 7. Grupların mir155 dağılımları histogram grafiği

Tablo 9. Gruplar arasında mir155 verilerine göre ROC analizi eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistik sonuçları

Test Result Variable(s): mir155				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,540	0,075	0,592	0,392	0,687

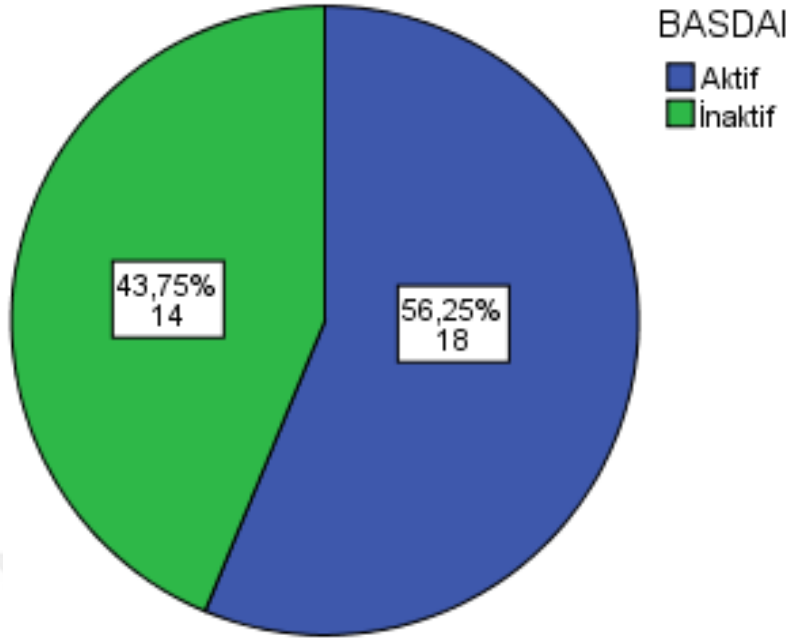


Şekil 8. Grupların mir155 verilerine göre çizilen ROC eğrisi

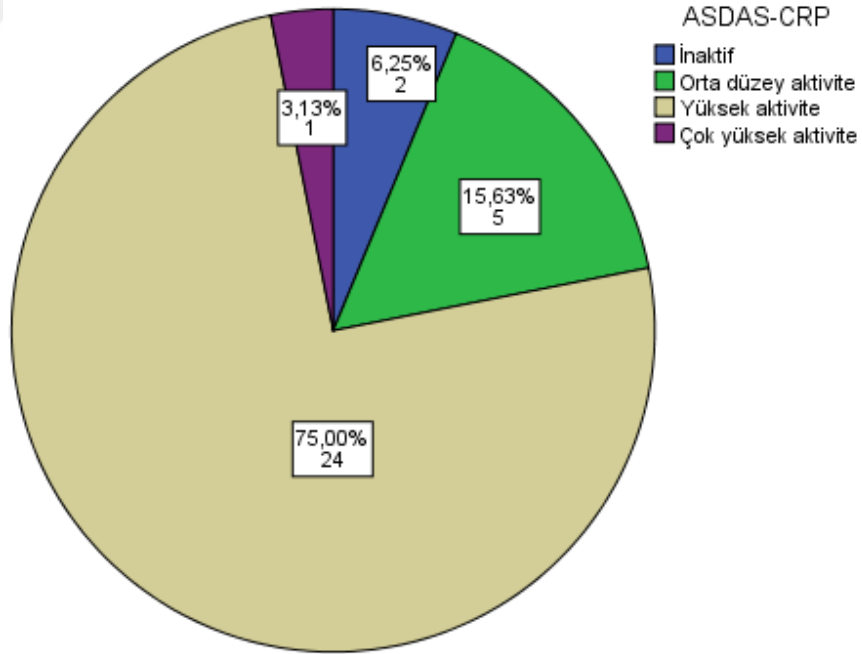
Hasta grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI), hastalık süresi, tanı süresi ve hastalık değerlendirme ölçütleri (VAS-Ağrı, VAS-Yorgunluk, BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-Sedim, BASFI, BASMI, mSASS Skoru) ve mir155 değerleri Tablo 10'te ve Şekil 9,10 ve 11'de gösterildi. Hastalık aktivite düzeyine göre mir155 değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için BASDAI aktif-inaktif, ASDAS-CRP ve ASDAS-Sedim değerleri inaktif-orta düzey aktivite ile yüksek-çok yüksek aktivite olarak hastalar gruplara ayrıldı. Hastalık aktivite düzeylerine göre oluşturulan bu gruplarda mir155 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 10. Hasta grubunun demografik ve hastalık verileri

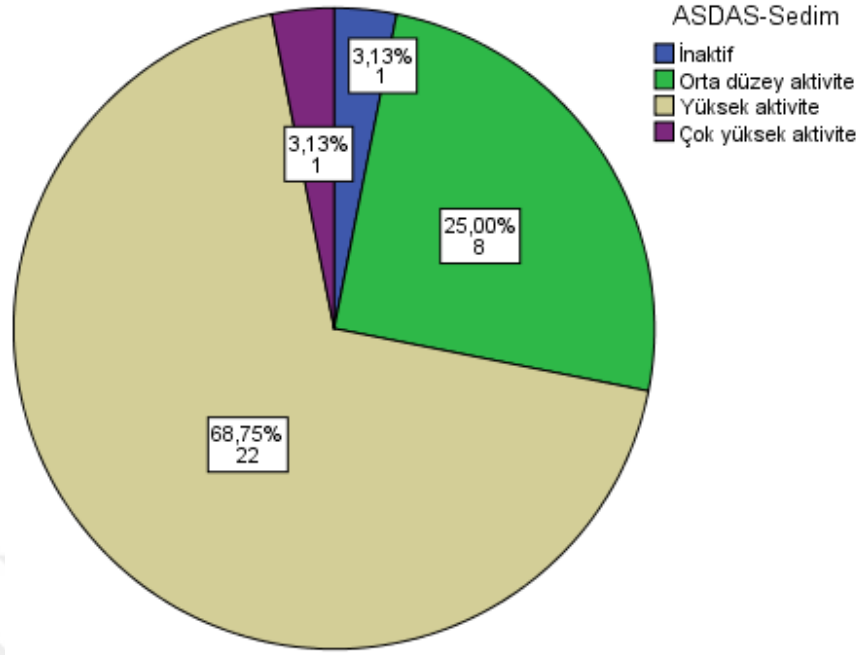
	Ortalama	SS	Median	Min.	Max.	Kişi sayısı	Yüzde %
Yaş (yıl)	34,62	10,90	34,50	18,00	59,00		
Cinsiyet							
<i>Kadın</i>						16	50,0%
<i>Erkek</i>						16	50,0%
Boy (cm)	168,19	7,99	167,50	155,00	185,00		
Kilo (kg)	69,56	13,70	70,00	43,00	103,00		
BMI (kg/m²)	24,57	4,40	24,30	15,79	33,87		
Şikayet süresi (yıl)	7,03	6,86	5,00	1,00	30,00		
Tanı Süresi (yıl)	3,94	4,89	2,00	1,00	21,00		
VAS-Ağrı	5,50	3,01	6,00	,00	10,00		
VAS-Yorgunluk	5,88	2,79	6,50	,00	10,00		
BASDAI	4,10	1,78	4,30	,80	7,00		
BASDAI						18	56,3%
<i>Aktif</i>							
Aktivite						14	43,8%
<i>İnaktif</i>							
ASDAS-CRP	2,53	,61	2,60	1,00	3,70		
ASDAS-CRP						2	6,3%
<i>İnaktif</i>							
Skalası						5	15,6%
<i>Orta</i>							
<i>Yüksek</i>						24	75,0%
<i>Çok yüksek</i>						1	3,1%
ASDAS-Sedim	2,33	,60	2,30	,80	3,60		
ASDAS-						1	3,1%
<i>İnaktif</i>							
Sedim Skalası						8	25,0%
<i>Orta</i>							
<i>Yüksek</i>						22	68,8%
<i>Çok yüksek</i>						1	3,1%
BASFI	2,37	1,85	2,05	,00	6,80		
BASMI	1,43	,87	1,30	,30	4,00		
mSASS Skoru	20,08	17,04	13,20	,00	72,00		
mir155	16,14	1,47	16,17	11,48	18,68		



Şekil 9. Hasta grubunun BASDAI aktivite durumu



Şekil 10. Hasta grubunun ASDAS-CRP aktivite durumu



Şekil 11. Hasta grubunun ASDAS-Sedim aktivite durumu

Tablo 11. Hastalık aktivite düzeylerine göre oluşturulan gruplarda mir155 değerlerinin karşılaştırılması

		mir155					p değeri
		Ortalama	SS	Median	Min.	Max.	
BASDAI	Aktif	16,07	1,50	16,12	11,48	18,31	p>0,05
	İnaktif	16,24	1,49	16,42	13,27	18,68	0,925
ASDAS-CRP	İnaktif-Orta hastalık aktivitesi	16,31	1,09	16,13	14,88	17,64	p>0,05
	Yüksek-Çok yüksek hastalık aktivitesi	16,10	1,58	16,20	11,48	18,68	0,894
ASDAS-Sedim	İnaktif-Orta hastalık aktivitesi	16,00	1,47	15,90	13,27	17,83	p>0,05
	Yüksek-Çok yüksek hastalık aktivitesi	16,20	1,51	16,34	11,48	18,68	0,742

Hasta grubunda mir155 ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson ve Spearman's rho korelasyon testleri ile araştırıldı. Mir155 ile mSASSS skoru arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı (r değeri 0,655 ve p değeri 0,000). Mir155 ile yaş ve BASMI arasında pozitif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı (yaş için r değeri 0,424 ve p değeri 0,016; BEASMI için r değeri

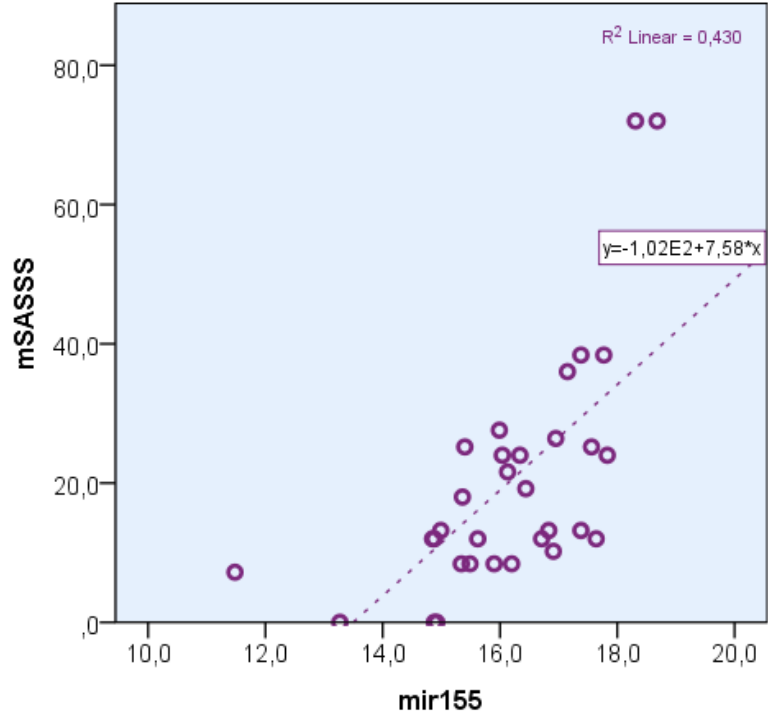
0,330 ve p değeri 0,066). Mir155 ile VAS-Yorgunluk arasında negatif yönlü zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı (r değeri -0,422 ve p değeri 0,016). Sonuçlar ve saçılım grafikleri Tablo 12-13 ve Şekil 12-15’da gösterildi.

Tablo 12. Mir155 ile diğer parametreler arasında Pearson korelasyon testi sonuçları

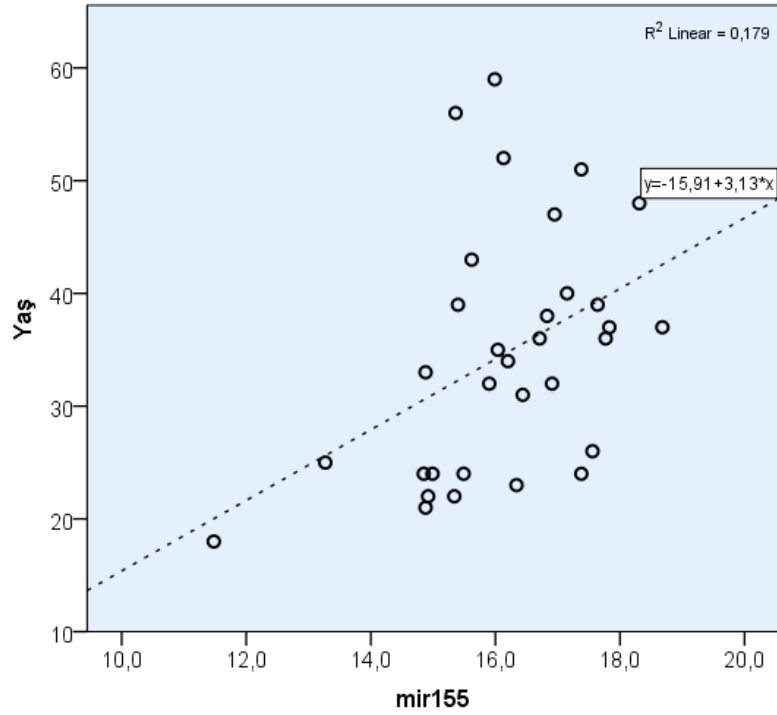
		mir155
mSASS Skoru	Pearson Correlation	,655**
	Sig. (2-tailed)	,000
Yaş	Pearson Correlation	,424*
	Sig. (2-tailed)	,016
BMI	Pearson Correlation	,335
	Sig. (2-tailed)	,060
Şikayet süresi	Pearson Correlation	,152
	Sig. (2-tailed)	,406
Tam süresi	Pearson Correlation	,136
	Sig. (2-tailed)	,459
VAS-Ağrı	Pearson Correlation	-,323
	Sig. (2-tailed)	,071
VAS-Yorgunluk	Pearson Correlation	-,422*
	Sig. (2-tailed)	,016
BASDAI	Pearson Correlation	-,139
	Sig. (2-tailed)	,449
ASDAS-CRP	Pearson Correlation	-,223
	Sig. (2-tailed)	,219
ASDAS-Sedim	Pearson Correlation	,037
	Sig. (2-tailed)	,842
BASFI	Pearson Correlation	,015
	Sig. (2-tailed)	,937
BASMI	Pearson Correlation	,330
	Sig. (2-tailed)	,066

Tablo 13. Mir155 ile diğer parametreler arasında Spearman's rho korelasyon testi sonuçları

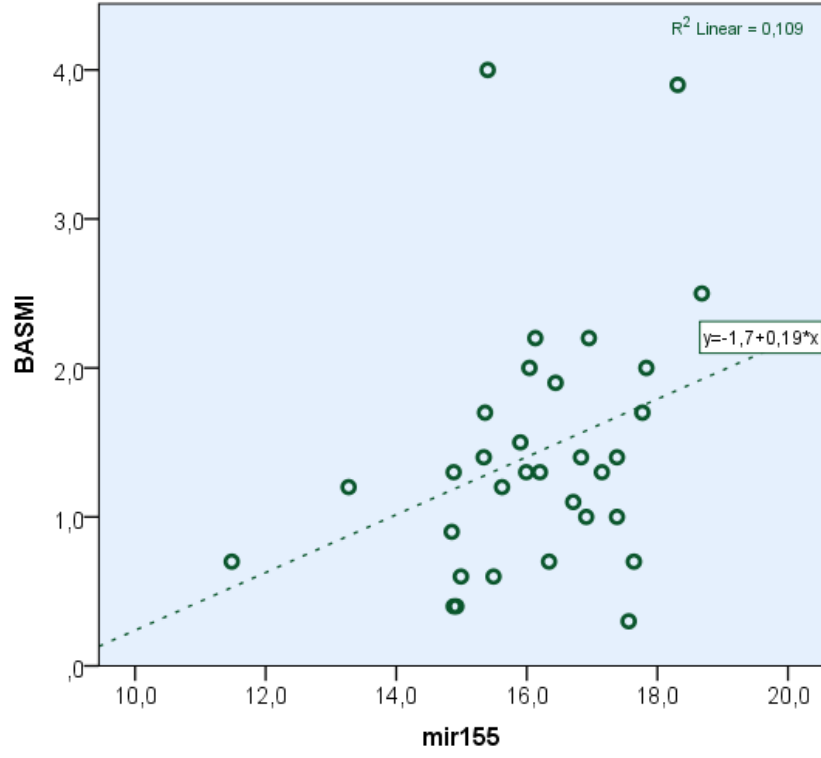
Spearman's rho	mir155
mSASS Skoru Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,690** ,000
Yaş Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,469** ,007
BMI Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,297 ,099
Şikayet süresi Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,124 ,500
Tanı süresi Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,136 ,458
VAS-Ağrı Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-,328 ,067
VAS-Yorgunluk Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-,486** ,005
BASDAI Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-,070 ,702
ASDAS-CRP Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	-,103 ,573
ASDAS-Sedim Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,087 ,635
BASFI Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,104 ,571
BASMI Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,359* ,044



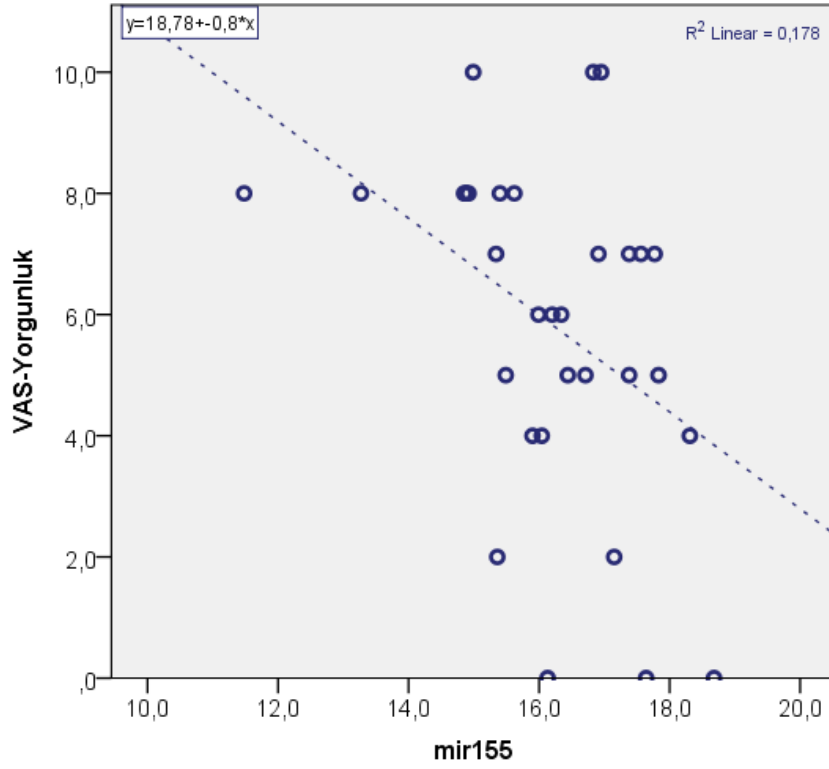
Şekil 12. Mir155 ile mSASSS saçılım grafiği



Şekil 13. Mir155 ile yaş saçılım grafiği



Şekil 14. Mir155 ile BASMI saçılım grafiği



Şekil 15. Mir155 ile VAS-Yorgunluk saçılım grafiği

Tablo 14. Kontrol Grubu yaş-mir155 korelasyonu

		mir155
Yaş	Pearson Correlation	-,221
	Sig. (2-tailed)	,240
	N	30

			mir155
Spearman's rho	Yaş	Correlation Coefficient	-,326
		Sig. (2-tailed)	,078
		N	30

Tablo 15. Tüm katılımcılar (Hasta+Kontrol) yaş-mir155 korelasyonu

		mir155
Yaş	Pearson Correlation	,028
	Sig. (2-tailed)	,829
	N	62

			mir155
Spearman's rho	Yaş	Correlation Coefficient	,069
		Sig. (2-tailed)	,595
		N	62

Tablo 14'te kontrol grubunun yaşlarının, tablo 15'te ise tüm katılımcıların tamamının miR-155 düzeyleri ile korelasyonuna bakılmıştır. Her iki sonuçta istatistiksel olarak anlamsız olarak gelmiş ve anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

AksSpA tanılı hastaların tamamı NSAİD grubu ilaçlar kullanmaktaydı. Ek hastalık ve ek ilaç kullanımı yoktu.

5. TARTIŞMA

Spondiloartropatiler, ön planda aksiyel iskeleti tutan inflamatuvar bir hastalık grubudur. Ülkemizde prevalansı %0,46 olarak saptanmıştır ve başlangıç yaşı 20-30 arasındadır^{11,14,15}. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 34,62 iken kontrol grubunda bu rakam 33,90 olarak hesaplanmıştır. İki rakam arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. Her iki grupta da kadın-erkek oranı %50 olarak çıkmıştır ve yine istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildir. Hasta grubunda cinsiyet açısından herhangi bir kriter bulunmamaktadır. Bu nedenle literatürdeki oransal farklılığın gelişmemesine neden olarak çalışma evreninin küçüklüğü gösterilebilir.

Öte yandan spondiloartropatiler aksiyel iskelet dışında pek çok eklemi tuttuğu gibi oldukça fazla ekstraartiküler manifestasyonlardan da sorumludur. Bunlar non-aksiyel kas iskelet tutulumu için kalça tutulumu, periferik eklem tutulumu, entezit ve daktilittir. Ekstraartiküler tutulumlar ise göz, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, renal ve gastrointestinal tutulumdur. Tüm bu zengin klinik tablo hasta takibini ve komplikasyon yönetimini önemli hale getirmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların hepsinin tanısı 2009 ASAS sınıflama kriterleri ile konmuştur. Dünya genelinde aksiyel SpA için tanı gecikme süresi ortalama 6.7 yıl olarak saptanmıştır¹²⁹. Bizim çalışmamızda ortalama şikayet süresi 7,03 iken ortalama tanı süresi 3,94'tür. Çalışmamızda çıkan değerler açısından toplamda 7 adet hastanın şikayetlerinin 1 yıldır şikayetlerinin olması bu değerlerin aşağı doğru yaklaşmasına neden olmuş olabilir. 2 hastamızın ise tanı ile şikayet başlangıcı arasındaki süre 15 ve 18 yıl olarak çıkmıştır. Yapılan bir meta-analizde erken tanı gecikmesinin erken yaşta şikayetlerin başlaması, ekstra-artiküler manifestasyon yokluğu ve düşük eğitim seviyesi ile korele olduğu görülmüştür¹²⁹. Tanısal gecikme hastalar için daha kötü fonksiyonel skorlara, daha fazla radyografik progresyona, yaşam kalitesinde düşüşe, kötü tedavi yanıtına, daha fazla iş göremezliğe neden olmaktadır¹²⁹. Hastalığın erken yaşlarda başlaması ve geç tanı alması iş kaybına sekonder olarak oluşan sosyoekonomik etki hem kişi hem aile hem de toplum için önemlidir. Yapılan bir çalışmada hastalar arası istihdam oranı %55 ile %89 arasında saptanmış, ücretli işte çalışanlarda ise yıllık izin günleri her bir hasta için 6 ile 46 gün arasında değiştiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada iş engeli ise 6 ile 46 gün arasında değişmektedir¹³⁰. 52.444 RA ve 8776 AS hastasını içeren bir kohortta

yapıla bir çalışmada ise Zink ve arkadaşları AS tanılı hastaların RA hastalarına göre daha yüksek oranda çalışır halde olduğu saptanmıştır. Yine Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan bir çalışmada 241 AS tanılı hastanın verimlilik hesaplamaları yapılmış; ücretli ve ücretsiz işlerin hasta başına 4227 Euro olarak bulunmuřtur¹³¹. Yine bir başka çalışmada SpA grubu hastalara hastalıklarının iş hayatlarını ne kadar etkiledikleri sorulmuş ve grubun %77'si az çok negatif etkisi olduğunu belirtmiřtir¹³². Tüm bu tablo SpA grubunun iş hayatını dolayısıyla da sosyoekonomik hayatı olumsuz etkilediği görülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubun ortalama boyu 168,19 cm ve kilosu 69,56 kg olarak saptanmıştır. Elde edilen bu değerler ile hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) 24,57 kg/m² olarak çıkmıştır. Dünya sağlık rgt beyaz ırkta, vücut kitle indeksine göre ≥ 30 kg/m²'yi obez, 25,0-29,9 kg/m²'yi fazla kilolu, 18,5–24,9 kg/m²'yi normal ve $< 18,5$ kg/m²'yi zayıf olarak tanımlamıřtır¹³³. Literatürde ankilozan spondilit tanılı hastaların VKİ'nin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıřtır¹³⁴. VKİ'nin yüksek olmasının daha yüksek hastalık aktivitesine neden olduğu ve bunun için bakılan değerlerin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu gösteren meta-analiz mevcuttur¹³⁵. Çalışmamızda hasta ortalaması normal kiloda çıkmıştır. Literatürle olan bu uyumsuzluk nedeni için hasta sayısı azlığı ve yeni tanı konan ve semptom süresi uzun olmayan hastaların sayısının fazlalığı gösterilebilir.

Çalışmamızda hasta grubuna miR-155 düzeyine bakılırken VAS-ağrı ve VAS-yorgunluk skalası sunulmuş ve buradan kendileri için uygun düzeyi seçmeleri istenmiştir. VAS-ağrı ortalaması 5,5 olarak çıkarken VAS-yorgunluk oranı 5,88 olarak gelmiştir. Bu değerlerin miR-155 düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında VAS-yorgunluk düzeyinin negatif korelasyon göstererek zayıf-orta düzeyde istatistiksel korelasyona sahip olduğu bulunmuştur. Aynı korelasyon VAS-ağrı içinde bakılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

BASDAİ, SpA grubu hastalıklar için kullanılan bir hastalık aktivite testidir. SpA grubu hastalıkların patofizyolojisinde inflamasyon temel sac ayağı olmasına rağmen hastalık aktivitesi için ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları tek başlarına spesifik değildirler. Subjektif bir skalalar bütünü olan BASDAİ bu nedenle

fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromlarında SpA'dan bağımsız olarak yüksek saptanabilmektedir¹³⁶. Yine bu sübjektif ölçümlerden dolayı daha çok fonksiyonel hasarı saptamada önemli olabileceği belirtilmiştir ¹³⁶. Çalışmamızda hasta grubunda yer alan tüm kişilere BASDAİ değerlendirme yapılmıştır. Ortalama BASDAİ değeri 4,1 olarak gelmiştir. Daha sonra 4 ve üzerindeki değerler aktif hastalık; altındaki değerler inaktif hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Aktif hastaların yüzdesi %56,3 ve inaktif hastaların yüzdesi %43,8 olarak bulunmuştur. Hastaların elde edilen değerleri ile miR-155 düzeyleri arasında korelasyona bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

ASDAS, ASAS tarafından ortaya konmuş bir hastalık aktivite değerlendirme skorudur. ASAS-CRP ve ASAS-ESH şeklinde bakılabilir. İçerisinde akut faz reaktanı bulundurması BASDAİ'de yer alan sübjektiviteyi azaltmaktadır. Hastalar ASDAS skorlarına göre inaktif ($\leq 1,3$), orta derecede HA (1,4-2), yüksek HA (2,1-3,5) ve çok yüksek HA ($>3,5$) olarak dört gruba ayrılmıştır. ASDAS-CRP için inaktif hasta sayısı 2, orta HA hasta sayısı 5, yüksek HA hasta sayısı 24 ve çok yüksek HA hasta sayısı 1 olarak gelmiştir. ASDAS-ESH için inaktif hasta sayısı 1, orta HA hasta sayısı 8, yüksek HA hasta sayısı 22 ve çok yüksek HA hasta sayısı 1 olarak gelmiştir. Elde edilen değerlerin miR-155 ile korelasyonuna bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. ASDAS düzeylerine göre ayrılan grupta hastaların daha çok yüksek hastalık aktivitesi grubunda toplandı gözle çarpmaktadır. Buna neden olarak hastaların önemli bir miktarının yeni tanı almış olması ve pandemi süresince yeterli takip altında olmayıp ilaç tedavilerine uyumsuzluk sonucu şikayetlerin artmış olmasına bağlanabilir.

BASFİ, SpA hastalarında fonksiyonel kısıtlılıkları ölçmek amacı ile oluşturulmuş bir testtir. On farklı kas grubunun günlük yaşam aktivitesi bazında sübjektif değerlendirmesine dayanır. Çalışmamızda hasta grubunda yer alan tüm hastalara BASFİ skorlaması yapılmıştır. Hasta ortalaması 2,37 olarak gelmiştir. Ölçülen değer ile miR-155 düzeyleri arasında korelasyona bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. BASFİ skorunun düşük olması hastaların şikayet süresinin ve yaşlarının düşük olması ve hasta grubunun küçüklüğüne bağlı olarak geliştiği düşünülebilir.

BASMI, SpA grubu hastalarda spinal bölge ve çeşitli eklemlerin açıklığı ölçmek amaçlı oluşturulmuş bir metrolojik skaladır. Hasta grubunda yapılan ölçümlerle elde edilen BASMI değerlerinin ortalaması 1,43 olarak gelmiştir. BASMI değerleri ile miR-155 arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve sonuçta zayıf-orta düzey pozitif korelasyon saptanmıştır. Böylece BASMI ile miR-155 arasında istatistiksel olarak zayıfta olsa anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır.

mSASSS skoru, servikal ve lomber vertebralardan X-Ray ile elde edilmiş görüntüler üzerinden yapılan yapısal spinal hasarı ölçen bir skorlama sistemidir. Çalışmamızda hasta grubunun tamamının mSASSS skorlaması yapılmıştır. Yapılan skorlama neticesinde ortalama değer 20,08 olarak gelmiştir. Hastalardan elde edilen miR-155 düzeyleri ile yine hastalardan elde edilen miR-155 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır. Literatürde miR-RNA 155'in inflamatuvar durumlarda fibrotik bağ dokuda artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹²³ Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak yeni kemik oluşumunda artış gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta gruptan 32 kişinin; sağlıklı kontrol grubundan 30 kişinin miR-155 düzeyine bakılmıştır. Ortaya konan değerler ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analizin sonucunda eğri altında kalan alan 0,54 AUC ve p değeri 0,592 olarak gelmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda miR-155'in AksSpA ile sağlıklı kontrolleri ayırt etmede başarısız olduğu saptanmıştır.

MikroRNA'lar, genellikle 22 nükleotidi uzunluğunda olup, mRNA'ları bozunmasını uyararan molekülüdür ve aynı zamanda mRNA'ların translasyonunu baskırlar ve tam anlamıyla bir transkripsiyon sonrası düzenleyici olarak çalışırlar^{7,137}.

Lai ve arkadaşları 2003 yılında AS tanılı hastalarda ve sağlıklı hastalardan oluşan bir kontrol grubunda miRNA düzeylerine bakmıştır. Çalışmada temel olarak let-7i, miR-221 ve miR-16 düzeylerine bakılmıştır. Daha sonra ise bu düzeyler ile hastalık aktivitesini değerlendirmek adına lomber omurga radyolojik skorlarına bakmışlardır. Çalışma sonucunda hem miRNA'ların hem de radyolojik skorların sağlıklı gruba göre hasta grubunda daha yüksek bulunduğu saptanmış ve durumun

istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür¹³⁸. Bizim çalışmamızda da aynı kurgu benimsenmiş fakat hasta grubu olarak aksiyel SpA grubu hastalar alınmıştır. Bu durum radyografik olarak bulguların henüz gelişmediği dönemi göstermesi açısından anlamlıdır. Üstelik bu çalışmadan farklı olarak hastalık aktivite indekslerini de değerlendirme kapsamına alarak bu değerler ile miRNA arasındaki korelasyona da bakılmıştır. Lai ve arkadaşlarının çalışma spondilartropati grubuyla miRNA ilişkisinin olabileceğini ortaya koyması üç farklı miRNA barındırması olabilir. Ayrıca Lai ve arkadaşları radyografik SpA'yı temel alan bir araştırma yapmışken bizim çalışmamız ise nonradyografik SpA'yı ön plana almaktadır.

Daha sonrasında, Li ve ark. AS tanılı hastaların periferik mononükleer hücrelerinde miR-17-5p, miR-27a, miR-29a ve miR-126-3p ekspresyonuna bakmış ve bunu sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırmıştır ve bu miRNA'ların normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır¹³⁹. Fiziopatolojik mekanizma olarak özellikle miR-29a, Dickkopf ilişkili protein 1 sentezini down regüle ederek Wnt yolağının aktivitesini artırır ve yeni kemik oluşumuna katkıda bulunur^{139,140}. Bu nedenle miR-29a'nın AS'de yeni kemik oluşumu için tanısal bir belirteç olabileceği iddia edilmiştir¹⁴¹. Bizim çalışmamızda ise benzer bir yeni kemik oluşum ilişkisini miR-155 ile nonradyografik SpA arasında göstermiş bulunmaktayız.

2018'de yapıla bir çalışmada, 81 aksSpA tanılı hasta ve 55 sağlıklı kontrolden periferik kan alınarak CD14+ monositlerde ve CD4+ T lenfositlerinde mikroRNA düzeyine bakılmıştır. Özellikle, mir146a-5p seviyelerinin, aksSpA'lı hastalarda CRP seviyeleri ve ASDAS skorlar ile ters orantılı olarak saptanması klinik açıdan değerli bilgiler sunmuştur¹⁴². ASDAS skorunun, içerisinde akut faz reaktanı barındırması iki değerlerin birlikte ters korelasyon göstermesinde etkili olmuş olabilir. Fakat mir146a-5p klinikte hastalık aktivitesini göstermede değerli olabilecek bir değer olma ihtimali yadsınmaması gereken bir durumdur. Bizim çalışmamızda ise miRNA-155 ile hastalık aktivitesi arasında bir bağlantı bulunamamıştır.

2021 yılında uzun kodlayıcı olmayan RNA MEG'ün (lncRNA- MEG3) etkinliği üzerine yapılan çalışmada MEG3'ün miR-146'nın aktivitesini

baskılabileceği ortaya konmuştur¹⁴³. lncRNA'ların 200 nükleotitten daha uzun RNA'lar oldukları ve fonksiyonel proteinlerin üretiminde yeri olmadığı bilinmektedir¹⁴⁴. Çalışmada, AS tanılı hastalarda lncRNA MEG3 sentezinin down regüle edildiği ve inflamatuvar sitokin seviyeleri ile lncRNA MEG3 arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Burdan hareketle, AS tanılı hastalarda yüksek oranda saptanan miR-146a ile etkileşime girebileceği keşfedilmiştir. Bu durumun ilerde potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmüştür¹⁴³.

Jiang ve meslektaşları tarafından yapılan çalışmada, AS tanılı hastalardan alınan örneklerde periferik mononükleer hücrelerde histon deasetilaz-3'ün (HDAC3) arttığı buna karşılık; miR-130a ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Yapılan diğer analizler sonucu HDAC3'ün miR-130a'yı kodlayan genin promotör bölgesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. HDAC3'ün olası inhibisyonunun, miR-130a sentezinin artmasına ve tersine TNF-1a sentezinin azalmasına neden olabileceğini gösterilmiştir. Bu durum, HDAC3'ün, miR-130a ekspresyonunu değiştirerek TNF-1a sentezini etkileyebileceğini ve buna bağlı olarak AS patofizyolojisinde önemli bir yer işgal edebileceğini ortaya koymuştur¹⁴⁵.

Yang ve meslektaşları, AS tanılı hastalarda ortaya sindesmotif olgusu ile iyi korelasyon gösterdiklerinin düşündükleri bir set yayınlamışlardır. Set içerisinde; miR-335-5p, miR-27a ve miR-218'i barındıran üç farklı miRNA, sigara içme öyküsü, HLA-B27 pozitifliği, yüksek serum ESR, yüksek serum CRP ve sakroiliit bulunmaktaydı. Çalışmada ortaya çıkan istatistiksel analizde eğri altında kalan alan 0.97 çıkmıştır¹²⁵. Bu da istatistiksel olarak ciddi bir korelasyon bulunduğunun göstergesidir. Çalışmada çeşitli parametrelerinin bir arada bakılması, etkinliği oldukça arttırmıştır.

Qian ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada ise qPCR bir RNAseq yaklaşımı uygulanmıştır. Çeşitli miRNA düzeylerine bakılmış ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla AS tanılı hastaların serum miR-146a ve miR-155 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁰. Yine aynı çalışmada miR-155 konsantrasyonu ile serum CRP düzeyleri, BASDAI ve mSASSS skorları arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. miR-155'in çalışma sonucuna göre AS hastaları için iyi bir takip belirteci olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Qian ve arkadaşlarından farklı olarak SpA tanılı hastalar bulunmaktaydı. Hastaların önemli bir miktarının yeni tanılı olması, hasta grubunun küçüklüğü ve pandemi nedeni ile takipsiz hastaların bulunması benzer sonuçla ulaşılamamasına neden olmuş olabilir. Biz çalışmamızda VAS-yorgunluk için negatif zayıf yönlü korelasyon, BASMI için pozitif yönlü korelasyon ve mSASS için pozitif iyi yönlü korelasyon saptadık.

Prajzlerova ve arkadaşları, aksSpA tanılı hastalarda çeşitli mikroRNA'ların radyografik yeni kemik meydana gelmesi ile ilgisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda miR-29a-3p, miR146a-5p ve miR-222-3p'nin bu ilişki doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki miRNA'ların önemli bir özelliği ise bu moleküllerin hepsinin hücre dışı matris oluşumunda görev almasıdır¹⁴⁶.

Kemik regülasyonunda çeşitli miRNA'ların katılımı olduğu gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları osteoblastların interlökin 17A (IL-17A) ile uyarıldıklarında RANKL ve miR-124 sentezini arttırdıklarını saptamıştır. Aynı zaman yine IL-17A tarafından uyarıldığında osteoblastların osteoklastlardaki mir-214 sentezini uyardıklarında aynı çalışmada saptanmıştır. Hasta grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre serum IL-17A ve miR-214 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. IL-17A ile miR-214 arasında ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki değer arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda Liu ve ekibi miR-214'ün yeni kemik oluşumunda inhibitör bir etkiye sahip olduğunu ve tanıda kullanılabilecek bir parametre olabileceğini belirtmiştir¹⁴⁷. Aynı yazarlar, sağlıklı kontrol grubu ile AS tanılı hastaların mezenkimal kök hücrelerini karşılaştırmış ve AS tanılı gruptaki mezenkimal kök hücrelerin osteoklastogenezinin inhibe edilmiş halde olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun önemli ölçüde AS tanılı hastalarda daha çok sentezlenen CXCL5 ile ilgisinin bulunduğu saptanmış aynı molekülün miR-4248 tarafından ekspresyonunun düzenlendiği görülmüştür¹⁴⁸.

Hou ve arkadaşları, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünün (IGF1R) let-7i' doğrudan hedef aldığını göstermiştir. AS'li hastaların T hücrelerinde let-7i ile IGF1R arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. IGF1R'nin inhibisyonu temel olarak

mTOR ve Akt fosforilasyonunu azaltır. Daha sonra bu fosforilasyondaki azalma Bcl-2'yi down regüle, Bax'ı up-regüle eder. Sonrasında kaspaz 3 ve PARP'ın ayrılması otofaji mekanizmalarının aktifleşmesine neden olur¹⁴⁹. Otofaji, T hücrelerini apoptozdan koruyan bir mekanizmadır ve sitoplazmik organellerin ve makromoleküllerin yıkım için lizozomlara iletilmesiyle karakterizedir¹⁵⁰. AS hastalarında yer alan otofaji süreci ön planda aşırı HLA sınıf I ağır zincirlerin uzaklaştırılmasıyla alakalıdır¹⁵¹. Xia ve arkadaşları, miR-124'ün AS tanılı hastalarda up-regüle olduğunu saptadılar. Yazarlar daha sonra yeni kemik oluşumunda rolü bulunan ve AS ile ilişkisi olduğu düşünülen bir geni antraks toksin reseptörü 2'yi (ANTXR2) miR-124'ün hedefi olarak tanımladılar¹⁵². Daha sonra yazarlar miR-124'ün fazla sentezinin ANTXR2 ekspresyonunu inhibe ettiğini saptadılar. miR-124 tarafından ANTXR2 inhibisyonun otofajiyi indüklediği sonucuna ulaştılar¹⁵³.

miRNA'ların keşfi ve romatolojik hastalıkların olası tanısında, takibinde ve tedavisinde kullanımları ile ilgili gelişmeler yaşanmaktadır. Mekanizmaların oldukça kompleks oluşu hala bilinmeyenlerin oldukça fazla olması konunun daha fazla üzerine çalışma yapılmasını gerekli kılıyor. Olası gelecekte miRNA'ların SpA grubu hastalıklar açısından aynı zamanda bir tedavi hedefi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları; örneklemin küçük olması, yeni tanıli hastaların sayısının fazla olması, pandemi dönemi olması nedeni ile pek çok hastanın takipsiz kalması olarak belirtilebilir. Güçlü yönler ise; nonradyografik AksSpA ile miRNA-155 arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koymaya amacı gütmesi, sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubuna sahip olması ve hasta grubunun klinik durumunun ayrıntılı biçimde dökümente edilmesi olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SpA; kronik, yangısal, sakatlıklara sebep olan ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen romatolojik bir hastalık grubudur. Hastalık iş gücü kaybı ve ek komorbiditeler ile sadece birey özelinde değil toplum ve kamu bütçesi yönünden de sorunlara yol açmaktadır.

Bu çalışmada nonradyografik aksiyel SpA'lı hastalarda miRNA-155 düzeyinin hastalık aktivitesi ve yeni kemik oluşumuna olan etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak nonradyografik SpA tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında miRNA-155 arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamadı. Fakat hasta grupta miRNA-155 ile VAS-yorgunluk arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon, BASMI arasında pozitif yönlü zayıf-orta korelasyon ve mSASS arasında pozitif yönlü iyi düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda miRNA-155'in AksSpA'da yeni kemik oluşumunu predikte edebilecek bir değer olarak etkinliğini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak çalışmamız miRNA-155 ile mSASS arasında bir bağlantıyı istatistiksel olarak ortaya koymuştur. Bu konuda daha çok hasta sayıları içeren çalışmaya ihtiyaç duyulacağı kesindir.

KAYNAKÇA

1. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop.* 2011;2(12):107-115. doi:10.5312/wjo.v2.i12.07
2. 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;27(4):361-368. doi:10.1002/art.1780270401
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233
4. Luong AA, Salonen DC. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2(4):288-296. doi:10.1007/s11926-000-0065-z
5. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):557-563. doi:10.1016/s1297-319x(01)00328-1
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018
7. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215-233. doi:10.1016/j.cell.2009.01.002
8. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010;56(11):1733-1741. doi:10.1373/clinchem.2010.147405
9. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18(10):997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282
10. Qian BP, Ji ML, Qiu Y, et al. Identification of Serum miR-146a and miR-155 as Novel Noninvasive Complementary Biomarkers for Ankylosing Spondylitis. *Spine.* 2016;41(9):735-742. doi:10.1097/BRS.0000000000001339
11. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10089):73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4

12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-1227. doi:10.1002/art.1780341003
13. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57(2):85-89.
14. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ.* 2006;333(7568):581-585. doi:10.1136/bmj.38954.689583.DE
15. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol.* 2018;33(2):128-136. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6480
16. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E2. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E2
17. Sims AM, Barnardo M, Herzberg I, et al. Non-B27 MHC associations of ankylosing spondylitis. *Genes Immun.* 2007;8(2):115-123. doi:10.1038/sj.gene.6364362
18. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2478-2481. doi:10.1002/art.22807
19. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E3. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E3
20. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):183-189. doi:10.1016/j.autrev.2006.11.003
21. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 2007;108(1):27-33. doi:10.1016/j.imlet.2006.10.004
22. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):571-591. doi:10.1016/j.berh.2006.03.001
23. Inman RD, Scofield RH. Etiopathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(4):360-370. doi:10.1097/00002281-199407000-00003

24. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i44-50. doi:10.1136/ard.2010.140574
25. Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(5):383-389. doi:10.1007/s11926-007-0061-7
26. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):392-397. doi:10.1097/BOR.0b013e328303204b
27. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):399-405. doi:10.1038/nrrheum.2010.79
28. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018-1019. doi:10.1038/nm.2854
29. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, 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;68(6):784-788. doi:10.1136/ard.2008.101501
30. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-578. doi:10.1002/art.21619
31. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-2614.
32. Currence S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983;26(2):186-190. doi:10.1002/art.1780260210
33. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroengineering Rehabil.* 2012;9:63. doi:10.1186/1743-0003-9-63
34. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatol Oxf Engl.* 2010;49(1):73-81. doi:10.1093/rheumatology/kep174

35. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, 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;51(2):154-159. doi:10.1002/art.20233
36. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:196. doi:10.1186/s13075-016-1093-z
37. 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
38. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res.* 2016;8(6):427-430. doi:10.14740/jocmr2488w
39. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-554. doi:10.1016/j.ccm.2010.05.002
40. van der Linden SM, Baeten D, Maksymowych WP. 75 - Ankylosing Spondylitis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth Edition)*. W.B. Saunders; 2013:1202-1220.e5. doi:10.1016/B978-1-4377-1738-9.00075-X
41. Bijlsma JWJ, Hachulla E, European League against Rheumatism. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. BMJ; 2015.
42. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 2008;1(5):364-371. doi:10.1038/mi.2008.24
43. JH: Diagnostic criteria for population studies. - Google Scholar. Accessed March 14, 2022. https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=3&publication_year=1962&pages=291-292&author=J.+H.+Kellgren&title=Diagnostic+criteria+for+population+studies
44. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral

- spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31. doi:10.1136/ard.2010.133645
45. ACR Appropriateness Criteria® Inflammatory Back Pain: Known or Suspected Axial Spondyloarthritis: 2021 Update - PubMed. Accessed March 15, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794593/>
 46. Bennett PH, Wood PHN, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases (U.S.) EMF, eds. *Population Studies of the Rheumatic Diseases; Proceedings of the Third International Symposium, New York, June 5th-10th, 1966*. Excerpta Medica Foundation; 1968.
 47. Hermann KGA, Althoff CE, Schneider U, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2005;25(3):559-569; discussion 569-570. doi:10.1148/rg.253045117
 48. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58(3):388-400. doi:10.1093/rheumatology/key128
 49. Hermann KGA, Baraliakos X, van der Heijde DMFM, 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;71(8):1278-1288. doi:10.1136/ard.2011.150680
 50. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, 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;68(10):1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767
 51. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
 52. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of

- Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(10):1599-1613. doi:10.1002/art.41042
53. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2014;34(7):887-902. doi:10.1007/s00296-014-2965-7
 54. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):275. doi:10.1186/s13075-016-1180-1
 55. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1753-1758. doi:10.2147/DDDT.S164562
 56. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1805-1812.
 57. Levinson RD, Rosenbaum JT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis of acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(2):69-71. doi:10.3109/09273941003768224
 58. Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):794-800. doi:10.1007/s10067-005-0132-y
 59. Liew: Nonsteroidal antiinflammatory drug use and... - Google Scholar. Accessed March 15, 2022. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Nonsteroidal%20antiinflammatory%20drug%20use%20and%20association%20with%20incident%20hypertension%20in%20ankylosing%20spondylitis&journal=Arthritis%20Care%20Res.&volume=72&pages=1645-1652&publication_year=2020&author=Liew%20CJW
 60. Danve: Comorbidities in spondyloarthritis - Google Scholar. Accessed March 15, 2022.

https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Comorbidities%20in%20spondyloarthritis&journal=Curr.%20Treat.%20Options%20Rheumatol.&volume=3&pages=63-74&publication_year=2017&author=Danve%2CA&author=Raychaudhuri%2CSP

61. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(2):151-166. doi:10.1002/acr.22708
62. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230-3236. doi:10.1002/art.11325
63. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-591. doi:10.1002/art.20852
64. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-2146. doi:10.1002/art.21913
65. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-3412. doi:10.1002/art.23969
66. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231

67. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD005468. doi:10.1002/14651858.CD005468.pub2
68. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):973-981. doi:10.1136/ard.2010.147744
69. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000017. doi:10.1136/rmdopen-2014-000017
70. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1418-1426. doi:10.3899/jrheum.141278
71. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-2548. doi:10.1056/NEJMoa1505066
72. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):447-462. doi:10.1007/s40744-018-0123-5
73. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):285. doi:10.1186/s13075-017-1490-y
74. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10163):2441-2451. doi:10.1016/S0140-6736(18)31946-9

75. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, 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 Lond Engl.* 2019;394(10214):2108-2117. doi:10.1016/S0140-6736(19)32534-6
76. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1004-1013. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219601
77. Research C for DE and. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. *FDA.* Published online January 14, 2022. Accessed March 16, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
78. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843-854. doi:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
79. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993;75(5):855-862. doi:10.1016/0092-8674(93)90530-4
80. Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature.* 2000;408(6808):86-89. doi:10.1038/35040556
81. Davis-Dusenbery BN, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis. *J Biochem (Tokyo).* 2010;148(4):381-392. doi:10.1093/jb/mvq096
82. Li SC, Chan WC, Hu LY, Lai CH, Hsu CN, Lin W chang. Identification of homologous microRNAs in 56 animal genomes. *Genomics.* 2010;96(1):1-9. doi:10.1016/j.ygeno.2010.03.009
83. Friedländer MR, Lizano E, Houben AJ, et al. Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs. *Genome Biol.* 2014;15(4):R57. doi:10.1186/gb-2014-15-4-r57

84. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol.* 2018;9. Accessed March 16, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00402>
85. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(8):509-524. doi:10.1038/nrm3838
86. Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell.* 2016;64(2):320-333. doi:10.1016/j.molcel.2016.09.004
87. Vasudevan S. Posttranscriptional Upregulation by MicroRNAs. *WIREs RNA.* 2012;3(3):311-330. doi:10.1002/wrna.121
88. de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol.* 2017;35(9):872-878. doi:10.1038/nbt.3947
89. Processing of intronic microRNAs. *EMBO J.* 2007;26(3):775-783. doi:10.1038/sj.emboj.7601512
90. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature.* 2004;432(7014):231-235. doi:10.1038/nature03049
91. Yoda M, Kawamata T, Paroo Z, et al. ATP-dependent human RISC assembly pathways. *Nat Struct Mol Biol.* 2010;17(1):17-23. doi:10.1038/nsmb.1733
92. Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet.* 2011;12(2):99-110. doi:10.1038/nrg2936
93. Ipsaro JJ, Joshua-Tor L. From guide to target: molecular insights into eukaryotic RNA-interference machinery. *Nat Struct Mol Biol.* 2015;22(1):20-28. doi:10.1038/nsmb.2931
94. Kawamata T, Tomari Y. Making RISC. *Trends Biochem Sci.* 2010;35(7):368-376. doi:10.1016/j.tibs.2010.03.009
95. Jo MH, Shin S, Jung SR, Kim E, Song JJ, Hohng S. Human Argonaute 2 Has Diverse Reaction Pathways on Target RNAs. *Mol Cell.* 2015;59(1):117-124. doi:10.1016/j.molcel.2015.04.027

96. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs.’ *Nature*. 2005;438(7068):685-689. doi:10.1038/nature04303
97. Ameres SL, Horwich MD, Hung JH, et al. Target RNA–Directed Trimming and Tailing of Small Silencing RNAs. *Science*. 2010;328(5985):1534-1539. doi:10.1126/science.1187058
98. Nishi K, Nishi A, Nagasawa T, Ui-Tei K. Human TNRC6A is an Argonaute-navigator protein for microRNA-mediated gene silencing in the nucleus. *RNA*. 2013;19(1):17-35. doi:10.1261/rna.034769.112
99. Benhamed M, Herbig U, Ye T, Dejean A, Bischof O. Senescence is an endogenous trigger for microRNA-directed transcriptional gene silencing in human cells. *Nat Cell Biol*. 2012;14(3):266-275. doi:10.1038/ncb2443
100. Pitchiaya S, Heinicke LA, Park JI, Cameron EL, Walter NG. Resolving Subcellular miRNA Trafficking and Turnover at Single-Molecule Resolution. *Cell Rep*. 2017;19(3):630-642. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.075
101. Cernilogar FM, Onorati MC, Kothe GO, et al. Chromatin-associated RNA interference components contribute to transcriptional regulation in Drosophila. *Nature*. 2011;480(7377):391-395. doi:10.1038/nature10492
102. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18(10):997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282
103. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(12):5003-5008. doi:10.1073/pnas.1019055108
104. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(30):10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105
105. Iftikhar H, Carney GE. Evidence and potential in vivo functions for biofluid miRNAs: From expression profiling to functional testing. *BioEssays*. 2016;38(4):367-378. doi:10.1002/bies.201500130
106. Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The Majority of MicroRNAs Detectable in Serum and Saliva Is Concentrated in Exosomes. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e30679. doi:10.1371/journal.pone.0030679

107. Turchinovich A, Weiz L, Langheinze A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(16):7223-7233. doi:10.1093/nar/gkr254
108. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory Mechanisms and Intercellular Transfer of MicroRNAs in Living Cells * ♦. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17442-17452. doi:10.1074/jbc.M110.107821
109. Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol.* 2017;47(5):765-779. doi:10.1002/eji.201646875
110. Schmittgen TD. Regulation of microRNA processing in development, differentiation and cancer. *J Cell Mol Med.* 2008;12(5b):1811-1819. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00483.x
111. Cui J, Zhou B, Ross S, Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and Human Health. *Adv Nutr Int Rev J.* 2017;8:105-112. doi:10.3945/an.116.013839
112. Canzano F, Paganelli A, Paganelli PV & R. The role of miRNAs in autoimmune inflammatory diseases. *Int J Clin Rheumatol.* 2018;13(6):360. doi:10.4172/1758-4272.1000211
113. Luo X, Ranade K, Talker R, Jallal B, Shen N, Yao Y. microRNA-mediated regulation of innate immune response in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):210. doi:10.1186/ar4194
114. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(33):12481-12486. doi:10.1073/pnas.0605298103
115. Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD. MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function. *Nat Immunol.* 2008;9(8):839-845. doi:10.1038/ni.f.209
116. Danger R, Braza F, Giral M, Soullillou JP, Brouard S. MicroRNAs, Major Players in B Cells Homeostasis and Function. *Front Immunol.* 2014;5:98. doi:10.3389/fimmu.2014.00098
117. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic

- cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(8):2735-2740. doi:10.1073/pnas.0811073106
118. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R101. doi:10.1186/ar2493
 119. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1001-1009. doi:10.1002/art.23386
 120. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of MicroRNA-146 in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissue. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1284-1292. doi:10.1002/art.23429
 121. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, et al. Identification of Unique MicroRNA Signature Associated with Lupus Nephritis. *PLOS ONE*. 2010;5(5):e10344. doi:10.1371/journal.pone.0010344
 122. Wang G, Tam LS, Kwan BCH, et al. Expression of miR-146a and miR-155 in the urinary sediment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):435-440. doi:10.1007/s10067-011-1857-4
 123. Saferding V, Puchner A, Goncalves-Alves E, et al. MicroRNA-146a governs fibroblast activation and joint pathology in arthritis. *J Autoimmun*. 2017;82:74-84. doi:10.1016/j.jaut.2017.05.006
 124. Motta F, Pederzani A, Carena MC, et al. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):59. doi:10.1007/s11926-021-01027-5
 125. Yang W, Yan X, Xia Q, et al. Predisposition of six well-characterized microRNAs to syndesmophytes among Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):173-180. doi:10.1080/14397595.2018.1453277
 126. Roussou E, Sultana S. The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptoms experienced by patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):869-874. doi:10.1007/s10067-010-1411-9

127. Bobek D, Zagar I, Kovač-Durmiš K, Perić P, Ćurković B, Babić-Naglić Đ. [Scoring of disease activity using BASDAI and ASDAS method in ankylosing spondylitis]. *Reumatizam*. 2012;59(1):5-10.
128. Creemers MCW, Franssen MJ a. M, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):127-129. doi:10.1136/ard.2004.020503
129. Zhao SS, Pittam B, Harrison NL, Ahmed AE, Goodson NJ, Hughes DM. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60(4):1620-1628. doi:10.1093/rheumatology/keaa807
130. Boonen A, de Vet H, van der Heijde D, van der Linden S. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis. A systematic literature review. *J Rheumatol*. 2001;28(5):1056-1062.
131. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):223-231. doi:10.1002/1529-0131(200201)46:1<223::AID-ART498>3.0.CO;2-#
132. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):512-523. doi:10.1016/j.berh.2015.04.002
133. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2985-3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004
134. Durcan L, Wilson F, Conway R, Cunnane G, O'Shea FD. Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2310-2314. doi:10.3899/jrheum.120595
135. Liew JW, Huang IJ, Loudon DN, Singh N, Gensler LS. Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001225. doi:10.1136/rmdopen-2020-001225
136. Heikkilä S, Ronni S, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Functional impairment in spondyloarthropathy and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1415-1419.

137. Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8. Accessed April 3, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2020.00409>
138. Lai NS, Yu HC, Chen HC, Yu CL, Huang HB, Lu MC. Aberrant expression of microRNAs in T cells from patients with ankylosing spondylitis contributes to the immunopathogenesis. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):47-57. doi:10.1111/cei.12089
139. Huang J, Song G, Yin Z, Luo X, Ye Z. Elevated miR-29a expression is not correlated with disease activity index in PBMCs of patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(2):331-334. doi:10.3109/14397595.2013.854077
140. Kapinas K, Kessler C, Ricks T, Gronowicz G, Delany AM. miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25221-25231. doi:10.1074/jbc.M110.116137
141. Li X, Lv Q, Tu L, et al. Aberrant expression of microRNAs in peripheral blood mononuclear cells as candidate biomarkers in patients with axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(7):1188-1195. doi:10.1111/1756-185X.13563
142. Fogel O, Bugge Tinggaard A, Fagny M, et al. Deregulation of microRNA expression in monocytes and CD4+ T lymphocytes from patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):51. doi:10.1186/s13075-019-1829-7
143. Li Y, Zhang S, Zhang C, Wang M. LncRNA MEG3 inhibits the inflammatory response of ankylosing spondylitis by targeting miR-146a. *Mol Cell Biochem.* 2020;466(1-2):17-24. doi:10.1007/s11010-019-03681-x
144. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):96-118. doi:10.1038/s41580-020-00315-9
145. Jiang Y, Wang L. Role of histone deacetylase 3 in ankylosing spondylitis via negative feedback loop with microRNA-130a and enhancement of tumor necrosis factor-1 α expression in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(1):35-40. doi:10.3892/mmr.2015.4494

146. Prajzlerová K, Grobelná K, Hušáková M, et al. Association between circulating miRNAs and spinal involvement in patients with axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185323. doi:10.1371/journal.pone.0185323
147. Liu Z, Huang F, Luo G, et al. miR-214 stimulated by IL-17A regulates bone loss in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(5):1159-1169. doi:10.1093/rheumatology/kez594
148. Liu W, Wang P, Xie Z, et al. Abnormal inhibition of osteoclastogenesis by mesenchymal stem cells through the miR-4284/CXCL5 axis in ankylosing spondylitis. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):188. doi:10.1038/s41419-019-1448-x
149. Hou C, Zhu M, Sun M, Lin Y. MicroRNA let-7i induced autophagy to protect T cell from apoptosis by targeting IGF1R. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;453(4):728-734. doi:10.1016/j.bbrc.2014.10.002
150. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011;469(7330):323-335. doi:10.1038/nature09782
151. Navid F, Layh-Schmitt G, Sikora KA, Coughnoux A, Colbert RA. The Role of Autophagy in the Degradation of Misfolded HLA-B27 Heavy Chains. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018;70(5):746-755. doi:10.1002/art.40414
152. Karaderi T, Keidel SM, Pointon JJ, et al. Ankylosing spondylitis is associated with the anthrax toxin receptor 2 gene (ANTXR2). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2054-2058. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205643
153. Xia Y, Chen K, Zhang MH, et al. MicroRNA-124 involves in ankylosing spondylitis by targeting ANTXR2. *Mod Rheumatol*. 2015;25(5):784-789. doi:10.3109/14397595.2015.1023887