



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA
GROWTH ARREST SPECIFIC PROTEIN 6 VE SOLUBL
TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ SAXL SEVİYESİ,
HASTALIK AKTİVİTESİ VE ANTİ TNF
KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra URUK

KAYSERİ-2017



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA
GROWTH ARREST SPECIFIC PROTEIN 6 VE SOLUBL
TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ SAXL SEVİYESİ,
HASTALIK AKTİVİTESİ VE ANTİ TNF
KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra URUK

**Danışman
Prof. Dr. Hüseyin DEMİR**

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu tez çalışmasının hazırlanma sürecinde her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarında yardım eden, ilgi, hoşgörü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince hekimlik ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım, hemen her konuda yol gösterici olan, desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a teşekkür ederim.

Güler yüzü ve hoşgörüsüyle yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaştıran hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a teşekkür ederim.

Tıp fakültesi öğrenciliğim ve iç hastalıkları rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi hocam Sayın Doç. Dr. Soner ŞENEL'e teşekkür ederim.

Bu tezin laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Gülden BAŞKOL'a, istatistiksel değerlendirmelerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan, destek, emek ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Dr. Büşra URUK
Temmuz 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Aksiyel spondiloartrit.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Etiyoloji ve patogeneze.....	9
2.1.4.1. İnflamasyon.....	10
2.1.4.2. İnflamasyon ve yeni kemik oluşumu	11
2.1.5. Klinik bulgular	13
2.1.5.1. Kas iskelet sistemi bulguları	13
2.1.5.2. Eklem dışı tutulum	16
2.1.6. Fizik muayene bulguları.....	17
2.1.7. Laboratuvar bulguları.....	19
2.1.8. Görüntüleme.....	19
2.1.8.1. Konvansiyonel radyografiler.....	20
2.1.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme	21
2.1.8.3. Bilgisayarlı tomografi	22
2.1.8.4. Ultrasonografi	23
2.1.8.5. Sintigrafi.....	23
2.1.9. Sınıflama kriterleri	23

2.1.10. Tanı	24
2.1.11. Değerlendirme.....	25
2.1.12. Tedavi.....	27
2.1.12.1. Farmakolojik olmayan tedaviler	29
2.1.12.2. Farmakolojik tedaviler	30
2.1.12.2.1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar	30
2.1.12.2.2. Analjezikler	31
2.1.12.2.3. Glukokortikoidler	31
2.1.12.2.4. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease-modifying antirheumatic drugs [DMARD])	31
2.1.12.2.5. Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri	32
2.1.12.2.6. Diğer biyolojik ajanlar	34
2.1.12.3. Cerrahi.....	35
2.2. Growth arrest-specific protein 6 (GAS6).....	35
2.3. Axl reseptör tirozin kinaz.....	37
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta seçimi	41
3.2. Değerlendirme.....	42
3.2.1. Ağrının değerlendirilmesi	42
3.2.2. Hastanın global değerlendirmesi.....	42
3.2.3. Kullanılan ilaçlar	42
3.2.4. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi.....	42
3.2.5. Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi.....	43
3.2.6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	45
3.3. Laboratuvar değerlendirme	46
3.4. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	83

KAYNAKLAR	85
EKLER.....	109
EK 1. SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi ölçeği.....	109
TEZ ONAY SAYFASI.....	113



KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji/American College of Rheumatology
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti nükleer antikor
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği/Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru/Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi/Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AST	: Aspartat aminotransferaz
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
bDMARD	: Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç/Biological disease-modifying antirheumatic drug
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
CYP2D6	: Sitokrom P450 2D6
DAS	: Hastalık aktivite skoru/Disease activity score
DFI	: Dougados Fonksiyonel İndeksi/Dougados Functional Index
Dkk-1	: Dickkopf-1

DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç/Disease-modifying antirheumatic drug
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSS	: Dekstran sodyum sülfat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü/Epidermal growth factor
EMA	: Avrupa İlaç Kurumu/European Medicines Agency
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ERK	: Emosyonel rol kısıtlaması
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu/European Spondylarthropathy Study Group
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği/European League Against Rheumatism
FABERE	: Fleksiyon-abdüksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon
FADIR	: Fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon
FN	: Fibronektin
FRK	: Fiziksel rol kısıtlaması
Gas6	: Büyüme durdurucu spesifik protein 6/Growth arrest-specific protein 6
Gla	: Gama karboksiglutamik asit
GWAS	: Genome-wide association studies
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni/Human Leukocyte Antigen
IFN	: İnterferon
IFNAR	: İnterferon- α/β reseptörü
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IQR	: Çeyrekler açıklığı/Interquartile range
İBA	: İnflamatuvar bel ağrısı

İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JAK	: Janus kinaz
KIR3DL2	: Killer-cell immunoglobulin-like receptors
LG	: Laminin G
LPS	: Lipopolisakkarit
Maks	: Maksimum
MAP	: Mitogen-activated protein
MHC	: Major histocompatibility complex
Min	: Minimum
mNY	: Modifiye New York
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mSASSS	: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
MTX	: Metotreksat
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Natural killer
nr-aksSpA	: Non-radyografik aksiyel spondiloartrit
NRS	: Nümerik değerlendirme skalası/Numerical rating scale
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
PASI	: Psöriazis alan şiddet indeksi/Psoriasis area severity index
PsA	: Psöriatik artrit
RA	: Romatoid artrit
RANK	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B
ReA	: Reaktif artrit
RF	: Romatoid faktör
RTK	: Reseptör tirozin kinaz
SAA	: Serum amiloid A
SF-36	: Kısa Form-36/Short Form-36
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin/Sex hormone binding globulin
SİE	: Sakroiliak eklem

SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SLEDAI	: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi/Systemic lupus erythematosus disease activity index
SOCS	: Sitokin sinyal supresörü/Suppressor of cytokine signalling
SpA	: Spondiloartrit/Spondiloartropati
SPARTAN	: Spondyloarthritis Research and Treatment Network
SSZ	: Sülfasalazin
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
STIR	: Short tau inversion recovery
TAM	: Tyro3, Axl, Mer
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
Th	: T helper
TLR	: Toll-like reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRASD	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
Twist1	: Transcription factor twist homolog 1
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Wnt	: Wingless

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Modifiye New York kriterleri	6
Tablo 2.	İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri	15
Tablo 3.	ASAS/EULAR aksiyel spondiloartrit tedavi önerileri	28
Tablo 4.	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirilmesi	44
Tablo 5.	BASMI hesaplama cetveli (3 kategorili sistem)	45
Tablo 6.	SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi boyutları.....	46
Tablo 7.	Tüm hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	48
Tablo 8.	Tüm hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları	49
Tablo 9.	Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri	50
Tablo 10.	Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları.....	50
Tablo 11.	Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ilaç kullanım durumları.....	51
Tablo 12.	Aktif ve inaktif gruptaki hastaların anti-TNF kullanım durumları	51
Tablo 13.	Aktif ve inaktif gruptaki hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları	52
Tablo 14.	Aktif ve inaktif gruptaki hastaların klinik özellikleri.....	53
Tablo 15.	Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri	54
Tablo 16.	Tüm hastalar ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri	55
Tablo 17.	Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri	56
Tablo 18.	Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri	56
Tablo 19.	Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları	57

Tablo 20. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan grubun periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları	57
Tablo 21. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların klinik özellikleri	58
Tablo 22. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri	59
Tablo 23. Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri	60
Tablo 24. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri	61
Tablo 25. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları	61
Tablo 26. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları	62
Tablo 27. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların klinik özellikleri	63
Tablo 28. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri	64
Tablo 29. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri	65
Tablo 30. Aktif grup, inaktif grup, anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve tüm hastalarda serum Gas6 ve sAx1 düzeyinin çeşitli parametreler ile korelasyonu	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Spondiloartrit spektrumu.....	4
Şekil 2.	Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) aksiyel SpA sınıflama kriterleri.....	7
Şekil 3.	Berlin algoritmasının ASAS modifikasyonu.	26
Şekil 4.	Ankilozan spondilit tedavi önerileri.	29
Şekil 5.	Gas6'nın yapısı.....	36
Şekil 6.	TAM reseptör yapısı.....	38
Şekil 7.	Sadeleştirilmiş TAM reseptör inflamasyon ve fagositoz sinyalizasyon yolakları.....	39

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA GROWTH ARREST
SPECIFIC PROTEIN 6 VE SOLUBL TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ SAXL
SEVİYESİ, HASTALIK AKTİVİTESİ VE ANTI TNF KULLANIMI İLE
İLİŞKİSİ**

ÖZET

Amaç: Aksiyel spondiloartrit (SpA) ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının SpA patofizyolojisinde yer aldığı güçlü bir şekilde belirtilmiştir, fakat hastalığın patogenetik mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. TNF (tümör nekroz faktör) aksı aksiyel SpA'daki anahtar inflamatuvar yollardan biridir. Anti-TNF tedavisinin klinik semptomlarda ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6), TAM (Tyro3, Axl, Mer) reseptör tirozin kinaz ailesini aktive eden K vitamini bağımlı bir proteindir. Gas6 ve tirozin kinaz reseptörü Axl apoptozis ve doğal bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle aksiyel spondiloartritli hastalarda serum Gas6 ve soluble tirozin kinaz reseptörü sAxl seviyelerini ve hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanımı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 89 aksiyel spondiloartritli hasta ve 39 sağlıklı kontrol alındı. Aksiyel SpA'lı 45 hasta aktif hastalığa sahipti ve 50 hasta anti-TNF tedavisi almaktaydı. Serum Gas6 ve sAxl düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Hastalık aktivitesi Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile değerlendirildi. Hastalarda ayrıca Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), CRP düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) parametreleri de değerlendirildi.

Bulgular: Aksiyel SpA'lı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum Gas6 düzeyleri benzerdi. Aksiyel SpA'lı hastalarda serum sAxl düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü. Gas6 ve sAxl düzeyleri BASDAI, ASDAS-CRP, ESH ve CRP ile korelasyon göstermedi. Hastalar hastalık aktivitesi ya da anti-TNF kullanımına göre gruplara ayrıldığında, serum Gas6 ve sAxl düzeyleri alt gruplar arasında benzer bulundu.

Sonuç: Bu alışma aksiyel SpA’lı hastalarda serum sAxl düzeylerinin anlamlı olarak değiştiğini göstermiştir. Bulgularımız Gas6/Axl sisteminin hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Aksiyel spondiloartrit, anti-TNF, Axl, hastalık aktivitesi, growth arrest-specific protein 6 (Gas6).



**LEVELS OF GROWTH ARREST SPECIFIC PROTEIN 6 AND SOLUBLE
TYROSINE KINASE RECEPTOR SAXL IN PATIENTS WITH AXIAL
SPONDYLOARTHRITIS, RELATION TO DISEASE ACTIVITY AND ANTI
TNF USE**

ABSTRACT

Aim: Axial spondyloarthritis (SpA) is a chronic inflammatory disease that mainly affects the axial skeleton. Innate immune mechanisms are strongly implied in the pathophysiology of SpA, but the pathogenetic mechanisms of the disease has not yet been clarified. TNF axis is one of the key inflammatory pathways in axial SpA. It has been shown that anti-TNF (tumor necrosis factor) therapy leads to improvement in clinical symptoms and C-reactive protein (CRP) levels. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) is a vitamin K-dependent protein that activates the TAM (Tyro3, Axl, Mer) family of receptor tyrosine kinases. Gas6 and its tyrosine kinase receptor Axl play an important role in apoptosis and regulation of innate immune response. Therefore we aimed to investigate serum Gas6 and its soluble tyrosine kinase receptor sAxl levels and their relation to disease activity and anti-TNF use in patients with axial spondyloarthritis.

Materials and Methods: Eighty nine patients with axial spondyloarthritis and 39 healthy controls were included in this study. 45 patients with axial SpA had active disease and 50 patients were receiving anti-TNF therapy. Serum levels of Gas6 and sAxl were measured by ELISA. Disease activity was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). The following parameters were also evaluated in patients; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), CRP levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Results: Serum Gas6 levels were similar in the patients with axial SpA and healthy controls. Serum sAxl levels were significantly decreased in the axial SpA patients compared to those of the healthy controls. Levels of Gas6 and sAxl didn't correlated with BASDAI, ASDAS-CRP, ESR and CRP. When patients were grouped according to the disease activity or anti-TNF use, serum Gas6 and sAxl levels were similar between the subgroups.

Conclusion: This study showed that the serum levels of sAxl were significantly altered in patients with axial SpA. Our results suggest that Gas6/Axl system may be involved in the disease pathogenesis.

Key words: Anti-TNF, axial spondyloarthritis, Axl, disease activity, growth arrest-specific protein 6 (Gas6).



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartritler (SpA) ortak klinik ve genetik özellikleri paylaşan heterojen bir grup inflamatuvar hastalıktır. Bu grubun özellikleri inflamatuvar bel ağrısına (İBA) yol açan sakroiliit veya spondilit gibi aksiyel iskelet tutulumunu, entezit, asimetrik periferik oligoartrit gibi periferik semtomları ve üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eklem dışı bulguları kapsamaktadır (1).

Spondiloartritler ağırlıklı olarak etkilenen bölgelere göre sınıflandırılabilir. Buna göre sakroiliak eklemler ve/veya omurgadaki inflamasyonun baskın olduğu “aksiyel ağırlıklı SpA” ve periferik artrit, daktilit, entezit gibi belirti ve bulguların ön planda olduğu “periferik ağırlıklı SpA” olarak sınıflandırılmaktadır. Aksiyel SpA terimi, hem sakroiliak eklemlerde yapısal hasarın henüz görülmediği hastalığın erken inflamatuvar dönemini (non-radyografik hastalık) hem de direkt grafilerde erozyon, skleroz gibi yapısal hasarın izlendiği daha ileri dönemini (radyografik hastalık ya da ankilozan spondilit) kapsamaktadır (2, 3).

Spondiloartropatiler genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle oluşan multifaktöriyel hastalıklardır. İnflamasyonun hücresel ve moleküler mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. “Human leukocyte antigen-B27” (HLA-B27)’nin hastalığa yatkınlıkta direkt bir rolü olduğu bilinmesine rağmen, altta yatan moleküler temel hala bilinmemektedir (4, 5). Doğal ve edinilmiş immün yanıt hastalık patogenezinde birlikte rol almaktadır (6). Aksiyel SpA patogenezindeki anahtar inflamatuvar yollardan biri TNF (tümör nekroz faktör) aksıdır. Hastaların sakroiliak eklemlerinden alınan biyopsilerde tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ekspresyonunun

arttığı gösterilmiştir (7). TNF blokajının tedavide önemli klinik etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (8). Bununla birlikte bu yolağın hastalığıdaki fonksiyonları ile ilgili bilgi kısıtlıdır.

Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) kapiller endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve kemik iliği hücreleri gibi birçok dokuda eksprese edilen K vitamini bağımlı bir proteindir. Gas6 Tyro3, Axl ve Mer (TAM) tirozin kinaz reseptörü ailesinin ortak ligandıdır. TAM reseptörlerinden Axl için en yüksek afiniteye sahiptir (9). Axl epitelyal, mezenkimal ve hematopoetik kökenli pek çok organ ve hücrede yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir fakat lenfosit ve granüositlerde bulunmamaktadır (10).

Gas6/TAM sistemi hücre sağkalımı, proliferasyon, adezyon, migrasyon, homeostazis ve inflamatuvar sitokin salınımında rol almaktadır. İnflamasyon, koagülopati, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli patolojilerde Gas6/TAM komponentlerinin aktivite/ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır (11, 12). Gas6 apoptotik hücrelerin makrofaj ve dendritik hücrelerce temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır (13). Gas6/TAM sinyalizasyonu ve sonucunda meydana gelen dendritik hücre ve makrofajlardaki inflamatuvar yanıtların intrinsek inhibisyonu Gas6'nın doğal bağışıklık ve inflamasyon süreçlerinin kontrolünde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (14).

Bu kesitsel çalışmada aksiyel SpA'lı hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum Gas6 ve sAxl düzeylerini değerlendirmeyi ve aksiyel SpA'lı hastalarda serum Gas6 ve sAxl düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aksiyel spondiloartrit

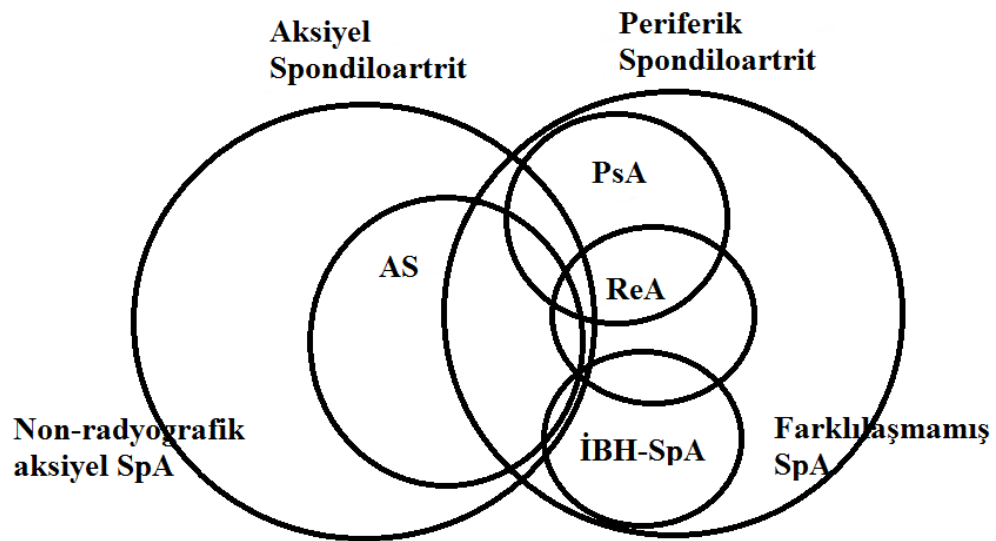
Spondiloartrit ya da spondiloartropatiler (SpA) ortak klinik ve genetik özellikleri paylaşan heterojen bir grup inflamatuvar hastalıktır. Bu grubun özellikleri inflamatuvar bel ağrısına (İBA) yol açan sakroiliit veya spondilit gibi aksiyel iskelet tutulumunu, entezit (tendon ve ligamanların kemiğe yapışma bölgelerinde inflamasyon), asimetrik periferik oligoartrit gibi periferik semtoları ve üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eklem dışı bulguları kapsamaktadır (1). Spondiloartritler “human leukocyte antigen-B27” (HLA-B27) ile kuvvetli ilişki göstermektedir (4).

Spondiloartrit terimi altında; ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), juvenil başlangıçlı SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış (undiferansiye) spondiloartritler yer almaktadır (15). SpA’lar ağırlıklı olarak etkilenen bölgelere göre de sınıflandırılabilmektedir. Buna göre sakroiliak eklemler ve/veya omurgadaki inflamasyonun baskın olduğu “aksiyel ağırlıklı SpA” ve periferik artrit, daktilit, entezit gibi belirti ve bulguların ön planda olduğu “periferik ağırlıklı SpA” olarak sınıflandırılmaktadır.

Ankilozan spondilit SpA grubu hastalıkların prototipidir. Hastalık sıklıkla yaşamın 2 veya 3. dekadında başlamakta, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2-3 kat daha sık görülmektedir. İlk semptom tipik olarak sinsi başlangıçlı, genellikle kalça ve/veya bel bölgesinde hissedilen künt bir ağrıdır. Ağrıya birkaç saat süren sabah tutukluğu eşlik eder. Özellikle alt ekstremiteleri etkileyen asimetrik artrit, entezit, akut anterior üveit, aort yetmezliği gibi bulgular görülebilir. Hastalığın yıllar içerisinde ilerlemesiyle spinal

mobilitede azalma ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma görülür (15). Radyografik sakroiliit AS'nin en önemli özelliklerinden biri olarak kabul edilir ve yerleşmiş hastalığı olanların en az %90'ında görülmektedir (16). Radyografik sakroiliit modifiye New York (mNY) kriterlerinin (17) bir parçasıdır ve kesin AS tanısı için bulunması gerekmektedir. Direkt grafilerde aktif inflamasyon değil, inflamasyon sonucu oluşan yapısal hasarlar saptandığı için radyografik sakroiliit daha geç evrelerde tespit edilebilmektedir (18). Hastalığın erken dönemlerinde direkt grafilerde sakroiliit bulgusu gözlenmediği için AS tanısı 6-8 yıl gecikebilmektedir (16). Çoğu erken AS hastasında sakroiliak eklem (SİE) inflamasyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile saptanabilmektedir (19). SİE'de inflamasyonu olan fakat yapısal hasarın henüz gelişmemiş olduğu, mNY kriterlerini karşılamayan hastaların sınıflanması için yeni sınıflama kriterlerinin oluşturulması ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) aksiyel ve periferik SpA için sınıflama kriterleri geliştirmiştir (20-22). ASAS kriterlerine göre aksiyel SpA terimi hem sakroiliak eklemlerde yapısal hasarın henüz görülmediği hastalığın erken inflamatuvar dönemini (non-radyografik hastalık) hem de direkt grafilerde erozyon, skleroz gibi yapısal hasarın izlendiği daha ileri dönemini (radyografik hastalık ya da ankilozan spondilit) kapsamaktadır (Şekil 1) (2, 3, 19). Bu kriterlerde MRG yönteminin de kullanılmasıyla erken evre hastalık tanımlanabilmektedir.



AS, Ankilozan spondilit; PsA, Psöriatik artrit; ReA, Reaktif artrit; İBH-SpA, İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit. (19)'dan değiştirilerek adapte edilmiştir.

Şekil 1. Spondiloartrit spektrumu.

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-aksSpA) terimi; herhangi bir görüntülemelerde sakroiliit görülmeyen, sadece MRG’de sakroiliit görülen ya da direkt grafilerde sakroiliit lehine değişiklikler izlenen fakat bu değişikliklerin mNY kriterlerini karşılamadığı hastaları kapsamaktadır (19). Non-radyografik aksiyel SpA’lı hastalarda AS’li hastalara göre kadın hasta oranı daha yüksek, ortanca hastalık süresi daha kısa ve inflamatuvar belirteç düzeyleri daha düşüktür (23). Hastalar nr-aksSpA ya da AS olarak sınıflandırılmalarından bağımsız olarak aynı seviyede hastalık aktivitesi ve ağrıya sahiptir (24). Non-radyografik aksiyel SpA’lı bazı hastalarda zamanla radyografik hastalığa ilerleme görülebilmektedir. Bir çalışmada 2 yılda nr-aksSpA’dan AS’ye radyografik progresyon hızı %11.6 olarak saptanmıştır ve yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri progresyon ile ilişkili bulunmuştur (25).

2.1.1. Tarihçe

Ankilozan spondilit terimi Yunanca *ankylosis* (bükülmüş, eğri) ve *spondylos* (vertebra) kelimelerinden gelmektedir. Ankilozan spondilitin ilk tarihsel tanımlaması Realdo Colombo tarafından 1559 yılında yazılan “De Re Anatomica” isimli kitapta AS’ye özgü anormalliklerin olduğu iki iskeletin anatomik olarak tariflenmesi ile yapılmıştır (15). 1693 yılında İrlandalı doktor Bernard Connor omurgası tamamen kaynaşmış bir insan iskeleti tanımlamıştır. Ayrıca iliak kemiklerin sakruma kaynaştığını ve kostovertebral eklemlerde de kaynaşma olduğunu belirtmiştir (26). Sir Benjamin Brodie “Pathological and surgical observations on diseases of the joints” isimli kitabında ilk kez iritisin ankilozan spondilitin bir komplikasyonu olduğunu tanımlamıştır (27). Wladimir von Bechterew (Rusya, 1893), Adolph Strümpell (Almanya, 1897), Pierre Marie (Fransa, 1898) ve Connor’ın bildirileri AS’nin ilk tanımları olarak yer almaktadır. Von Bechterew’in klasik AS tanımı hastalığın Almanya’da sıklıkla Bechterew hastalığı olarak anılmasını sağlamıştır. AS’nin sakroiliit ve sindesmofitleri içeren röntgenografik bulguları 1930’lu yıllarda Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından tarif edilmiştir (15).

1960 yılında Roma’da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen sempozyumda AS tanı kriterleri ortaya konmuştur; fakat 1966 yılında değiştirilerek New York kriterleri tanımlanmıştır (27). 1973’te HLA-B27 ile olan kuvvetli ilişkinin tanımlanması (28) ile hastalığa karşı farkındalık artmıştır. 1974’te Moll ve arkadaşları tarafından ortak klinik ve genetik özellikleri paylaşan, romatoid artrit (RA) farklı,

birbirleriyle ilişkili hastalık grubu olarak SpA konsepti tanımlanmıştır (29). 1984 yılında modifiye New York kriterleri ortaya konmuştur (Tablo 1) (17). Modifiye New York kriterleri radyografik sakroiliit kriterinden dolayı erken evredeki hastaları saptayamadığı ve tanıda gecikmeye neden olduğu için Amor kriterleri (30) ve European Spondylarthropathy Study Group (Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu, ESSG) kriterleri (31) yayınlanmıştır. ESSG kriterleri ile radyografik olarak görülebilir kemik hasarı meydana gelmemiş vakalar undiferansiye SpA olarak tanımlanmıştır. MRG yönteminin SpA'da sakroiliak eklemlerdeki inflamatuvar lezyonları radyografilerde değişiklikler görülmeden önce saptayabildiği kanıtlanmıştır (32). Assessment of SpondyloArthritis International Society (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği, ASAS) tarafından 2009 yılında MRG yöntemini de içeren aksiyel SpA sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (Şekil 2) (21). Daha sonra ASAS tarafından periferik SpA sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (22).

Tablo 1. Modifiye New York kriterleri

1)	En az 3 aydır olan, egzersizle düzeliş istirahet ile azalmayan bel ağrısı
2)	Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3)	Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
4)	a. Bilateral grade 2-4 sakroiliit b. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
<i>(4a veya 4b) ve herhangi bir klinik kriter varsa kesin Ankilozan Spondilit</i>	

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit ve nr-aksSpA'yı içeren aksiyel spondiloartrit, ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkileyen kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Genellikle yaşamın 3. dekadında başlar. Hastalık HLA-B27 pozitif hastalarda HLA-B27 negatif olanlara göre yaklaşık 5 yıl daha erken başlamaktadır (33). Ankilozan spondilit global prevalansının %0.1 ile %1.4 arasında olduğu bildirilmiştir (16). AS ve tüm SpA grubu hastalıkların prevalansı toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile ilişkilidir. Bu nedenle SpA prevalansında belirgin coğrafik farklılıklar görülebilmektedir. HLA-B27 sıklığı kuzey ülkelerinde daha yüksektir ve Haida yerlilerinde HLA-B27 prevalansı %50 ve AS prevalansı yaklaşık %6'dır (34, 35). Batı Avrupa ülkelerinde HLA-B27 prevalansı %4-13 arasında değişiklik gösterirken, kuzey İskandinav ülkelerinde HLA-B27 prevalansı

%15-25'tir. HLA-B27 Arap toplumlarında (%2-5) ve Japonya'da (%1) nadir görülmektedir (36).

Yakın zamanda yapılmış bir sistematik derlemede ortalama radyografik aksiyel SpA prevalansı Avrupa'da 2.38/1000, Asya'da 1.67/1000, Kuzey Amerika'da 3.19/1000, Latin Amerika'da 1.02/1000 ve Afrika'da 0.74/1000 olarak bulunmuştur (37). Kuzey Amerika, Almanya, Fransa, Yunanistan, Litvanya ve Çin'de tüm SpA alt gruplarının prevalansı tahmini %0.3-1.9'dur (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) SpA prevalansı Amor kriterleri kullanıldığında %0.9, ESSG kriterleri kullanıldığında %1.4 olarak bildirilmiştir (38).

Türkiye'de İzmir'de yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0.49, SpA prevalansı %1.05 olarak bildirilmiştir (39). Edirne'de yapılan bir başka çalışmada AS prevalansı %0.12 (erkeklerde % 0.18, kadınlarda % 0.06) olarak bildirilmiştir (40).

Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş AS insidansı 7.3/100000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (41).

Ankilozan spondilit erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülürken, nr-aksSpA'lı hastalarda cinsiyet dağılımı benzerdir (33). AS ekspresyonunda cinsiyetler arasında farklılıklar vardır. Kadınlarda periferik artrit daha sık görülmekteyken erkeklerde radyolojik değişiklikler daha şiddetlidir (42).

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit*

artı

≥ 1 SpA bulgusu**

**** SpA bulguları:**

- İnflamatuvar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriyazis
- Crohn hastalığı/Ülseratif Kolit
- NSAİ'lere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- Yüksek CRP

veya

HLA-B27

artı

≥ 2 SpA Bulgusu**

*** Görüntülemelerde sakroiliit:**

- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir veya
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Şekil 2. Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) aksiyel SpA sınıflama kriterleri.

2.1.3. Genetik

Ankilozan spondilit 6. kromozomda yer alan “major histocompatibility complex” (MHC) sınıf I’in bir alleli olan HLA-B27 ile kuvvetli ilişki gösteren poligenik bir hastalıktır. AS prevalansı bazı genetik ve henüz tanımlanmamış çevresel faktörlere göre değişmektedir.

İkiz çalışmaları AS’de kalıtımın %90’dan fazla rol oynadığını düşündürmektedir (43). Bir çalışmada dizigotik ikizlerde hastalık konkordans hızı %12.5 olarak, monozigotik ikizlerde ise %75 olarak bulunmuştur (44). AS’li bir hastanın kardeşinde hastalık görülme riski %8.2 iken genel popülasyonda risk %0.1’dir (45). Bu durum hastalık gelişme riskinin büyük ölçüde genetik olarak belirlendiğini düşündürür.

Ankilozan spondilit ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. İlişkinin derecesi çeşitli SpA grupları ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. HLA-B27 batı Avrupa kökenli AS’li hastaların %80-95’inde bulunmaktadır. Genel popülasyonda HLA-B27 pozitifliği yaklaşık %8’dir. HLA-B27 pozitif bireylerin %5’inden azında AS gelişmektedir. HLA-B27 hastalığa olan genetik yatkınlığın sadece %16-50’sini açıklamaktadır (46, 47).

HLA-B27’nin 90’dan fazla alleli olduğu bilinmektedir. B*2702 (Akdeniz toplumları), B*2705 (beyazlar ve dünya genelinde) alt tiplerinin AS ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-B*2706 (doğu Asya toplumları), B*2709 (Sardinya) alt tiplerinin AS ile ilişkisi zayıf bulunmuştur (23, 46).

Ankilozan spondilitli beyaz ırktan hastaların %10’unda HLA-B27’nin negatif olması diğer MHC bileşenlerinin de hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. AS’li hastalarda HLA-B27’den bağımsız olarak HLA-B60 ve HLA-B61 taşıyıcılığının artmış olduğu gösterilmiştir. HLA-B60 ve HLA-B61’in HLA-B27 ile benzer T hücre epitoplarına sahip olması moleküler benzerlik mekanizmasını desteklemektedir (48-50).

Son yıllarda “Genome-wide association studies” (GWAS) ile AS ile ilişkili çeşitli non-MHC genler bulunmuştur. İnterlökin (IL)-1 gen kompleksi, sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi genlerin AS ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (51). İnterlökin 23 reseptörü (IL23R) ve endoplazmik retikulum

aminopeptidaz 1 (ERAP1) ile AS arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte ERAP1 ve AS arasındaki ilişki HLA-B27 pozitif vakalar ile sınırlıdır (33, 52).

2.1.4. Etiyoloji ve patogenez

Spondiloartropatiler genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle oluşan multifaktöriyel hastalıklardır. İnflamasyonun hücresel ve moleküler mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. HLA-B27'nin hastalığa yatkınlıkta direkt bir rolü olduğu bilinmesine rağmen, altta yatan moleküler temel hala bilinmemektedir (4, 5).

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar hastalık patogenezinde HLA-B27'nin rolünün daha iyi anlaşılabilmesini sağlamıştır. HLA-B27 transjenik farelerde insanlardaki SpA'ya benzer bir inflamatuvar hastalık gelişmektedir. Farelerdeki SpA'nın genel özellikleri; ülseratif kolite benzer inflamatuvar bağırsak hastalığı, özellikle arka bacakları etkileyen periferik artrit, aksiyel iskelette inflamasyon ve histolojik olarak insanlardaki psöriazise benzeyen cilt ve tırnak lezyonlarıdır (53). Mikropsuz ortamda büyüyen HLA-B27 transjenik farelerde inflamatuvar bağırsak hastalığı veya periferik eklem hastalığı gelişmediği bildirilmiştir. Bu bulgular bağırsak florasının HLA-B27 ilişkili eklem ve bağırsak hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (54). SpA'lı hastaların yaklaşık 2/3'ünde endoskopi ile subklinik bağırsak inflamasyonu bildirilmiştir (55). *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* gibi enfeksiyöz ajanların neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlardan sonra ReA gelişmesi SpA'daki bağırsak ve eklem ilişkisini göstermektedir. Üretral enfeksiyonlardan sonra da ReA tetiklenebilmektedir. ReA'li hastaların eklemlerinde daha önceden geçirilmiş enfeksiyona ait bakteriyel ürünler tespit edilmiştir (56). *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunun antijenik benzerlik mekanizması ile AS patogenezinde rol oynayabildiği düşünülmektedir (57).

HLA-B27'nin AS ve diğer SpA'ların etiopatogenezindeki rolü ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür.

Artritogenik peptid hipotezi, HLA-B27'nin CD8+ T hücrelerine hastalığı başlatan patojenik bir peptid sunduğunu öne sürmektedir. Bu hipotez HLA-B27'nin antijen sunumu fonksiyonu ile uyumludur; ancak yoğun çabalara rağmen belirli bir “artritogenik

peptid” tanımlanmamıştır. Peptidin sadece belirli bölgelerde veya hastalık patogenezinin belirli bir döneminde bulunduğu ya da birden fazla peptidin rol aldığı yönünde çeşitli potansiyel açıklamalar öne sürülmüştür. HLA-B27 transjenik fare modellerinde CD8+ T hücrelerinden bağımsız olarak SpA geliştiğinin gösterilmesi bu hipoteze karşı kuvvetli kanıt oluşturmıştır (46, 58).

HLA-B27’nin $\beta 2$ mikroglobulin olmadan ağır zincir homodimeri oluşturarak hücre yüzeyinde bulunduğu ve “killer-cell immunoglobulin-like receptors” (KIR3DL2) gibi reseptörlere sahip antijen sunan hücreler ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bu antijen sunan hücreler sonrasında patojenik T-helper 17 (Th17) yanıtını başlatmaktadır (46, 59).

Anormal şekilde katlanmış HLA-B27 ağır zincirleri hücrede birikmekte ve katlanmamış (unfolded) protein yanıtı adı verilen bir stres yanıtı oluşturmaktadır ve bu yanıt yüksek düzeyde IL-23 üretimini tetiklemektedir (60, 61).

Bir başka mekanizmaya göre HLA-B27’nin mikrobiyomu değiştirerek aksiyel SPA’ya neden olabileceği ileri sürülmüştür. Mikrobiyom edinilmiş immün yanıtın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır ve bu nedenle immün-aracılı inflamatuvar hastalıklara yatkınlığa neden olabilmektedir (62, 63).

2.1.4.1. İnflamasyon

Ankilozan spondilitte en sık inflamasyon görülen yerler; sakroiliak eklemler, entez bölgeleri, intervertebral disklere komşu vertebra gövdeleri, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal sistem ve gözdür. Erken sakroiliitte sinovit ve miksoid görünümlü kemik iliği görülürken daha sonraları pannus ve granülasyon dokusu oluşur. T hücreleri (CD4>CD8) ve CD68+ makrofajlara çoğalmakta olan fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik eder. Sakroiliak eklemlerden alınan biyopsilerde tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve TGF- β mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (7, 64).

Spondiloartritli hastalardaki periferik sinovit diğer inflamatuvar artritlerdekine benzer özellikler göstermektedir. Adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin aşırı üretimine eşlik eden artmış vaskülarizasyon ve endotelial hücre aktivasyonu

görülmektedir (65). Dokuda CD8+ T hücrelerine baskın olan CD4+ T hücreleri, natural killer (NK) hücreleri, B lenfositler ve CD68+ makrofajlar bulunur (64).

Spondiloartritlerin en önemli özelliklerinden biri olan entezitte alttaki kemik iliği infiltrasyonu ile birlikte hiperosteoklastik, inflamatuvar, eroziv lezyonlar görülmektedir. Erken entezitte lezyonlarda CD68+ makrofaj baskınlığı görülürken, yerleşik hastalıkta CD8+ ve CD4+ T hücreleri içeren yoğun lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (64, 66). Bu çalışmalar SpA hastalarındaki inflamatuvar lezyonlarda doğal ve edinilmiş immün yanıtın rol oynadığını göstermektedir.

Son yıllarda hastalıktaki immün yanıtın temelinde iki yolağın yer aldığı görüşü dikkatleri çekmiştir. Bunlar; TNF- α aksı ve IL-23/IL-17 aksıdır. Miyeloid hücrelerde katlanmamış protein yanıtının aktive olması ile IL-23 üretimi tetiklenmektedir. IL-23 stimülasyonu ile T helper (Th)-17 hücrelerinden IL-17 salınmaktadır. Bununla birlikte IL-17 sadece T hücrelerinden değil aynı zamanda etkilenen dokulardaki mast hücreleri ve granülositler gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinden de salınmaktadır (6). TNF- α ve IL-17 yolakları arasındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir. Bir hayvan modelinde IL-23'ün aşırı ekspresyonu entezit gelişmesini indüklemiştir. Bu durum insanlarda da entezit gelişiminde IL-23'ün patojenik bir rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir (67). IL-23'ün AS'li hastaların omurgasındaki subkondral kemik iliğinde osteoartritli hastalardakinden daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (68). Aksiyel SpA patogenezindeki anahtar inflamatuvar yolaklardan biri de TNF aksıdır ve TNF blokajının önemli klinik etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte bu yolağın hastalıktaki fonksiyonları ile ilgili bilgi kısıtlıdır. TNF aşırı ekspresyonunun olduğu hayvan modellerinde destrukatif polisinovit geliştiği görülmüştür (33).

Spondiloartritlerdeki karakteristik inflamasyon sakroiliak eklemler, omurga ve entez bölgelerindeki kıkırdak ve kemik arayüzünde görülmektedir. İnflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde mekanik stres etkili olmaktadır (69). Bu durum hastalık sürecinin çoğunlukla ağırlık taşıyan bölgeleri etkileme nedenini açıklayabilmektedir.

2.1.4.2. İnflamasyon ve yeni kemik oluşumu

Spondiloartritli hastaların teşhis ve tedavisinde son yıllarda meydana gelen değişikliklere rağmen sindesmofit ve ankiloz oluşumuyla sonuçlanan osteoproliferatif

mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır. Spondiloartrit moleküler patofizyolojisinde inflamasyon ve yapısal hasar gelişiminin nasıl bir etkileşim içerisinde olduğu önemli sorulardan biridir. SpA'daki yapısal hasar iki ayrı özellik ile karakterizedir. İlki; eroziv kemik hasarı, diğeri ise patolojik yeni kemik oluşumudur. Şaşırtıcı şekilde her iki özellik de AS'de sakroiliak eklemler ya da PsA'da elin küçük eklemleri gibi eklemlerde eş zamanlı olarak görülebilir. Kıkırdak ve kemik hasarına neden olan mekanizma moleküler olarak RA'dakine benzemektedir. Bununla birlikte yeni kemik oluşumuna neden olan moleküler mekanizmalar ve bu yolların inflamatuvar sitokinler ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Otopsi örneklerinin ve hayvan modellerinin histolojik analizinde kondroid metaplazi ve encondral kemik formasyonu saptanmıştır. Anti-TNF tedavileri klinik olarak etkili olmasına rağmen SpA'da aksiyel ve periferik yeni kemik oluşumunu yavaşlatmamaktadır. Bu uyumsuzluğu açıklamak için üç hipotez öne sürülmüştür (70):

- a) TNF-brake (TNF-freni) hipotezi: Bu hipoteze göre SpA'larda başlangıçtaki inflamatuvar süreç RA'da da olduğu gibi kemik destrüksiyonunu indükler. Daha sonra RA'nın aksine SpA'daki inflamasyon geriler ve onarıcı yeni kemik yapımına olanak verir. TNF bu süreçte çok önemli bir rol oynamaktadır. TNF, *wingless* (Wnt) sinyal yolağını bloke ederek osteoblast fonksiyonlarını baskılamak, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu arttırmaktadır. AS hastalarında yeni kemik oluşumu ile Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin gibi Wnt yolağı inhibitörlerinin düzeyleri arasında ters ilişki saptanması bu hipotezi desteklemektedir. Bu hipotez inflamasyonu çok erken evrede durdurmanın yeni kemik oluşumunu önleyebileceğini, daha geç evrelerdeki anti-inflamatuvar tedavinin ise osteoproliferasyonu arttırabileceğini öne sürmektedir; ancak uzun dönem anti-TNF tedavisi ile yeni kemik oluşum hızında artış olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (70-73).
- b) Entezal-stres hipotezi: Bilinmeyen bir tetikleyici, muhtemelen entezal stres, akut bir inflamatuvar reaksiyonu indüklemekte ve stromal progenitör hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu inflamasyon TNF ve IL-1 β gibi sitokinlerin önemli bir rol oynadığı kronik inflamatuvar bir süreç dönüşebilmektedir. Stromal progenitör hücrelerin aktivasyonu kondroid metaplazi, encondral kemik formasyonu ve sonunda da yeni kemik formasyonuna neden olmaktadır. Bu senaryoda inflamasyon ve osteoproliferasyon aynı tetikleyici tarafından

indüklenmekte; fakat bağımsız olarak devam etmektedir. Buna göre yeni kemik oluşumunu önleyebilmek için stromal yolakları hedefleyen tedavilere ihtiyaç vardır (72, 74).

- c) TNF-dışı hipotez: SpA'daki inflamasyonda TNF'den başka IL-1, IL-17 gibi önemli sitokinler de rol almaktadır. IL-1 β Wnt-5a yolağı üzerinden insan mezenkimal hücrelerinin osteoblastlara dönüşümünü indükleyebilmektedir (75). Entez bölgelerindeki hücreler IL-23 ile stimülasyonun ardından IL-17 ve IL-22 üretmektedir. Hayvan modellerinde IL-22'nin yeni kemik oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir. Prostaglandinlerin non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile sürekli ve güçlü bir şekilde blokajı AS'de yeni kemik oluşumu hızında azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bu etkinin CRP düzeyi yüksek hastalarda daha belirgin olması TNF'den başka inflamatuvar yolakların da SpA'da yeni kemik oluşumunda etkili olabileceğini desteklemektedir (67, 70, 76).

2.1.5. Klinik bulgular

Spondiloartrit grubu hastalıkların ortak özellikleri; aksiyel iskelette (sakroiliak eklemler ve omurga) inflamasyon, periferik artrit, entezit, daktilit, üveit, psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. SpA'lar baskın olan tutulum karakterine göre aksiyel SpA ya da periferik SpA olarak sınıflandırılabilir (19).

2.1.5.1. Kas iskelet sistemi bulguları

Ankilozan spondilit ya da aksiyel SpA'da önde gelen klinik semptom bel ağrısıdır. Genel olarak bel ağrısı oldukça yaygın görülmektedir. Erişkinlerin yaklaşık 2/3'ü hayatlarının bir döneminde bel ağrısından yakınmaktadır (77). SpA'daki bel ağrısı "inflamatuvar bel ağrısı" (İBA) olarak isimlendirilir ve diğer nedenlere bağlı bel ağrısından farklı özellikler gösterir. İnflamatuvar bel ağrısı sakroiliak eklemlerdeki ve/veya omurgadaki kronik inflamasyona bağlı olarak görülmektedir. Aksiyel SpA'lı hastaların yaklaşık %70-80'inde inflamatuvar bel ağrısı görülmektedir (78). Birinci basamak hekimlere başvuruda SpA ile ilişkili İBA prevalansı yaklaşık %5 olarak bulunmuştur (79).

İnflamatuvar bel ağrısı; genellikle 45 yaşından önce başlayan, sinsi başlangıçlı, özellikle gecenin ikinci yarısında ya da sabahları erken saatte şiddetli olan, egzersiz ile azalan, istirahat ile azalmayan (hatta kötüleşen), sabah tutukluğunun (genellikle 30 dakikadan daha uzun) eşlik ettiği kronik (3 aydan uzun süreli) bel ağrısıdır (80).

Günümüzde inflamatuvar bel ağrısı için üç kriter seti (Calin kriterleri, Berlin kriterleri, ASAS kriterleri) mevcuttur (81-83) (Tablo 2). ASAS İBA kriterleri; a) 40 yaş altında başlangıç b) sinsi başlangıç c) egzersiz ile düzelme d) istirahat ile düzelmeme e) gece ağrısı (yataktan kalkma ile düzelen) olmak üzere 5 kriterden 4'ü mevcutsa pozitif kabul edilir. ASAS İBA kriterlerinin sensitivitesi %77, spesifitesi %91.7'dir (83).

Servikal tutulum genellikle geç gelişir fakat şiddetli olabilir. SpA'lı hastaların %40'ından fazlasında göğüs ağrısı görülmektedir (84). Göğüs ağrısı torakal omurga (kostovertebral ve kostotransvers eklemler), kostokondral, sternoklavikular ve manubriosternal eklemlerdeki entez bölgelerinin ve küçük kostosternal ve kostovertebral insersiyö bölgelerinin tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir (85). Zamanla kostovertebral ve kostosternal eklemler ankiloze olarak göğüs ekspansiyonunda azalmaya neden olabilmektedir.

Çocuklarda ve erken adölesan dönemde hastalığın başlangıcında daha az aksiyel tutulum görülebilir. Bu hastalarda önde gelen semptomlar periferik artrit ve entezittir (23).

Artrit ve entezit en yaygın periferik bulgulardır. Aksiyel SpA'lı hastaların %30-50'sinde görülmekte ve hastalık sürecinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Bu bulgular ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde bulunur ve sıklıkla asimetrik özelliktedir. Eklemler genellikle şiş ve ağrılıdır (33). Proksimal veya kök eklemler (kalça, omuz) daha sık etkilenmektedir. AS'de kalça tutulumu hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilmektedir.

Hastalığı genç yaşta başlayanlarda kalça tutulumu daha sıktır ve daha ciddi aksiyel hastalıkla ilişkili görünmektedir. Kök eklemler dışında sık etkilenen eklemler; diz, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleridir. Temporomandibular ağrı ve hassasiyet hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (85, 86).

Tablo 2. İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri

Calin İBA kriterleri	Berlin İBA kriterleri	ASAS İBA kriterleri
1) Sinsi başlangıç	1) Sabah tutukluğu (≥ 30 dk)	1) Sinsi başlangıç
2) Başlama yaşı <40	2) Bel ağrısının egzersiz ile düzelmesi, istirahat ile düzelmemesi	2) Gece ağrısı (kalkmakla ağrıda iyileşme)
3) 3 aydan uzun süren bel ağrısı	3) Gece uyandıran ağrı (gecenin 2. yarısında)	3) Başlama yaşı ≤ 40
4) Sabah tutukluğu (~ 30 dk)	4) Yer değiştiren kalça ağrısı	4) Egzersiz ile düzelme
5) Egzersizle iyileşme		5) İstirahat ile düzelme
<i>5 kriterden 4'ünün mevcudiyeti gerekir</i>	<i>4 kriterden 2'sinin mevcudiyeti gerekir</i>	<i>5 kriterden 4'ünün mevcudiyeti gerekir</i>

İBA, inflamatuvar bel ağrısı; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society

Entezit; tendon, fasya, ligaman veya eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı yerdeki inflamasyonu ifade etmektedir ve SpA grubu hastalıkların ayırt edici bir patolojik özelliğidir. Tipik yerleşim yeri Aşil tendonu veya plantar fasyanın kalkaneusa insersiyosudur fakat inflamasyon herhangi bir entez bölgesinde de görülebilir. Periferik ekstra-artiküler entezit SpA'ların önemli bir klinik özelliğidir ve tüm SpA formlarında görülebilmektedir. Bazen HLA-B27 ilişkili hastalık sürecinin uzunca bir süre tek klinik bulgusu olabilmektedir. Periferik entezit ağrılıdır. Ağrı istirahat ile azalır, lokal basınç ile artar. Aşil tendonu ve patellar tendon gibi yüzeysel entez bölgeleri tutulduğunda tipik olarak belirgin yumuşak doku şişliği vardır. Daha derin yerleşimli entezal bölgelerin tutulumunda sadece palpasyon ile saptanabilen hassasiyet ve şişlik görülmektedir. Daktilit ya da “sosis parmak” SpA'ların bir diğer önemli klinik bulgusudur. Periferik ekstra-artiküler entezit gibi tüm SpA formlarında görülebilmektedir ve hastalığın aylarca ya da yıllarca tek klinik bulgusu olabilir. Tendovajinit sonucu parmağın şişmesi ile meydana gelir ve ağrılıdır. Hasta parmağını tamamen fleksiyona getiremez (85, 87).

Osteoporoz AS'li hastalarda sık görülen bir problemdir. AS hastalık sürecinde osteoporoz erken dönemde gelişmektedir ve AS'li hastalarda yeni kemik formasyonu ve sistemik osteoporoz eş zamanlı olarak görülmektedir. Omurgadaki rijiditenin artmasıyla AS'li hastalarda küçük bir travmayla bile kırık gelişebilmektedir. Kırık sonucu medulla spinalis hasar görebilmekte ve tetrapleji, parapleji gelişebilmektedir. Bu nedenle başlangıçtakine göre karakterinde ya da şiddetinde değişiklik gösteren boyun ve/veya bel ağrısı ile başvuran AS'li hastalarda vertebral fraktür olabileceği akılda tutulmalıdır (88).

2.1.5.2. Eklem dışı tutulum

En sık ekstra-artiküler bulgu üveittir ve tipik olarak anterior üveit görülmektedir. Akut anterior üveit, daha önceki adıyla iridosiklit, AS'li hastaların %25-30'unda görülür ve hastalığın ilk semptomu olabilir. Akut anterior üveit vakalarının yaklaşık yarısı HLA-B27 antijeni varlığı ile ilişkilidir. HLA-B27 ile ilişkili üveit; akut, unilateral ve tekrarlayan ani başlangıçlı iridosiklit ile karakterizedir. Ön kamarada orta şiddette ya da şiddetli miktarda fibrin ve hücre birikimi mevcuttur. Akut anterior üveit genellikle 3 aydan kısa sürer fakat sık atak geçirme sonrası kronikleşebilir. Hastalarda gözde kızarıklık, ağrı, ışığa karşı hassasiyet (fotofobi), sulanma ve görme bulanıklığı şikayetleri olur. Çoğu vakada lokal kortikosteroidler ve midriyatikler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Tedavi edilmediği takdirde ise posterior sineşi ve ödem gelişir. Uzun süreli ve kontrol edilemeyen anterior üveitte inflamasyon gözün arka segmentine doğru yayılarak vitreit, papillit ve retinal vaskülit gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (89, 90).

AS'li hastalarda genel popülasyona göre kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Altta yatan kronik inflamatuvar süreç AS'de aterosklerotik riskin artmasında önemlidir. İleti bozuklukları ya da aort yetmezliği gibi kardiyovasküler sistem bulguları uzun süreli hastalığı olanların %1 ile %10'u arasında görülebilmektedir. Bir çalışmada AS'li hastalarda miyokard infarktüsü prevalansının yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir (89, 91, 92).

Ankilozan spondilitin diğer bir ekstra-artiküler bulgusu akciğer tutulumudur. Apikal fibrozis hastaların tahmini %1.3-30'unda görülmektedir ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve göğüs duvarı hareketlerindeki kısıtlılığa bağlı restriktif tip akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği görülebilmektedir. Ayrıca hastalarda uyku apnesi ve spontan pnömotoraks da gelişebilmektedir (93).

Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek bozukluğu insidansının %10-35 olduğu gösterilmiştir. Hastalarda mikroskobik hematüri, mikroalbuminüri ve azalmış kreatinin klirensi saptanabilir. Amiloidoz, uzun süredir hastalığı olan, hastalığı aktif ve agresif seyreden yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (94).

Psöriatik artrit dışlandığında SpA'lı hastaların yaklaşık %5-10'unda psöriazis görülmektedir. Eşlik eden psöriazisi olan hastalarda daha fazla periferik eklem tutulumu görülmektedir. Ayrıca psöriazis ile ilişkili hastalığın primer AS'den daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (94).

Spondiloartritli hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) görülme riski %5-10'dur. SpA'lı hastalarda kolon ve terminal ileumun endoskopik görüntülenmesi ile yüksek oranda (%60) asemptomatik İBH bildirilmiştir. Kronik bağırsak inflamasyonu olan SpA'lı hastaların yaklaşık %6 kadarında takiplerde Crohn hastalığı geliştiği bildirilmiştir (89).

Omurgada kırık, instabilite, inflamasyon, disk lezyonları gibi nedenlerle basıya bağlı olarak hastalarda nörolojik bulgular meydana gelebilmektedir. Kırık sonrası spinal kord hasarına bağlı parapleji/paraparezi, tetrapleji/tetraparezi gelişebilir. Nadir olarak lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesi ile kauda ekuina sendromu da görülebilmektedir (95).

2.1.6. Fizik muayene bulguları

Spondiloartritlerde fizik muayene diğer hastalıklarda olduğu gibi sistemik olmalıdır. Özellikle omurga, sakroiliak eklemler, periferik eklemler ve entez bölgeleri ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Servikal tutulum sonucu hastaların boyun hareketlerinde kısıtlılık görülür. Hastanın her yöne boyun eklem hareket açıklığı ölçülür. Ağrı ve inflamasyon sonucu boyunda fleksiyon deformitesi meydana gelebilir. Fleksiyon deformitesinin derecesi kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında tragus-duvar ve oksiput-duvar mesafelerinin ölçümü ile değerlendirilir.

Torakal omurga tutulumu göğüs ekspansiyonu ölçümü ile değerlendirilir. Dördüncü interkostal aralıktan yapılan ölçümde yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte göğüs ekspansiyonunun 5 cm ve üzerinde olması normal kabul edilir. Zaman içerisinde hastalığın ilerlemesi ile torakal kifoz artar, abdominal solunumun ön planda olması ile karın bombeleşir.

Kostovertebral, kostotransvers ve manubriosternal eklemler inflamasyon açısından palpe edilmelidir.

İnspeksiyon ile lomber lordozun kaybolduğu görülebilir. Lomber fleksiyon hastanın dizleri ekstansiyondayken öne doğru eğilerek parmak uçları ile zemine dokunması istenerek değerlendirilebilir, ancak kalça ekleminde hareket kısıtlılığı yoksa bu test normal olabilir. Öne fleksiyonu değerlendirmede kullanılan bir diğer test Schober/modifiye Schober testidir. Schober testinde hasta ayakta dik dururken spina iliaca posterior superiorların orta noktası işaretlenir, bunun 10 cm üzerine ikinci bir işaret konularak hastadan dizlerini bükmeden yapabileceği kadar öne eğilmesi istenir. Bu iki nokta arasındaki mesafe tekrar ölçülür. Normalde iki ölçüm arasındaki fark 4 cm'den fazla olmalıdır. Lomber omurgadaki hareket kısıtlılığı koronal planda lateral fleksiyon ölçümü ile değerlendirilir.

Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonu tespit etmek için palpasyon ve diğer manevralar kullanılabilir. Hasta sırt üstü yatarken spina iliaca anterior superiorlar üzerinden aşağıya ve yanlara bastırılarak eklemdaki hassasiyet değerlendirilir. Fleksiyon-abdüksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon (FABERE) ve fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR) testleri ile sakroiliak eklem (SİE) ve koksofemoral eklemler değerlendirilir. Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastanın test edilecek SİE ile aynı tarafta olan bacağı muayene masasının kenarından aşağıya sarkıtılır. Hasta diğer kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır. Masadan sarkıtılmış bacak aşağıya doğru itildiğinde test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı oluyorsa test pozitif kabul edilir.

Periferik eklemler sinovit (hassasiyet, şişlik, hareket kısıtlılığı) açısından değerlendirilmelidir. Sık tutulan eklemlerden olan kalça ve omuz ekleminin hareket açıklıkları ileri dönemde progresyonu belirleyebilmek için kaydedilmelidir. Patellar tendon, aşıl tendonu ve plantar fasya değerlendirilmelidir. Entezitleri değerlendirmek için skrolama sistemleri geliştirilmiştir (96).

Fizik muayene sırasında böbrek tutulumu ya da hipertansiyonu dışlamak için kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Atriyoventriküler iletim defektlerini saptayabilmek için nabız değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler sistem muayenesi sırasında aort yetmezliği nedeni ile üfürüm duyulabilir ya da iletim defektlerine bağlı bradikardi tespit edilebilir.

Psöriatik lezyonları saptayabilmek için cilt ve tırnaklar değerlendirilmelidir. İnspeksiyon sırasında kızarıklık açısından gözle de bakılmalıdır.

2.1.7. Laboratuvar bulguları

Spondiloartritler için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları SpA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde normal olabilmektedir. Bu nedenle hastalık aktivitesinin izleminde pek kullanışlı değildir. Serum amiloid A (SAA) seviyelerinin SpA'lı hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Günümüzde CRP, SAA ve IL-6 tedavi yanıtının en önemli belirleyicileri olarak görülmektedir ve yüksek CRP seviyelerinin sakroiliak eklem ve omurgadaki radyografik progresyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (80, 97, 98).

Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) tarafından AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" (ASDAS) geliştirilmiştir. Bu skor bel ağrısı, sabah tutukluğu süresi, hasta global değerlendirmesi, periferik eklem şikayetleri ve ESH veya CRP'yi içermektedir (99).

Şiddetli vakalarda hafif bir normositer anemi ya da trombositoz görülebilir. Romatoid faktör (RF) ve anti nükleer antikorlar (ANA) SpA'lı hastalarda genellikle negatiftir. Hastalıkta serum immunoglobulin A (Ig A) düzeyleri yükselebilir. Bazı hastalarda serum kreatinin fosfokinaz ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri hafifçe yükselmiş olabilir (100, 101).

Ankilozan spondilitli hastaların %80'inden fazlasında ve aksiyel SpA'lı hastaların %70'inden fazlasında HLA-B27 pozitifdir. Bununla birlikte genel toplumun yaklaşık %8'inde HLA-B27 pozitifliği görülebilmektedir ve bu nedenle tek başına tanısal değildir. HLA-B27 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerinde yer alması nedeni ile önemlidir (21, 80).

2.1.8. Görüntüleme

Aksiyel spondiloartritlerin doğru, erken tanısında ve ayırıcı tanısında, hastalık aktivitesi ve yapısal hasarın değerlendirilmesinde, takip ve sınıflandırılmasında görüntüleme yöntemleri önemli yere sahiptir. Hastalık çoğu hastada sakroiliak eklemleri etkilediği için aksiyel SpA tanısında sakroiliak eklemlerin görüntülenmesi önemli rol

oynamaktadır. Aksiyel SpA'lı hastaların görüntülenmesinde konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte, potansiyel değişiklikleri saptama kapasitesi teknikler arasında farklılık göstermektedir.

2.1.8.1. Konvansiyonel radyografiler

Sakroiliak eklemin konvansiyonel radyografisi aksiyel spondiloartritten şüphelenilen bir hastada yapılacak ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Tipik bulgular; skleroz, erozyon ve ankilozdur. Sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişiklikleri tanımlamak için kullanılan puanlama yöntemi yıllardır tanı ve sınıflama kriterlerinin bir parçası olmuştur. Genel olarak 0 (normal) ile 4 (total ankiloz) arası bir derecelendirme kullanılır. Sakroiliak eklemin karmaşık anatomisi ve konvansiyonel radyografilerin iki boyutlu olması şüpheli vakaların ayırımında problemlere neden olabilmektedir. Ayrıca yaşla birlikte SİE'de dejeneratif değişiklikler daha sık görülmekte ve ayırıcı tanı zorlaşmaktadır. AS'de sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktrir. Erken radyografik bulgular eklemin iliak kanadında daha belirgindir. Subkondral kemikte erozyon, komşuluğunda değişik derecede osteoporoz ve reaktif skleroz görülmektedir. Hastalık ilerledikçe yeni kemik oluşumu ve ankiloz nedeni ile eklem tamamen kaybolabilmektedir. Radyografinin en büyük dezavantajı yumuşak doku kontrastı oluşturamaması ve bu nedenle yumuşak dokudaki anormallikleri saptamada duyarsız olmasıdır. Radyografik yapısal değişiklikler aktif inflamasyondan ziyade inflamasyon sonucu oluşan hasarı gösterdiği için direkt grafiler erken non-radyografik hastalığı saptamada yetersiz kalmaktadır (102-105).

Spondiloartritlerde omurgadaki erken radyografik değişiklikler sıklıkla diskovertebral eklemlerin köşesindeki entezite bağlı olarak gelişir. Annulus fibrozusun vertebral end-platelerin ön köşelerine yapıştığı yerde gelişen fokal skleroz (parlayan köşeler) ve erozyon (Romanus lezyonu) erken AS'nin karakteristik özellikleridir. Yeni kemik oluşumuna bağlı vertebralarda kareleşme görülebilir. Annulus fibrozusun dış liflerindeki ossifikasyon sonucu sindesmofitler gelişir. Sindesmofitlerin ilerlemesi ankiloza neden olur. Hastalığın ileri evrelerinde vertebral end-platelerde erozyon sık olarak görülür ve fokal ya da yaygın olabilir. Faset eklemlerde eklem aralığında daralma ve ankiloz görülür (105, 106).

Periferik SpA’da radyografik değişiklikler öncelikle kalça eklemi ve entez bölgelerinde görülür. Aşıl tendon insersiyo bölgesinde erozyon ve yeni kemik oluşumu görülebilir. Kalça ekleminde eroziv değişiklikler nadirdir. Özellikle juvenil başlangıçlı SpA hastaları başta olmak üzere hastaların yaklaşık %5-10’unda kalça ekleminde konsantrik daralma görülmektedir (106).

2.1.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme

AS tanısı için sakroiliak eklemlerdeki ve kısmen omurgadaki yapısal değişikliklerin tespiti altın standarttır ve konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli görüntüleme teknikleri ile gösterilebilir. Omurga ve sakroiliak eklemlerdeki aktif inflamasyon ve yapısal değişiklikleri belirleyebilme kapasitesi nedeniyle MRG yöntemi SpA’lı hastalarda giderek daha yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG yönteminin avantajı yumuşak dokudaki inflamasyonu ve kemikteki inflamatuvar lezyonları görüntüleyebilme yeteneğidir. MRG yöntemi iyonizan radyasyon içermez ve malignite riskinde artışa neden olmaz. Teknik protokol standardize edilmiştir. T1 ağırlıklı görüntüler genellikle kronik yapısal değişiklikleri (erozyon, skleroz, ankiloz, yağ infiltrasyonu) ve doku yapısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. T2 ağırlıklı yağ baskılı ya da “short tau inversion recovery” (STIR) görüntüler kemik iliği ödemi değerlendirme için uygundur. Gadolinyum kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde doku inflamasyonu (entezit, sinovit) görüntülenebilir (107, 108).

Sakroiliak eklemi inflamasyonu AS’nin en önemli bulgusudur. Sakroiliak ve spinal radyografiler MRG ile saptanabilen inflamatuvar değişiklikler sonucunda gelişen skleroz, erozyon ve ankiloz gibi geç yapısal değişiklikleri göstermektedir. Kemik ve yumuşak dokulardaki inflamatuvar değişiklikleri tespit edebilmesi nedeniyle MRG SpA’lardaki erken omurga ve sakroiliak eklem değişikliklerinin tespit edilmesinde en duyarlı görüntüleme yöntemidir (107, 109). Bu nedenle MRG, ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerine görüntüleme kriteri olarak dahil edilmiştir (21). ASAS çalışma grubu tarafından aksiyel SpA sınıflaması için MRG’de aktif sakroiliit tanımı belirlenmiştir. Buna göre; kemik iliği ödemi veya osteitis, sinovit, entezit ve kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar SpA ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Aktif sakroiliit tanımı için sadece kemik iliği ödemi veya osteitis gereklidir. Kemik iliği

ödemi tek bir kesitte en az iki lezyonda olmalı ya da tek bir lezyon varsa ardışık en az iki kesitte gözlenmelidir. Kemik iliği ödemi olmadan sinovit, entezit, kapsülit varlığı SpA ile uyumludur; fakat aktif sakroiliit tanısı için yeterli değildir. Geçirilmiş inflamasyonu gösteren skleroz, erozyon, yağlı değişiklik, kemik köprüleri veya ankiloz gibi yapısal lezyonlar SpA ile uyumludur fakat SpA tanısı için duyarlılık ve özgüllükleri tam olarak net değildir (80, 110).

İntervertebral disk, vertebra, kostovertebral eklemler, faset eklemler gibi spinal yapıların aktif inflamasyonu MRG yöntemi ile tanımlanmıştır. Aktif hastalığı gösteren omurganın tipik lezyonları; spondilit, spondilodiskit, faset, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerin artritidir. Kemik erozyonu, fokal yağ infiltrasyonu, sindesmofit ve/veya ankiloz gibi yapısal değişiklikler sıklıkla görülmektedir. Entezit de yaygındır ve supraspinöz ve interspinöz ligamentleri etkileyebilmektedir (105). Genel olarak SpA'da MRG ile omurganın değerlendirilmesi için sagittal T1 ağırlıklı sekanslar ve sagittal STIR sekansı yeterlidir. Omurgadaki inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesinde STIR sekansının kontrastlı T1 ağırlıklı sekansa çok benzer sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Sagittal T1 ağırlıklı görüntüler yağ infiltrasyonu, erozyon ve sindesmofitler gibi kronik değişikliklerin değerlendirilmesi için gereklidir. Değişiklikler en sık torakal omurgada meydana gelir; ancak tanısallık amaçlı değerlendirmelerde tüm omurganın görüntülenmesi önerilmektedir (111). En karakteristik bulgu vertebraların anterior ve posterior köşelerinde yağ baskılı görüntülerde izlenen artmış kemik iliği sinyalidir. Diskovertebral bileşkeye komşu vertebral kemikte inflamatuvar spondilodiskiti gösteren artmış kemik iliği sinyali hastaların %15'inde tespit edilmiştir. Yaygın end-plate hasarı, yağlı değişiklik veya skleroz gibi daha şiddetli diskovertebral lezyonlar ileri evre hastalıkta görülmektedir (112).

2.1.8.3. Bilgisayarlı tomografi

Sakroiliak eklemin bilgisayarlı tomografisi (BT) yapısal değişiklikleri (skleroz, erozyon, ankiloz) konvansiyonel radyografiye göre daha güvenilir bir şekilde tespit etmektedir. Bu nedenle kemik hasarının saptanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. BT'nin AS'deki birincil değeri herhangi bir eklemdaki ya da entez bölgesindeki kemik erozyonunu ve kırıkları saptayabilme yeteneğidir. BT aktif

inflamasyonu görüntüleyemez. Yüksek radyasyon maruziyeti nedeni ile aksiyel SpA'da görüntüleme yöntemi olarak kullanımı sınırlıdır. Günümüzde BT'nin tanısal kullanımı direkt grafilerde SİE'lerin normal olduğu ve MRG yöntemine erişimin kısıtlı olduğu durumlara sınırlı olmalıdır (80, 106).

2.1.8.4. Ultrasonografi

Son yıllarda SpA'lı hastalarda yumuşak doku tutulumunu değerlendirmede ultrasonografinin (USG) oldukça duyarlı ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir. MRG'nin aksine USG'de dalgalar kemiğe penetre olamadığından kemik iliği inflamasyonu görüntülenemez. USG aktif entezit, psöriatik artritli hastalarda distal interfalangeal eklem artrit ve daktiliti göstermede yararlıdır. SpA'lı hastalarda kalkaneal (plantar fasya ve Aşil tendonu), diz (kuadriseps tendonu ve patellar tendonun proksimal ve distal yapışma yerleri), kalça (gluteus medius tendonu) ve dirsek entez (medial ve lateral epikondil tendonları) bölgeleri USG ile değerlendirilen ana bölgelerdir. USG'nin entezitin erken bulgularını saptamada MRG'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (108, 113).

2.1.8.5. Sintigrafi

Sintigrafi, herhangi bir nedenle (inflamatuvar, metabolik, neoplastik) artmış kemik döngüsü olan alanlarda anormal radyonüklid alımına dayanır. Bu nedenle teknik, inflamasyon ile dolaylı yoldan ve sınırlı bir şekilde ilişkilidir. Akut sakroiliiti saptamada sintigrafinin duyarlılığı yaklaşık %50-55 ve özgüllüğü yaklaşık %80 civarındadır. Sintigrafide radyasyon maruziyeti de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak eğer MRG yapılabiliyorsa akut sakroiliit tanısında sintigrafinin rolü yoktur. MRG mevcut değilse çok sınırlı bir rolü vardır (114, 115).

2.1.9. Sınıflama kriterleri

Ankilozan spondilit terimi, tanının hastanın omurgasında ileri derecede ankiloz geliştikten sonra klinik olarak konulabildiği 1900'lü yıllara dayanmaktadır. 1930'lu yıllarda radyografinin artan kullanımıyla hastalığın sakroiliak eklemlerde başladığı ve AS'li hastaların büyük bir çoğunluğunun direkt grafide görülebilir sakroiliiti olduğu anlaşılmıştır. Radyografik sakroiliit 1984'te yayınlanan modifiye New York

kriterlerinin (17) gerekli bir parçası olmuştur. Hastalık normalde inflamasyon ile başlamakta ve bu durum direkt grafi ile görüntülenememektedir. Direkt grafiler ancak önceki inflamasyon sonucu yapısal kemik hasarı geliştikten sonra pozitif olmaktadır. Modifiye New York kriterlerinin ana kısıtlılığı radyografik sakroiliit varlığını gerektirmesidir. Bu durum erken aksiyel SpA tanısında duyarlılığı azaltmakta ve tanıda gecikmelere neden olmaktadır. SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor kriterleri, 1991 yılında “European Spondyloarthropathy Study Group” (ESSG) kriterleri (31) geliştirilmiştir. ESSG ve Amor kriterleri radyografik sakroiliit olmadan hastaların SpA olarak sınıflanmasına olanak sağlamıştır. Her iki kriter de geçmiş yıllarda yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte MRG’nin görüntüleme aracı olarak kullanılmaması, aksiyel ve periferik SpA ayrımı olmaması gibi kısıtlılıkları nedeniyle yeni sınıflama kriterlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. 2009 yılında ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterleri (21) geliştirilmiştir. Bu kriterlerin geliştirilmesinin asıl amacı değerlendirmeye MRG’yi dahil etmek ve kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaktır. ESSG kriterlerinin duyarlılığı %70.7, özgüllüğü %63.5, Amor kriterlerinin duyarlılığı %69.4 ve özgüllüğü %78.4 iken, ASAS kriterlerinin duyarlılığı %82.9, özgüllüğü %84’tür. Bu kriterler Amor ve ESSG kriterlerine kıyasla daha net bir aksiyel-periferik SpA ayrımına izin vermektedir. ASAS kriterlerine göre 45 yaş altında başlayan, 3 aydan uzun süren kronik bel ağrısı olan bir hasta; görüntülemeye (MRG veya radyografi) sakroiliit varlığı artı en az bir SpA bulgusu mevcutsa aksiyel SpA olarak sınıflanabilmektedir (görüntüleme kolu). Sakroiliit yokluğunda hastalar, HLA-B27 pozitifliği artı en az iki ek SpA bulgusu mevcutsa kriterleri karşılayabilir (klinik kol). ASAS kriterlerinin geliştirilmesi erken evredeki hastaların daha iyi tanımlanabilmesi açısından önemli bir adım olmuştur (24).

2.1.10. Tanı

Ayrı tanı kriterleri genellikle mevcut olmadığı için sınıflama kriterleri tanısal amaçla kullanılmaktadır. Normalde sınıflama ve tanı için aynı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanılsa da uygulamada belirgin fark vardır. Sınıflama kriterleri klinik çalışmalarda homojen bir hasta grubu oluşturulması amacı ile geliştirilmiştir. Günlük klinik pratikte daha esnek bir yaklaşım gereklidir. Tanı için negatif bulgular da hesaba katılmalı, bulgulara neden olabilecek diğer sebepler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Klinik uygulamada aksiyel SpA’nın tanısını ya da dışlanmasını

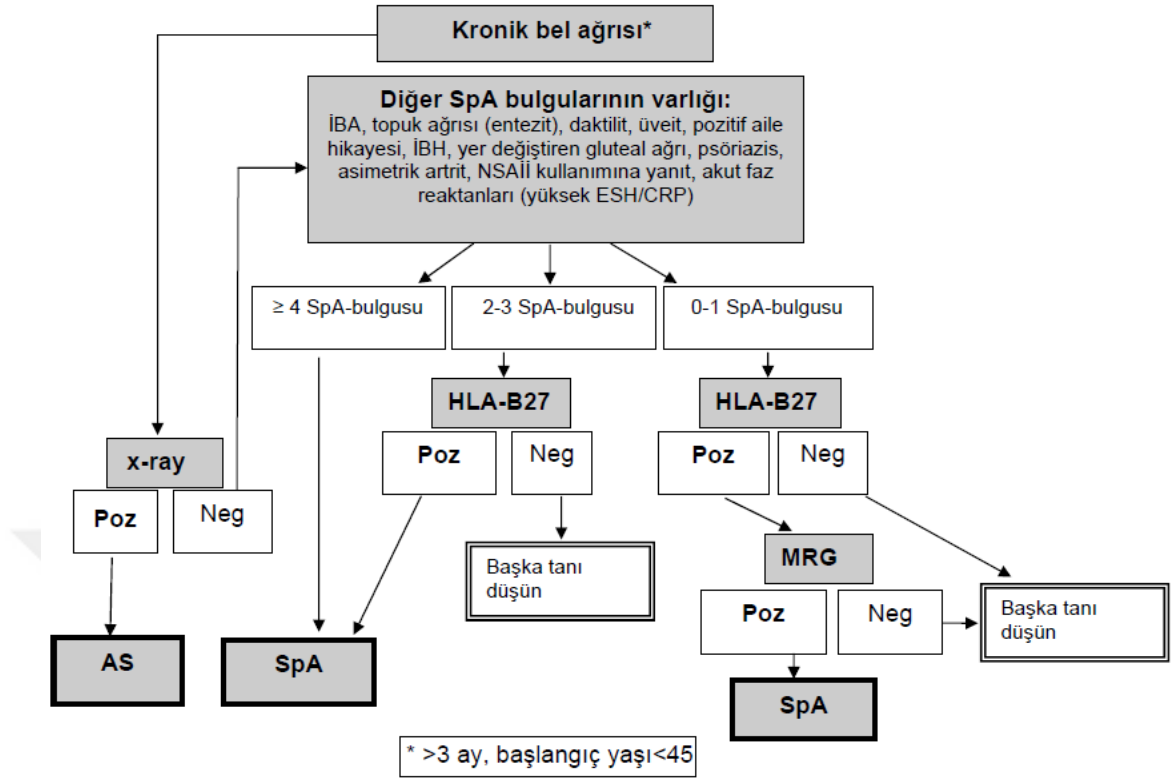
kolaylaştırmak için algoritmalar geliştirilmiştir. Tanısal algoritma için bir öneri şekil 3'te gösterilmektedir. Bu algoritma 45 yaş altında başlayan, 3 aydan uzun süren kronik bel ağrısı olan hastalarda uygulanmalıdır (3, 78).

2.1.11. Değerlendirme

Aksiyel spondiloartrit gibi birden fazla bölge ve organı etkileyen hastalıklarda değerlendirme ve izlem önemlidir. Değerlendirme araçları uygun şekilde doğrulanmalı ve çalışmalarda ve klinik pratikte kullanımı uygulanabilir olmalıdır. ASAS tarafından hastalığın değerlendirmesinde hangi araçların kullanılacağına dair çekirdek setler geliştirilmiştir. Aksiyel SpA'da fiziksel fonksiyon önemli bir sonuçtur. Aksiyel SpA'da fonksiyonu değerlendirmede iki indeks kullanılmaktadır. Bunlar; Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) ve Dougados Fonksiyonel İndeksi (Dougados Functional Index, DFI)'dir. Hasta global değerlendirmesi vizüel analog skala (VAS) veya nümerik değerlendirme skalası (numerical rating scale, NRS) ile değerlendirilmektedir. ASAS spinal mobilitenin değerlendirilmesi için; göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober testi, oksiput-duvar mesafesi, servikal rotasyon ve lateral spinal fleksiyon ölçümlerini önermektedir. Alternatif olarak Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) kullanılabilir. BASMI, tragus duvar mesafesi, modifiye Schober testi, servikal rotasyon, lateral spinal fleksiyon ve intermalleolar mesafe ölçümlerinin kombine edildiği bir indekstir. Ağrı, yorgunluk NRS ya da VAS ile değerlendirilmektedir.

Omurgada meydana gelen yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi ve izlemi için "Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index" (Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, BASRI), "modified Stoke AS Spine Score" (mSASSS) gibi değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (116, 117).

Akut faz reaktanları klinik kayıt tutmada yaygın olarak kullanılmaktadır; fakat hastaların sadece %30-40'ında ESH ve CRP artışı görüldüğünden normal değerler mevcut inflamasyonu dışlamamaktadır.



SpA, spondiloartrit; AS, ankilozan spondilit; x-ray, Modifiye New York kriterlerine göre evrelendirilmiş direkt pelvis radyografisi; İBA, inflamatuvar bel ağrısı; İBH, inflamatuvar bağırsak hastalığı; CRP, C-reaktif protein; ESH, eritrosit sedimantasyon hızı; HLA-B27, Human Leukocyte Antigen-B27; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; Poz, pozitif; Neg, negatif. (78)'den alınarak adapte edilmiştir.

Şekil 3. Berlin algoritmasının ASAS modifikasyonu.

Hastalık aktivite indeksleri aksiyel SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin izleminde yaygın olarak kullanılmaktadır. “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASDAI) ve “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score” (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASDAS) klinik pratikte kullanılan en önemli indekslerdir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ASAS 20 kriterleri, ASAS 40 kriterleri, ASAS 5/6 kriterleri, ASAS parsiyel remisyon kriterleri gibi kriterler kullanılabilmektedir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için çeşitli araçlar mevcuttur. Bunlardan en önemlileri kısa form-36 (short form-36, SF-36) ve ankilozan spondilit yaşam kalitesi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) ölçeğidir. Yakın zamanda hastalık şiddetini de içeren tüm sağlık durumunu değerlendiren ASAS sağlık indeksi geliştirilmiştir (118). SF-36 1990'lı yılların başında ABD'de “Rand Corporation” tarafından sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiş bir sağlık anketidir. SF-36 dünya çapında en

yaygın kullanılan hasta bildirimli (patient-reported) ölçektir. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubu için spesifik olmayan genel bir ölçektir. Bu ölçek ağrı, fiziksel fonksiyon, sağlığın genel olarak algılanması, enerji (vitalite), mental sağlık, sosyal fonksiyon ve fiziksel ve duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlamaları gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Kısa sürede doldurulabilmesi ve sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi SF-36'nın avantajlarından. SF-36 her bir alt boyut için ayrı ayrı 0-100 arasında değişen toplam puan vermektedir. 100 puan iyi sağlık durumunu gösterirken 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir. SF-36 ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (119-122).

2.1.12. Tedavi

Aksiyel SpA'da tedavi hedefleri; semptomları azaltmak, normal postür ve omurganın esnekliğini iyileştirmek ve korumak, fonksiyonel kısıtlılıkları ve hastalık ile ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Asıl tedavi hedefi remisyon olarak tanımlanmıştır. Düşük hastalık aktivitesi ikinci hedef olarak kabul edilmektedir. "Assessment of Spondylo Arthritis international Society" (ASAS)/"European League Against Rheumatism" (Avrupa Romatizma Birliği, EULAR) ve "American College of Rheumatology" (ACR)/"Spondylitis Association of America" (SAA)/ "Spondyloarthritis Research and Treatment Network" (SPARTAN) tarafından aksiyel spondiloartrit için tedavi önerileri yayınlanmıştır (Şekil 4) (123-126). ASAS/EULAR ve ACR/SAA/SPARTAN tedavi önerileri birbirine oldukça benzemektedir. 2016 yılında güncellenen ASAS/EULAR aksiyel spondiloartrit tedavi önerileri tablo 3'te gösterilmektedir.

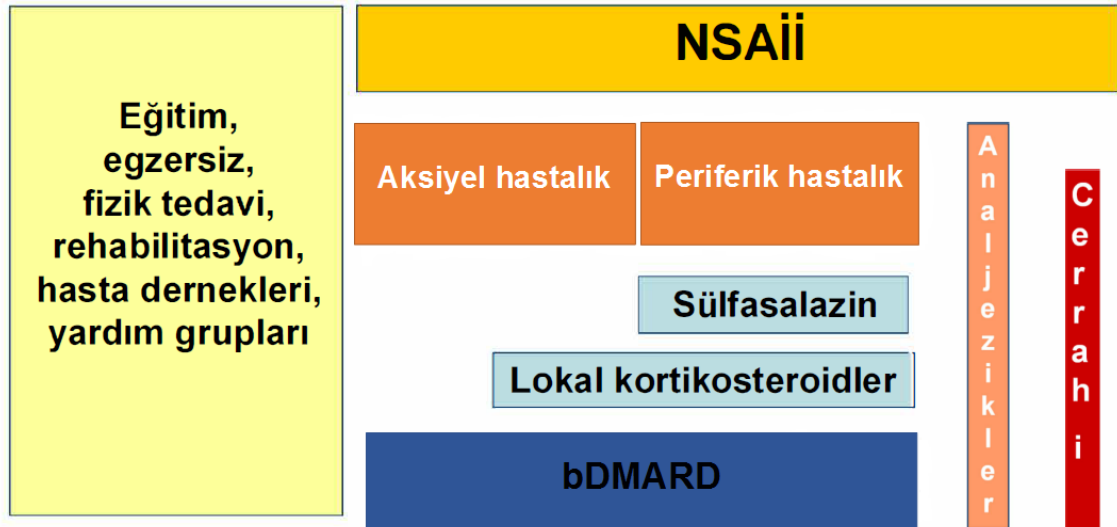
Tablo 3. ASAS/EULAR aksiyel spondiloartrit tedavi önerileri

- 1) Aksiyel SpA'lı hastaların tedavisi; hastalığın belirti ve bulgularına (aksiyel, periferik, eklem dışı bulgular) ve eşlik eden hastalıklar, psiko-sosyal faktörler gibi hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.
- 2) Aksiyel SpA'lı hastaların izlemi; hasta tarafından bildirilen sonuçlar, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntülemeyi içermelidir. Semptomlar, hastalık şiddeti ve tedaviye göre kişisel bazda izlem sıklığına karar verilmelidir.
- 3) Tedavi, önceden belirlenmiş bir tedavi hedefine göre yönlendirilmelidir.
- 4) Hastalar aksiyel SpA hakkında bilgilendirilmeli ve düzenli olarak egzersiz yapmaları ve sigarayı bırakmaları konusunda cesaretlendirilmelidir. Fizik tedavi göz önünde bulundurulabilir.
- 5) Ağrı ve sertlikten yakınan hastalar fayda ve zararları hesaba katılarak, ilk basamak ilaç tedavisi olarak maksimum doza kadar bir NSAİİ kullanmalıdır. NSAİİ'lere iyi yanıt veren hastalarda sürekli kullanım tercih edilmektedir.
- 6) Parasetamol ve opioid-(benzeri) ilaçlar, daha önceki önerilen tedavilerin başarısızlığı, kontrendike olması ve/veya zayıf tolere edilmesi nedeni ile devam eden ağrıda göz önünde bulundurulabilir.
- 7) Kas-iskelet sistemi inflamasyonunun olduğu bölgeye lokal olarak glukokortikoid enjeksiyonu düşünülebilir. Aksiyel hastalığa sahip hastalar sistemik glukokortikoidler ile uzun süreli tedavi almamalıdır.
- 8) Tamamen aksiyel hastalığa sahip hastalar normalde konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) ile tedavi edilmemelidir. Periferik artrit olan hastalarda sülfasalazin tedavisi düşünülebilir.
- 9) Konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda biyolojik DMARD'lar düşünülebilir. Mevcut uygulama TNF inhibitörü tedavisi ile başlamaktır.
- 10) TNF inhibitörü tedavisi başarısızlığında; başka bir TNF inhibitörüne geçiş veya bir anti IL-17 tedavisi düşünülmelidir.
- 11) Hasta uzun süreli remisyondaysa biyolojik DMARD'ın azaltılması düşünülebilir.
- 12) Dirençli ağrısı veya dizabilitesi olan ve yapısal hasarın radyografik kanıtı olan hastalarda yaştan bağımsız olarak total kalça artroplastisi düşünülmelidir. Ciddi deformitesi olan hastalarda özelleşmiş merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir.
- 13) Hastalık seyrinde önemli bir değişiklik meydana gelirse, omurgada kırık gibi inflamasyon dışı nedenler akla gelmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

SpA, spondiloartrit; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; TNF, tümör nekroz faktör; IL-17, interlekin 17.

2.1.12.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre hasta eğitimi ve egzersiz tedavinin önemli yönlerindendir. Aksiyel SpA'da ev egzersizlerinin etkili olduğu bilinmekte ve bu nedenle hastalara önerilmektedir. Grup fizyoterapisinin ev egzersiz programlarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Fizik tedavi ev egzersizlerinden daha pahalıdır fakat bazı hastalarda gerekebilmektedir (127). Fizyoterapi ve rehabilitasyon, AS'li hastalarda farmakolojik olmayan tedavilerin bir parçası olup anti-inflamatuvar tedavinin alternatifi olarak değil, anti-inflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılabilir. Hastalığın sinsi şekilde ilerlediği ve hastanın hareketlerini kısıtladığı göz önünde bulundurularak fizyoterapi ve rehabilitasyona AS tanısı konulduktan hemen sonra başlanmalıdır. Fizyoterapi hastaların klinik durumuna, ihtiyaçlarına ve beklentilerine göre planlanmalı, uygun şekilde uygulanmalı ve izlenmelidir. Fizyoterapi genel kurallar ve kontrendikasyonlar göz önünde bulundurularak hastalık evresinden bağımsız olarak tüm hastalara ayaktan ya da yatan hasta programı şeklinde uygulanabilir. Yaşam boyu düzenli egzersiz tedavinin temelini oluşturmaktadır. Fleksibilite, germe ve solunum egzersizleri gibi konvansiyonel fizyoterapi protokollerinin yanı sıra havuz ve yer egzersizleri ve eşlik eden rekreasyonel aktiviteler önerilmektedir. Fizik tedavi modaliteleri adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (128).



NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug (biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç). (123)'ten değiştirilerek adapte edilmiştir.

Şekil 4. Ankilozan spondilit tedavi önerileri.

2.1.12.2. Farmakolojik tedaviler

2.1.12.2.1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) aksiyel SpA'lı hastalarda bel ağrısını ve sertliği azaltmada oldukça etkili ilaçlardır ve bu nedenle bu hastalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (125). NSAİİ'ler AS ve non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda benzer şekilde etkinliğe sahiptir. Hastalar genellikle NSAİİ tedavisinin ilk 2 haftasında tedaviye yanıt vermektedir. Etkinliğin değerlendirilmesinde; eğer kontrendike değilse en az 2 NSAİİ'nin tolere edilen maksimum dozda toplamda en az 4 hafta kullanılması önerilmektedir. NSAİİ'ler hastanın semptomlarına göre kullanılmalıdır. Hasta remisyondaysa doz azaltımı ya da ilaca ara verilmesi denenmelidir. Aksiyel SpA'lı hastalarda hastalığın erken döneminde başladığında NSAİİ'lerin daha etkili olduğu görülmektedir. Uzun süredir devam eden hastalığı olanlarda klinik remisyona ulaşma oranı yaklaşık %12-15 iken erken hastalıkta (hastalık süresi <3 yıl) %35'tir (33, 129, 130). Özellikle kronik olarak uygulandığında NSAİİ'lerin potansiyel yan etkilerine dikkat edilmelidir. Bu nedenle NSAİİ'ler sadece hastalar semptomatikse verilmelidir. Bu durumda tolere edilebilen en yüksek doz önerilmeli ve faydalar ve riskler sürekli değerlendirilmelidir. Hastalar kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Özellikle genç hastalarda uzun süreli NSAİİ kullanımının güvenilirliği ile ilgili çok sayıda tartışma mevcuttur. Herhangi bir hastalık nedeniyle en az 4 hafta NSAİİ ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği çalışmaların meta-analizinde NSAİİ'ler artmış kardiyovasküler hastalık riski ve gastrointestinal sistem komplikasyonu riski ile ilişkili bulunmuştur (131). Aksine iki çalışmadan elde edilen veriler NSAİİ'lere maruz kalmamanın artmış mortalite ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (125, 132, 133). NSAİİ tedavisi aksiyel SpA'lı hastalarda inflamasyonda azalma ve mobilitede artma ile ilişkilidir. Bu faktörler kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir. CRP yüksekliği olan hastalarda sürekli NSAİİ kullanımının, lüzum halinde kullanıma kıyasla azalmış radyografik progresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (76, 134). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan randomize bir çalışma bu etkiyi doğrulamamıştır (135). Sonuçta sürekli NSAİİ kullanımına, yapısal hasar progresyonu üzerine muhtemel koruyucu etkilerinden ziyade hastanın semptomları baz alınarak karar verilmelidir. NSAİİ kesildikten ya da dozu azaltıldıktan sonra semptomlar tekrarlıyorsa sürekli kullanım önerilmelidir (125).

2.1.12.2.2. Analjezikler

Aksiyel SpA'da analjeziklerin etkili olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır. Parasetamol ve opioidler gibi analjezikler, daha önceki tedavilerin başarısızlığı, kontrendike olması ve/veya zayıf tolere edilmesi nedeni ile devam eden ağrıda göz önünde bulundurulabilir.

2.1.12.2.3. Glukokortikoidler

Aksiyel hastalığı olanlarda uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi önerilmemektedir. Bir çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda 2 hafta boyunca 50 mg/gün oral prednizolon ile tedavi plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha iyi klinik yanıt ile ilişkili bulunmuştur. İki hafta boyunca kullanılan 20 mg/gün prednizolon ise plasebodan daha etkili bulunmamıştır (136). Genel olarak bu kadar yüksek dozda prednizolon çok fazla yan etkiye neden olabilir.

Lokal glukokortikoid enjeksiyonları artrit ve entezit tedavisinde bir seçenek olabilir. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada glukokortikoid ile sakroiliak eklem enjeksiyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (137).

2.1.12.2.4. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease-modifying antirheumatic drugs [DMARD])

Konvansiyonel DMARD'lar spondiloartritlerin aksiyel bulgularının tedavisinde genel olarak etkili değildir fakat bu ajanlar periferik bulguların tedavisinde sınırlı bir role sahip olabilir (138). Bir Cochrane derlemesinde sülfasalazinin (SSZ) sabah tutukluğu ve ESH'yi azaltmada bazı yararları olduğu gösterilmiştir fakat fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite ve entezit üzerine yararı gösterilmemiştir. SSZ tedavisinden erken evredeki, yüksek ESH (veya aktif hastalık) veya periferik artriti olan hastaların yarar görebileceği belirtilmiştir (139).

Metotreksat (MTX) ile ilgili bir derlemede AS tedavisinde MTX kullanımının yararını destekleyecek bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (140).

AS'li hastalarla yapılan bir çalışmada leflunomid tedavisi ile periferik artrit üzerine iyileşme izlenirken, aksiyel semptomlarda iyileşme bildirilmemiştir (141).

Biyolojik ilaçlara karşı oluşan antikorların önlenmesinde bir konvansiyonel DMARD ile bir biyolojik ilacın kombine kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalarda aksiyel SpA'lı hastalarda TNF inhibitörü ile bir DMARD kombinasyonunun böyle bir avantajı olduğu gösterilmesine rağmen diğerlerinde gösterilememiştir (142-145). Bu nedenle böyle bir kombinasyon önerilmemektedir.

Sonuç olarak, konvansiyonel DMARD'ların aksiyel SpA'da etkili olmadığı gösterilmiştir. ASAS/EULAR tarafından tamamen aksiyel hastalığı olan hastalarda konvansiyonel DMARD kullanımı önerilmemektedir. SSZ periferik artriti olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (125).

2.1.12.2.5. Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri

Konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda TNF- α inhibitörü kullanımı düşünülmelidir. Bu konvansiyonel tedaviler non-farmakolojik yaklaşımları ve NSAİİ'leri içermektedir. Ağırlıklı olarak periferik semptomları olanlarda lokal glukokortikoid enjeksiyonunu ve sülfasalazin tedavisini de içerebilmektedir. Hastalık aktivitesi BASDAI veya ASDAS ile değerlendirilmektedir. Yüksek hastalık aktivitesi BASDAI ≥ 4 ya da ASDAS ≥ 2.1 olarak tanımlanmıştır (125).

Avrupa lkeleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve dünyanın diğer bölgelerinde 5 TNF inhibitörü (infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab, sertolizumab) AS tedavisinde onaylıdır. NSAİİ'ler ile konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu aktif AS'li hastalarda bu TNF inhibitörlerinden herhangi biri ile tedavi tüm eklem bulgularında, CRP düzeylerinde, sakroiliak eklem veya omurgada MRG ile saptanabilen inflamasyonda iyi veya çok iyi derecede iyileşmeye neden olmaktadır. Adalimumab, sertolizumab, etanersept ve golimumab Avrupa Birliği ve diğer pek çok ülkede aktif non-radyografik aksiyel SpA tedavisinde onay almıştır. ABD'de ise henüz onay almamıştır. Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency [EMA])'nın onayı CRP pozitifliği ya da MRG'de sakroiliak eklemlerde veya omurgada aktif inflamasyon varlığı gibi inflamasyonun objektif bulgularının grldğu hastalarla sınırlıdır. TNF inhibitörlerinin kas iskelet sistemi üzerine olan etkileri benzerdir. Bununla birlikte eklem dışı bulgular üzerine etkilerinde farklılıklar olabilmektedir. Monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab) İBH tedavisinde üveit rekürrensini önlemede (golimumab ile ilgili veri bulunmamakta) etkiliyken, etanersept

üveit ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermiştir ve İBH’de etkili değildir. Etanersept psöriatik cilt tutulumunda diğer TNF inhibitörlerine göre daha az etkili gibi görünmektedir. Bir meta-analizde non-radyografik aksiyel SpA’lı hastalarda TNF inhibitörüne yanıt AS’li hastalardakine benzer olarak bulunmuştur. ASAS 40 ve ASAS parsiyel remisyon kriterlerine göre değerlendirildiğinde aksiyel SpA’lı hastalarda TNF inhibitörüne yanıt sırasıyla %40-50 ve %25-33’e ulaşmaktadır. Aksiyel SpA’lı hastalarda CRP yüksekliği, kısa semptom süresi (ya da genç yaş) ve MRG’de aktif inflamasyon TNF inhibitörlerine iyi cevabın belirleyicileridir (125, 138, 146-148).

Aktif enfeksiyon ya da yüksek enfeksiyon riski varlığı, ileri kalp yetmezliği, lupus, multipl skleroz ve kanser TNF inhibitörü tedavisinin kontrendikasyonlarıdır. Tedaviye başlamadan önce rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları), hepatit B ve C için tarama yapılmalıdır. Hastalar latent ya da aktif tüberküloz açısından test edilmelidir. Aktif ya da latent tüberküloz mevcutsa TNF inhibitörü başlanmadan önce tedavi başlanmalıdır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcıları profilaktik olarak tedavi edilmelidir. Hepatit B virüs (HBV) kor antijeni (HBcAg)’ne karşı antikorları olan hastalar reaktivasyon açısından izlenmelidir. HBV’ye bağışıklığı olmayan yüksek riskli hastalara hepatit B aşısı düşünülmelidir. Tedaviye başlamadan önce ya da tedavi sırasında hastalara mevsimsel influenza aşısı önerilmektedir. 60 yaş ve üstü hastalarda herpes zoster aşısı düşünülmelidir (23, 130).

Farklı TNF inhibitörleri için tedavide kalma oranları oldukça benzerdir ve 2 yılda yaklaşık %80’dir (149). Hastaların tedaviye devam etmemesinin yan etki gelişmesi, etkisizlik ya da etkinin kaybı ve hasta uyumu gibi farklı nedenleri vardır. TNF inhibitörlerine iyi yanıt veren aksiyel SpA’lı hastalarda ilacın kesilmesi vakaların %75-90’ında relaps ile sonuçlanmaktadır fakat iyi yanıt verenlerde TNF inhibitörünün azaltılması hastaların %52-86’sı tarafından tolere edilmiştir (33). Tedaviye başladıktan en az 12 hafta sonra tedavi yanıtı değerlendirilir. ASDAS için ≥ 1.1 ve BASDAI için ≥ 2 iyileşme olması ve uzman görüşünün tedavinin devam ettirilmesi yönünde olması halinde biyolojik DMARD tedavisine devam edilmesi önerilir. En az 6 aydır remisyonda olan hastada biyolojik DMARD’ın yavaşça azaltılması düşünülebilir. Azaltma doz azaltması ya da uygulama aralığını arttırmak (“spacing”) şeklinde olabilir (125).

TNF inhibitörlerinin yeni kemik oluşumu üzerine etkileri net değildir. Böyle bir etkinin ölçülebilir hale gelmesi yıllar alabilir. Kısa dönem TNF inhibitörü tedavisinin radyografik progresyonu inhibe etmediği gösterilmiştir (150).

TNF inhibitörlerinin en önemli yan etkisi enfeksiyondur. Güncel veriler enfeksiyon riskindeki artışın tedavinin ilk yılında daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Monoklonal antikorları kullanan hastalarda çözünür reseptörleri kullanan hastalara göre latent tüberküloz reaktivasyon riski 3-4 kat daha sıktır. Tüberküloz riski hastalığın endemik olduğu ülkelerde daha yüksektir. TNF inhibitörü kullanımı ile kanser (melanom, melanom dışı cilt kanserleri, lenfoma) riskinde artış görülebilmektedir. Anti-TNF tedavisi sırasında yeni gelişen akut üveit ya da akut üveit atakları, yeni başlangıçlı psöriazis, yeni başlayan İBH ya da İBH’de alevlenme gibi paradoksal reaksiyonlar görülebilmektedir. İnfliksımab ile infüzyon reaksiyonları ya da subkutan uygulanan ilaçlara karşı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları sık görülen potansiyel yan etkilerdendir (151, 152).

2.1.12.2.6. Diğer biyolojik ajanlar

İnterlökin-23 ve IL-17 aksını hedef alan tedaviler aksiyel SpA’lı hastalarda oldukça umut verici görünmektedir. Bugüne kadar IL-17 inhibitörü üzerine çalışma verileri sadece radyografik aksiyel SpA’da mevcuttur. IL-17 inhibitörü secukinumab AS’li hastalarda etkili bulunmuştur ve bunun sonucunda Avrupa Birliği, ABD ve dünyanın diğer bölgelerinde AS tedavisinde onay almıştır. Direkt karşılaştırma olmamasına rağmen, secukinumab ile görülen etkinlik TNF inhibitörü çalışmalarındaki yanıt oranlarına benzer görünmektedir. Ayrıca secukinumab Anti-TNF tedavisinin başarısız olduğu ya da başka sebepler ile kesildiği hasta alt gruplarında da etkili bulunmuştur (125, 153, 154). IL-17 inhibitörü tedavisinin aktif İBH olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Secukinumab Crohn hastalığında plaseboya kıyasla etkili bulunmamıştır ve daha fazla yan etki görülmüştür (155).

Bir çalışmada ustekinumab (IL-12 ve IL-23’ün p40 alt birimine karşı monoklonal antikor) AS’li hastalarda etkili bulunmuştur (156).

Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) ve abatasept (T hücre modülatörü), tosilizumab (IL-6 reseptör antagonisti) radyografik aksiyel SpA’lı hastalarda etkili bulunmamıştır

(157-159). Rituksimab (B hücrelerindeki CD20'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikor) ile belirsiz sonuçlar gösterilmiştir ve bu ajan ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (160).

2.1.12.3. Cerrahi

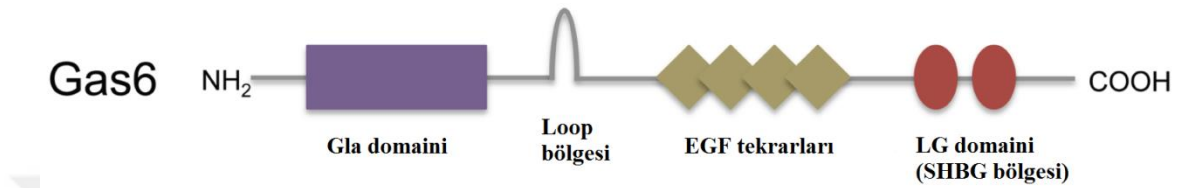
Kalça replasmanı ve spinal kama osteotomisinin aksiyel SpA'lı hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Dirençli ağrısı veya dizabilitesi olan ve yapısal hasarın radyografik kanıtı olan hastalarda yaştan bağımsız olarak total kalça artroplastisi düşünülmelidir. Ciddi deformitesi olan hastalarda özelleşmiş merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir (125).

2.2. Growth arrest-specific protein 6 (GAS6)

Growth arrest-specific protein 6 (büyüme durdurucu spesifik protein 6, Gas6) growth arrest-specific 6 geninin ürünüdür. Gas6 geni ilk olarak 1988 yılında embriyonik fare fibroblastlarında, büyümenin durduğu durumlarda ekspresyonu artan (up-regüle olan) genlerin görüntülenmesi sırasında tanımlanmıştır ve 1993 yılında karakterize edilmiştir. Gas6, 75kDa'luk vitamin K bağımlı bir proteindir. Bir diğer K vitamini bağımlı protein olan protein S ile yüksek oranda (%44) yapısal benzerlik göstermektedir (161, 162). Yapısal benzerliğine rağmen Gas6'nın eksprese olduğu dokular protein S'den farklıdır. Protein S'nin aksine Gas6'nın asıl sentezlendiği yer karaciğer değildir. Gas6 kapiller endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, kemik iliği hücreleri gibi birçok dokuda eksprese edilmektedir. Karaciğerde Gas6 üretimi çok azdır. Gas6 plazmada çok düşük konsantrasyonlarda (0,16-0,28 nmol/L) bulunmaktadır ve plazma konsantrasyonu protein S'den yaklaşık 1000 kat daha düşüktür (9, 163).

Gas6 Tyro3, Axl ve Mer (TAM) tirozin kinaz reseptörü ailesinin ortak ligandıdır. Gas6, TAM reseptörleri içerisinde Axl için en yüksek afiniteye sahiptir ve bunu sırasıyla Tyro3 ve Mer izler (164-166). Gas6 N-terminal γ -karboksiglutamik asit (Gla) domaini, bir loop bölgesi, 4 epidermal growth factor (epidermal büyüme faktörü, EGF)-benzeri domain ve iki globüler laminin G (LG)-benzeri domain içeren C-terminal sex hormone binding globulin (seks hormon bağlayıcı globulin, SHBG)-benzeri yapıdan oluşan multimodüler bir proteindir (Şekil 5). Gla bölgesi; kofaktör olarak K vitaminine ihtiyaç duyan gama-glutamil karboksilaz enzimi ile endoplazmik retikulumda glutamat

rezidülerinin post-translasyonel modifikasyona uğradığı K vitamini bağımlı bölgedir (9, 10). Gla domaini Gas6'nın negatif yüklü membran fosfolipidlerine bağlanmasına aracılık eder. Anyonik fosfolipidlerin hücre yüzeyinde bulunması hücre hasarı, aktivasyonu ve apoptozisin bulgularıdır. Bu nedenle Gla domaini ile Gas6 çok sayıda patolojide görülen aktive olmuş ya da apoptotik hücreleri hedef almaktadır (167). LG domaini Gas6'nın Axl reseptörü ile etkileşimi için gereklidir (168).



Gas6, Tyro3 ve Mer'e kıyasla Axl'a daha yüksek afinite ile bağlanan K vitamini bağımlı bir proteindir. Gla domaini hücre membranı ile temas etmeyi sağlar. LG domaini reseptörlerin immunoglobulin benzeri domainlerine bağlanır. Gas6; growth arrest-specific protein 6, Gla; gama-karboksiglutamik asit, EGF; epidermal growth factor, LG; laminin G, SHBG; seks hormon bağlayıcı globulin. (188)'den alınarak adapte edilmiştir.

Şekil 5. Gas6'nın yapısı.

Gas6/TAM sistemi hücre sağkalımı, proliferasyonu, hücre adezyonu, migrasyonu, homeostazis ve inflamatuvar sitokin salınımında rol almaktadır (169-173). İnflamasyon, koagülopati, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli patolojilerde Gas6/TAM komponentlerinin aktivite/ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır (11, 12). Gas6 plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Septik şok, şiddetli akut pankreatit gibi bazı inflamatuvar durumlarda plazma Gas6 düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (174, 175).

Gas6 apoptotik hücrelerin makrofaj ve dendritik hücrelerce temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır (13). Gas6/TAM sinyalizasyonu ve sonucunda meydana gelen dendritik hücre ve makrofajlardaki inflamatuvar yanıtların intrinsek inhibisyonu Gas6'nın doğal bağışıklık ve inflamasyon süreçlerinin kontrolünde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (14). Azalmış Gas6 seviyeleri apoptotik hücrelerin yetersiz temizlenmesine yol açabilmekte ve bu durum immün hücrelerin hücre içi içeriğe maruz kalmasına ve inflamatuvar yanıtın yayılmasına neden olmaktadır (14). Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) bazı hastaların lenf nodlarının germinal merkezlerinde fagosite edilmemiş apoptotik hücreler bulunmaktadır ve bu hastaların makrofajlarının

apoptotik hücreleri fagosit etme yeteneği sıklıkla azalmıştır. Apoptotik hücrelerin temizlenmesindeki bir yetersizlik SLE sebeplerinden biri olarak belirtilmektedir (176). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Gas6/TAM sisteminin SLE patogenezinde yer aldığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (177, 178).

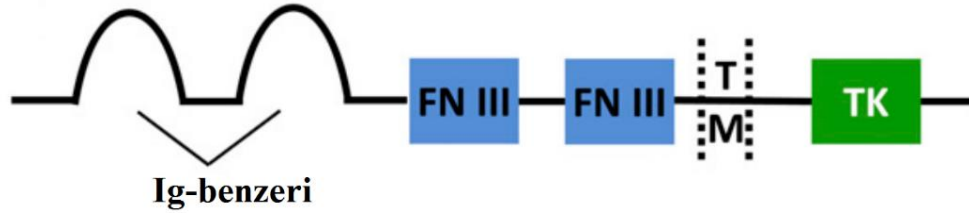
TAM reseptör sinyalinin dendritik hücrelerde TNF, IL-6 ve tip I interferonlar (IFN) gibi Toll-like reseptör (TLR) ile indüklenen sitokin üretimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı düzenleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca Gas6 monosit/makrofajlarda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β ekspresyonunu azaltmaktadır. Azalmış ya da kesilmiş TAM reseptör sinyalizasyonunun SLE, RA gibi kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalık gelişimine yol açabileceği belirtilmektedir (179-181). TAM reseptörlerinden yoksun (TAM triple knock-out) olan mutant farelerin geniş spektrumda otoimmünitinin eşlik ettiği, şiddetli lenfoproliferatif bir hastalık geliştirdiği gösterilmiştir (182).

Ankilozan spondilitte görülen sistemik osteoporoz TNF ve IL-6 inflamatuvar yanıtının osteoblastları inhibe etmesi ve osteoklastları stimüle etmesi ile açıklanabilir (88). Gas6/Tyro3 sistemi osteoklastların farklılaşmasını indüklemekte ve Gas6 osteoklastların kemik rezorpsiyonu aktivitesini stimüle etmektedir (183, 184).

2.3. Axl reseptör tirozin kinaz

Tyro3, Axl ve Mer (TAM) reseptörleri, reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesinin alt ailelerinden birini oluşturmaktadır (185). RTK'lar sitoplazmik domainlerinde düzenlenmiş bir protein tirozin kinaz aktivitesi içeren hücre yüzeyi transmembran reseptörleridir. Ekstrasellüler ligandlar için sensör görevi görürler. Ligandın bağlanması reseptör dimerizasyonunu ve reseptörün kinazının aktivasyonunu (otofosforilasyon) tetikler. Bu durum fosforilasyona ve en sonunda hücrelerin fizyolojisini değiştiren çok sayıda “downstream” sinyal proteininin aktivasyonuna yol açar. TAM reseptörleri 1991 yılında ayrı bir RTK alt ailesi olarak tanımlanmıştır (180, 186). 1995 yılına kadar “orphan” reseptörler olarak kabul edilmiştir. 1995 yılında ligandları protein S ve Gas6 tanımlanmıştır (164-166).

TAM reseptörleri ekstrasellüler domainlerinde art arda iki immünoglobulin-benzeri ve iki fibronektin (FN) tip III tekrarları içermektedir. Bunlar tek-geçişli bir transmembran domaini ve bir sitoplazmik protein tirozin kinaza bağlıdır (Şekil 6) (167).



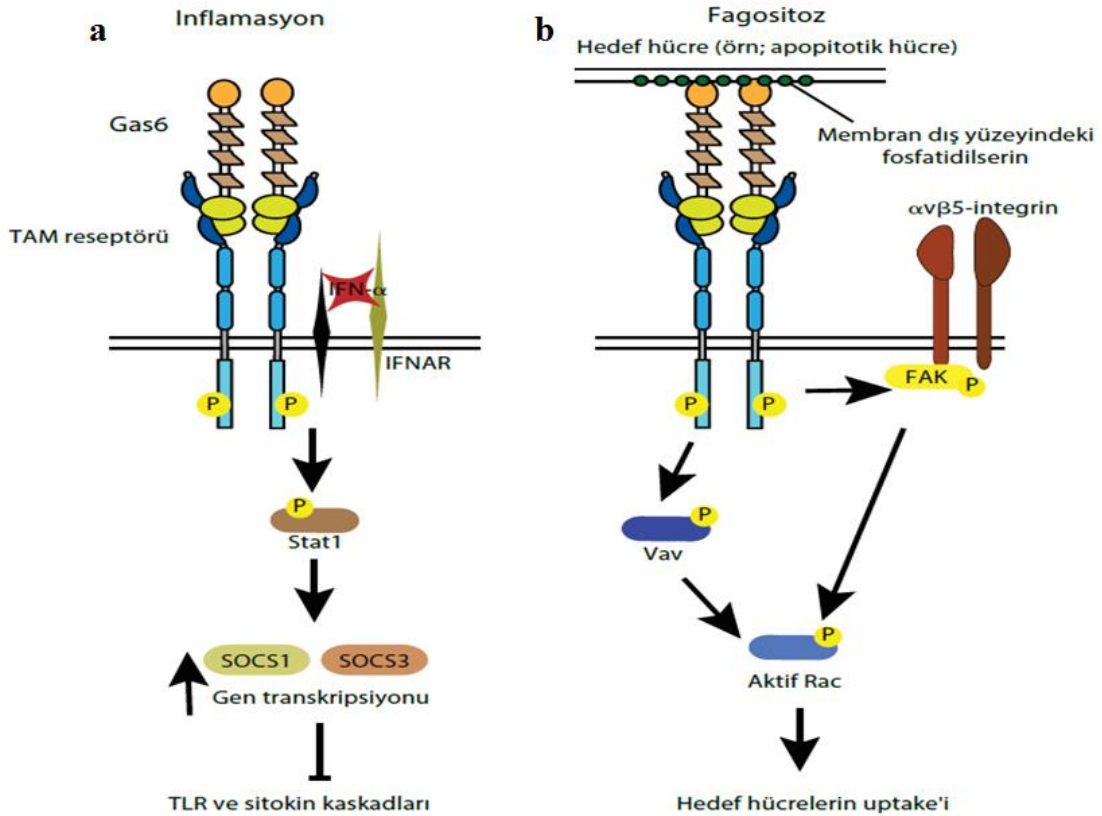
TAM reseptörleri iki Ig-benzeri domain, iki FN III domaini, bir TM ve bir TK domaininden oluşmaktadır. TAM; Tyro3, Axl, Mer, Ig; immünoglobulin, FN III; fibronektin tip III benzeri, TK; tirozin kinaz, TM; transmembran domaini. (167)'den alınarak adapte edilmiştir.

Şekil 6. TAM reseptör yapısı.

Axl (Ark, Tyro7, Ufo olarak da bilinen) ilk olarak 1991 yılında kanser hücrelerinde keşfedilmiştir. İsmi kontrolsüz anlamına gelen Yunanca “anexelektro” kelimesinden almaktadır (187). Axl geni 19. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Molekül ağırlığı tam glikozillenmiş durumda yaklaşık 140 kDa, kısmi glikozillenmiş durumda 120 kDa’dur (188). Birçok kronik patolojik durumda Axl aktivitesinde artma ya da aşırı ekspresyon görülmektedir. Axl epitelyal, mezenkimal ve hematopoetik kökenli pek çok organ ve hücrede yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir fakat lenfosit ve granülositlerde bulunmamaktadır. Axl reseptörü çok sayıda hücrede sağkalım, büyüme, agregasyon, migrasyon ve anti-inflamasyon gibi çeşitli fonksiyonları düzenlemektedir. Gas6/Axl yolağı ağırlıklı olarak kanserde incelenmiştir. Bununla birlikte artan kanıtlar Gas6/Axl yolağının kronik immün hastalıklarda patofizyolojik bir rolü olduğunu desteklemektedir (10, 180, 189, 190).

Axl sinyalizasyonunun sonuçları hücre tipi, uyarıcı ve diğer sinyal moleküllerinin varlığına bağlı olarak değişir. NK hücrelerinin farklılaşması için Tyro3 ve Mer ile kombinasyon halinde Axl sinyali gereklidir. Axl, sitokin aracılı inflamasyonu sınırlandırarak doğal bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu kısmen janus kinaz (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) yolağının aktivitesine bağlıdır. Tip I IFN tarafından Axl’in upregülasyonu TNF- α üretiminin azalması için gereklidir. Bu kolit ve kolorektal adenomlarda koruyucu bir rol olarak artmaktadır (188). Gas6’nın apoptotik bir hücrenin yüzeyindeki fosfatidilserine bağlanmasının, bağlanan ligand ve fagosit üzerindeki reseptör arasında bir köprü oluşturabileceği hipotezi ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda Mer sinyalizasyonu ile $\alpha\beta 5$ -integrin arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Fokal adezyon kinazın (FAK) Mer-bağımlı fosforilasyonu ile sinyal amplifikasyonu meydana gelir. Mer ile $\alpha\beta 5$ -

integrinin birlikte ekspresyonu Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) aktivasyonu ve apoptotik hücrelerin fagositozu üzerinde sinerjistik etkiye sahiptir (191, 192). TAM tarafından pro-inflamatuvar sinyallerin negatif regülasyonu ve doğal bağışıklık hücrelerindeki fagositoz otoimmün hastalıklarda ileri sürülen mekanizmadır (Şekil 7). İnterferon- α/β reseptörünün (IFNAR) aktivasyonu Gas6/Axl yolağını tetikler. Gas6/Axl yolağı doğal bağışıklık hücrelerindeki Twist1 (transcription factor twist homolog 1), SOCS-1 (suppressor of cytokine signaling 1) ve SOCS-3 gibi pro-inflamatuvar sinyal supresörleri üzerinden toll-like ve sitokin reseptör sinyalini inhibe eder. Bunlar birlikte ele alındığında Axl bağımlı sinyalin doğal bağışıklık hücrelerinde immünsupresif yolaklarda yer aldığını göstermektedir (179, 190, 193).



TAM reseptörleri ligand bağlanması ile fosforile ve aktive olur. a) TAM reseptörlerinin aktivasyonu IFN alfa reseptörünü (IFNAR) biraraya getirir ve bu durum signal transducer and activator of transcription 1'in (Stat1) aktivasyon ve nükleer translokasyonuna yol açar. Sonuç olarak suppressor of cytokine signalling (SOCS) 1 and 3'ün transkripsiyonu artar ve TLR (toll-like reseptör) ve sitokin inflamatuvar kaskadlarının supresyonu ile sonuçlanır. b) Mer, fokal adezyon kinaz içeren (FAK) alfa(v) beta(5) integrin bağımlı mekanizma üzerinden ya da Vav içeren bir alternatif yolak üzerinden fagositozu indüklemeye sinyali verebilir. Her iki yolak Rac'da (Ras-related C3 botulinum toxin substrate) birleşerek sitoskeletal reorganizasyonu başlatır ve sonunda fagositoza yol açar. (191)'den alınarak adapte edilmiştir.

Şekil 7. Sadeleştirilmiş TAM reseptör inflamasyon ve fagositoz sinyalizasyon yolakları

Axl reseptörü hücre membranında bir proteolitik bölünmeye uğrar. Proteolitik bölünme ve ekstrasellüler domainin salınması soluble (çözünür) reseptör üretimine yol açar. Soluble Axl (sAxl)'ın insan serumunda sub-nanomolar konsantrasyonlarda (0,3-0,9 nM) bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölünme reseptörün inaktivasyonu ile sonuçlanır. Soluble reseptör, tirozin kinaz domaininden yoksundur ve ligand için tuzak (decoy) reseptör gibi davranır. sAxl serumda Gas6'ya bağlanır ve hücreye bağlı reseptörlerin Gas6 aracılı aktivasyonunu inhibe eder (177, 194-198).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine, 28 Eylül 2016 ile 07 Mart 2017 tarihleri arasında başvuran kronik bel ağrılı hastalar, ASAS SpA sınıflama kriterleri gereğince tarandı ve ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerini karşılayan 89 hasta dahil edildi. Hastalar BASDAI ≥ 4 olan aktif grup (n=45) ve BASDAI <4 olan inaktif grup (n=44) olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar anti-TNF kullanımına göre, anti-TNF kullanan hastalar (n=50) ve anti-TNF kullanmayan hastalar (n=39) olarak 2 gruba ayrıldı. İnflamatuvar bel ağrısı ve artrit hikayesi olmayan hastane çalışanları ve hastane ziyaretçileri sağlıklı kontrol grubuna (n=39) alındı. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldü ve 23/09/2016 tarihli 2016/509 nolu yerel etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) 18 yaş üzerinde olmak
- 2) ASAS aksiyel SpA klasifikasyon kriterlerini karşılamak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1) Diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalığı olan hastalar

- 2) Alkol kullanımı olan hastalar
- 3) HBV, HCV gibi viral hepatiti olan hastalar
- 4) Malignitesi olan hastalar
- 5) Aktif tüberkülozu olan hastalar
- 6) Akut enfeksiyonu olan hastalar

3.2. Değerlendirme

Her hasta için standart bir olgu bildirim formu dolduruldu. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, hastalık tutulumları, kullanılan ilaçlar, aile hikayesi ve ekstra-artiküler tutulum yönünden sorgulandı. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metotları;

3.2.1. Ağrının değerlendirilmesi

Hastalarda ağrı nümerik değerlendirme skalası (numerical rating scale, NRS) ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrının olmadığı durumu 0, en şiddetli ağrının olduğu durumu 10 kabul etmeleri istenerek, hastalığa bağlı geçen hafta ortalama ne kadar spinal ağrıları olduğunu işaretlemeleri istendi.

3.2.2. Hastanın global değerlendirmesi

Hastanın global değerlendirmesi NRS ile değerlendirildi. Hastalara “hastalığınız geçen hafta ortalama ne kadar aktifti?” diye soruldu. Hiç aktif olmadığı durumu 0, çok aktif olduğu durumu 10 kabul ederek 0-10 arasında yanıt vermeleri istendi.

3.2.3. Kullanılan ilaçlar

Hastaların geçmişte kullandıkları ve mevcut kullandıkları ilaçlar ve dozları kayıt edildi.

3.2.4. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastaların klinik hastalık aktivitelerini değerlendirmek için referans test olarak “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASDAI) kullanıldı (Tablo 4). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6

sorudan oluşmaktadır. Sorular yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrsı ve şişliği, lokalize hassasiyet (entezopati) ve sabah tutukluğundan oluşur. Hastalardan bir hafta önceki durumlarını düşünerek soruları cevaplamaları ve skala üzerinde uygun bir yeri işaretlemeleri istendi. İlk 5 sorunun 0-10 arası başında ve sonunda sırasıyla “yok” – “çok şiddetli” yazan NRS üzerinde işaretlenmesi istendi. Sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan soruda 0; sabah tutukluğu yok, 5; bir saat süren sabah tutukluğu, 10; iki saat veya daha uzun süren sabah tutukluğunu belirtmekteydi. 5. ve 6. sorunun ortalaması hesaplandı. Soru 1-2-3-4’ün değerlerinin toplamı hesaplandı ve çıkan sonuç soru 5 ve 6’dan elde edilen ortalamaya eklendi. Son olarak çıkan sonuç 5’e bölündü ve 0-10 arasında BASDAI skoru elde edildi. BASDAI ≥ 4 ise aktif hastalık olarak kabul edildi.

3.2.5. Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) kullanıldı. Hastaların sağ ve sol olmak üzere servikal rotasyonları, tragus duvar mesafeleri, lomber lateral fleksiyon ölçümleri yapıldı ve ortalamaları alındı. Hastalara ek olarak modifiye Schober testi yapıldı ve intermalleolar mesafeleri ölçüldü. Hastaların BASMI skoru ASAS tarafından önerilen 3 kategorili BASMI hesaplama cetveli kullanılarak hesaplandı (Tablo 5). Ölçülen her bir parametre için hesaplama cetveline göre 0, 1 ya da 2 puan verildi. Toplam skor 0-10 arasındaydı. BASMI skoru ne kadar yüksekse hastaların hastalığa bağlı hareket kısıtlılığı o kadar şiddetlidir.

Ayrıca hastaların göğüs ekspansiyonu ve oksiput duvar mesafeleri, el parmak zemin mesafeleri de ölçüldü.

Tablo 4. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirilmesi

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için lütfen cevabınızı temsil eden kutuyu işaretleyiniz.

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

çok şiddetli

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

çok şiddetli

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

çok şiddetli

4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

çok şiddetli

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

yok

1 saat

2 saat veya daha fazla

Tablo 5. BASMI hesaplama cetveli (3 kategorili sistem)

	0 (Hafif)	1 (Orta)	2 (Şiddetli)
Servikal rotasyon (sağ ve solun ortalaması, derece)	>70 derece	20-70 derece	<20 derece
Tragus duvar mesafesi (sağ ve solun ortalaması, cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber lateral fleksiyon (sağ ve solun ortalaması, cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Lomber fleksiyon (modifiye Schober, cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Maksimal intermalleolar mesafe (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

3.2.6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde SF-36 ölçeği kullanıldı (EK 1). Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve sağlığın 8 boyutunu değerlendirmektedir (Tablo 6). Bunlar;

- 1) Fiziksel fonksiyon (10 madde)
- 2) Fiziksel rol kısıtlaması (4 madde)
- 3) Ağrı (2 madde)
- 4) Sosyal fonksiyon (2 madde)
- 5) Mental sağlık (5 madde)
- 6) Emosyonel rol kısıtlaması (3 madde)
- 7) Enerji/canlılık (4 madde)
- 8) Genel sağlık algısı (5 madde)'dir.

Hastanın sağlık durumunun son bir yıl içindeki değişimini sorgulayan ikinci soru puanlanmamaktadır. SF-36 her bir alt ölçek için 0-100 arasında ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Yüksek puanlar daha iyi bir sağlık durumunu işaret ederken, düşük puanlar sağlıktaki bozulmayı göstermektedir. Her bir alt ölçekteki soruların puanları daha önceden belirlenmiştir. Olası en düşük ham puan, alt ölçek ile ilgili sorulardan alınabilecek en düşük puanı, olası en yüksek ham puan, ilgili sorulardan alınabilecek en

yüksek puanı ve olası puan aralığı ise ilgili sorulardan alınabilecek en yüksek ve en düşük puan arasındaki farkı gösterir. Puanlar hesaplanırken her bir alt ölçeğe ait soruların cevaplarının puanları toplanır ve ham ölçek puanı elde edilir. Daha sonra bu ham ölçek puanından olası en düşük ham puan çıkarılır. Çıkan sonuç olası puan aralığına bölünür. Son olarak, elde edilen sonuç 100 ile çarpılır ve dönüştürülmüş puan hesaplanır.

Dönüştürülmüş puan = [(Ham ölçek puanı – olası en düşük ham puan) / olası puan aralığı] x 100

Tablo 6. SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi boyutları

Boyutlar	Soruların anketteki numaraları	Olası en düşük ve en yüksek ham puanlar	Olası puan aralığı
Fiziksel fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10, 30	20
Fiziksel rol kısıtlaması	4a+4b+4c+4d	4, 8	4
Ağrı	7+8	2, 12	10
Genel sağlık algısı	1+11a+11b+11c+11d	5, 25	20
Enerji/canlılık	9a+9e+9g+9i	4, 24	20
Sosyal fonksiyon	6+10	2, 10	8
Emosyonel rol kısıtlaması	5a+5b+5c	3, 6	3
Mental sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5, 30	25

3.3. Laboratuvar değerlendirme

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda gerçekleştirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç kalmaları istendi ve sabah 08:00-09:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Hastaların rutin poliklinik muayenesi sırasında istenen (çalışılan) tetkiklerinden tam kan sayımı, ESH, CRP, kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) parametreleri değerlendirildi.

Gas6 ve sAx1 çalışılması için hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden (kontrol grubundan) alınan venöz kan örnekleri 1000 x g'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2cc'lik eppendorf tüplerine konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Tam kan sayımı Siemens ADVIA 2120i cihazı (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany) ile çalışıldı. ESH, Alifax Test 1 cihazı (Alifax, Padova, Italy) ile ölçüldü. Rutin biyokimya ölçümleri Roche cobas c 702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitler kullanılarak gerçekleştirildi. CRP ölçümleri, Dade Behring cihazı ve kitiyle nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Gas6, Human Gas6 (Growth Arrest-Specific Protein 6) ELISA kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, China, Katalog numarası: E-EL-H0078) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Axl, Human AXL (AXL Receptor Tyrosine Kinase) ELISA kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, China, Katalog numarası: E-EL-H2619) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

3.4. İstatistiksel analiz

Veriler R Studio 3.2.2 programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için median ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerini karşılayan, aksiyel SpA tanılı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takipli toplam 89 hasta ve 39 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo 7). Aksiyel SpA'lı 89 hastanın yaş ortalaması $36,87 \pm 9,24$ ve kontrol grubundaki 39 kişinin yaş ortalaması $36,82 \pm 11,94$ bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,982$).

Aksiyel SpA'lı hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $26,27 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun VKİ değeri $27,14 \pm 5,28 \text{ kg/m}^2$ bulundu. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'leri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,324$).

Tablo 7. Tüm hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=89)	Kontrol (n=39)	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	değeri
Yaş (yıl)	$36,87 \pm 9,24$	$36,82 \pm 11,94$	0,982
VKİ (kg/m^2)	$26,27 \pm 4,25$	$27,14 \pm 5,28$	0,324

n; olgu sayısı, VKİ; vücut kitle indeksi, SS; standart sapma.

Çalışmaya alınan 89 hastanın 36'sı (%40,4) kadın, 53'ü (%59,6) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 39 sağlıklı gönüllünün ise 17'si (%43,6) kadın, 22'si (%56,4) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark yoktu ($p=0,740$). Hastaların 31'i (%34,8), kontrol grubundakilerin 7'si (%17,9) sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,054$). Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları ve sigara içme durumları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 8). Hastalarda ilk şikayetlerin başlangıç süresi median 10 yıl (aralık: 0,5-35), tanı süresi median 5 yıl (aralık: 0,5-35) ve tanıda gecikme median 2 yıl (aralık:0-25) olarak bulundu. Hastaların 41'inde (%46,1) CRP düzeyi yüksek bulundu. Hastaların 29'unda (%32,6) ESH yüksekti. 89 hastanın 29'unda (%32,6) periferik artrit öyküsü, 15'inde (%16,9) üveit öyküsü mevcuttu. Hastaların BASMI total skoru median 1 (aralık: 0-8), BASDAI skoru median 4 bulundu (aralık: 0-9,90, tabloda gösterilmedi). Hastaların SF-36 fiziksel fonksiyon skoru median 65 (aralık: 5-100), SF-36 fiziksel rol kısıtlaması skoru median 25 (aralık: 0-100), SF-36 emosyonel rol kısıtlaması skoru median 33 (aralık: 0-100), SF-36 enerji/canlılık skoru median 40 (aralık: 0-90), SF-36 mental sağlık skoru median 56 (aralık: 8-96), SF-36 sosyal fonksiyon skoru median 50 (aralık: 0-100), SF-36 ağrı skoru median 45 (aralık: 0-100), SF-36 genel sağlık algısı skoru median 35 (aralık: 0-90) bulundu (tabloda gösterilmedi).

Tablo 8. Tüm hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları

		Hasta (n=89)	Kontrol (n=39)	P değeri
	Kadın	36 (%40,4)	17 (%43,6)	0,740
Cinsiyet	Erkek	53 (%59,6)	22 (%56,4)	
	Kullanıyor	31 (%34,8)	7 (%17,9)	0,054
Sigara	Kullanmıyor	58 (%65,2)	32 (%82,1)	

n; olgu sayısı.

Hastalar BASDAI değerlerine göre iki gruba ayrıldı. BASDAI ≥ 4 olanlar aktif gruba ($n=45$), BASDAI < 4 olan hastalar inaktif gruba ($n=44$) dahil edildi. Aktif gruptaki 45 hastanın yaş ortalaması $37,18 \pm 9,13$ inaktif gruptaki 44 hastanın yaş ortalaması $36,55 \pm 9,44$ bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $36,82 \pm 11,94$ idi. Yaş ortalaması açısından aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,958$).

Aktif grubun ortalama VKİ değeri $26,82 \pm 4,57 \text{ kg/m}^2$, inaktif grubun ortalama VKİ değeri $25,71 \pm 3,87 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu. Kontrol grubunun VKİ değeri $27,14 \pm 5,28 \text{ kg/m}^2$ idi. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,322$). Aktif hasta grubunun, inaktif hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik özellikleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Aktif Grup (n= 45)	İnaktif Grup (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P değeri
Yaş (yıl)	37,18 $\pm$ 9,13	36,55 $\pm$ 9,44	36,82 $\pm$ 11,94	0,958
VKI (kg/m ²)	26,82 $\pm$ 4,57	25,71 $\pm$ 3,87	27,14 $\pm$ 5,28	0,322

n; olgu sayısı, VKİ; vücut kitle indeksi, SS; standart sapma.

Aktif gruptaki 45 hastanın 23'ü (%51,1) kadın, 22'si (%48,9) erkekti. İnaktif gruptaki 44 hastanın 13'ü (%29,5) kadın, 31'i (%70,5) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 39 sağlıklı gönüllünün 17'si (%43,6) kadın, 22'si (%56,4) erkekti. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,112$). Aktif gruptaki hastaların 15'i (%33,3), inaktif gruptakilerin 16'sı (%36,4) ve kontrol grubundakilerin 7'si (%17,9) sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından aktif, inaktif ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,150$). Grupların cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları

		Aktif Grup (n= 45)	İnaktif Grup (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	23 (%51,1)	13 (%29,5)	17 (%43,6)	0,112
	Erkek	22 (%48,9)	31 (%70,5)	22 (%56,4)	
Sigara	Kullanıyor	15 (%33,3)	16 (%36,4)	7 (%17,9)	0,150
	Kullanmıyor	30 (%66,7)	28 (%63,6)	32 (%82,1)	

n; olgu sayısı.

Aktif ve inaktif grupta; anti-TNF kullanan, NSAİİ kullanan, DMARD kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların dağılımı aşağıda sunulmaktadır (Tablo 11).

Tablo 11. Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ilaç kullanım durumları

		Aktif grup (n=45)	İnaktif grup (n=44)	P değeri
Hastaların ilaç kullanımı	Anti-TNF kullananlar	11 (%24,4)	30 (%68,2)	<0,001
	Anti-TNF+NSAİİ kullananlar	8 (%17,8)	1 (%2,3)	
	NSAİİ kullananlar	14 (%31,1)	7 (%15,9)	
	NSAİİ+DMARD kullananlar	11 (%24,4)	3 (%6,8)	
	İlaç kullanmayanlar	1 (%2,2)	3 (%6,8)	

n; olgu sayısı, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör, NSAİİ; non-steroid anti-inflamatuvar ilaç, DMARD; hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç.

Aktif ve inaktif gruptaki DMARD kullanan hastaların tamamı sülfasalazin almaktaydı. Aktif grupta 19 hasta (%42,2), inaktif grupta 31 hasta (%70,5) anti-TNF tedavisi almaktaydı (Tablo 12). Anti-TNF kullanımı açısından aktif ve inaktif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,007). Aktif grupta TNF kullanan hastaların; 4'ü (%21,1) infliksimab, 7'si (%36,8) golimumab, 4'ü (%21,1) adalimumab, 3'ü (%18,8) etanersept ve 1'i (%5,3) sertolizumab kullanmaktaydı. İnaktif gruptaki anti-TNF kullanan 31 hastanın; 10'u (%32,3) infliksimab, 10'u (%32,3) golimumab, 2'si (%6,5) adalimumab, 8'i (%25,8) etanersept ve 1'i (%3,2) sertolizumab kullanmaktaydı.

Tablo 12. Aktif ve inaktif gruptaki hastaların anti-TNF kullanım durumları

	Aktif grup (n=45)	İnaktif grup (n=44)	P değeri
Anti-TNF kullananlar	19 (%42,2)	31 (%70,5)	
Anti-TNF kullanmayanlar	26 (%57,8)	13 (%29,5)	0,007

n; olgu sayısı, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör.

Aktif ve inaktif gruptaki hastaların periferik artrit hikayesi ve üveit hikayesi aşağıda gösterilmektedir (Tablo 13). Gruplar arasında periferik artrit ve üveit hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,764 ve p=0,370). Hastaların hiçbirinde muayene sırasında mevcut üveit veya periferik artrit saptanmadı.

Tablo 13. Aktif ve inaktif gruptaki hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları

		Aktif Grup (n= 45)	İnaktif Grup (n=44)	P değeri
Periferik artrit öyküsü	Evet	14 (%31,1)	15 (%34,1)	0,764
	Hayır	31 (%68,9)	29 (%65,9)	
Üveit öyküsü	Evet	6 (%13,3)	9 (%20,5)	0,370
	Hayır	39 (%86,7)	35 (%79,5)	

n; olgu sayısı.

Aksiyel SpA'lı aktif ve inaktif gruptaki hastaların median tanı süresi, ilk şikayetlerin başlangıç süresi, ağrı, hastanın global değerlendirmesi, ortalama servikal rotasyon, ortalama tragus duvar mesafesi, ortalama oksiput duvar mesafesi, ortalama lomber lateral fleksiyon, lomber modifiye Schober ölçümü, intermalleolar mesafe, göğüs ekspansiyonu, el parmak zemin mesafesi ölçümü, BASDAI, BASMI total, ASDAS-CRP değerleri, SF-36 emosyonel rol kısıtlaması (ERK), SF-36 fiziksel rol kısıtlaması (FRK), SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 ağrı, SF-36 genel sağlık algısı, SF-36 enerji/canlılık, SF-36 mental sağlık, ve SF-36 fiziksel fonksiyon skorları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 14). Aktif grupta inaktif gruba göre ağrı, hastanın global değerlendirmesi, el parmak zemin mesafesi, BASDAI, ASDAS-CRP skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Aktif grupta inaktif gruba göre intermalleolar mesafe ölçümü, SF-36 ERK, SF-36 FRK, SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 ağrı, SF-36 genel sağlık algısı, SF-36 enerji/canlılık, SF-36 fiziksel fonksiyon skoru anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$).

Tablo 14. Aktif ve inaktif gruptaki hastaların klinik özellikleri

	Aktif Grup		İnaktif Grup		P değeri
	(n= 45)		(n=44)		
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Tanı süresi (yıl)	5	0,50-18	6	0,50-35	0,135
İlk şikayetlerin başlangıç süresi (yıl)	10	0,50-30	3	1-35	0,136
Ağrı (NRS)	8	0-10	3	0-10	<0,001
Hastanın global değerlendirmesi (NRS)	6	0-10	3,50	0-8	<0,001
Ortalama servikal rotasyon (derece)	85	15-90	85	8-90	0,498
Ortalama tragus duvar mesafesi (cm)	16	11-36	15	9-34	0,322
Oksiput duvar mesafesi (cm)	7,50	2-30	7	2-24	0,770
Ortalama lomber lateral fleksiyon (cm)	13,25	2-26	15	1,50-23	0,257
Lomber modifiye Schober (cm)	4	0-8	5	0,50-8	0,343
İntermalleolar mesafe (cm)	103	65-133	115	66-135	0,032
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3,50	1-7	3,75	1,50-7	0,234
El parmak zemin mesafesi (cm)	16	0-66	9	0-37	0,023
BASDAI	6	4-9,90	2,20	0-3,9	<0,001
BASMI total	2	0-8	1	0-8	0,059
ASDAS-CRP	3,60	1,50-5,70	2,15	0,80-4	<0,001
SF-36 ERK skoru (%)	33	0-100	67	0-100	<0,001
SF-36 FRK skoru (%)	0	0-100	75	0-100	<0,001
SF-36 Sosyal fonksiyon skoru (%)	38	0-100	63	25-100	0,001
SF-36 Ağrı skoru skoru (%)	33	0-78	58	0-100	<0,001
SF-36 Genel sağlık algısı skoru (%)	25	0-85	45	5-90	0,009
SF-36 Enerji/Canlılık skoru (%)	30	0-70	45	5-90	0,001
SF-36 Mental sağlık skoru (%)	56	8-96	63	25-100	0,521
SF-36 Fiziksel fonksiyon skoru (%)	55	5-100	77,50	50-100	<0,001

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, NRS; nümerik değerlendirme skalası, BASDAI; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi ASDAS; Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP; C-reaktif protein, SF-36 ERK skoru; kısa form-36 emosyonel rol kısıtlaması skoru, SF-36 FRK skoru; kısa form-36 fiziksel rol kısıtlaması skoru.

Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 15). ESH ve CRP değerleri aktif grupta inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Hemoglobin, hematokrit ve kreatinin değerleri ise aktif grupta

inaktif gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Aktif grupta 22 hastada (%48,9), inaktif grupta 7 hastada (%15,9) eritrosit sedimentasyon hızı yüksek saptandı ($p<0,05$). Aktif grupta 29 hastada (%64,4), inaktif grupta 12 hastada (%27,3) CRP düzeyleri normalden yüksek bulundu ($p<0,05$ tabloda gösterilmedi).

Tablo 15. Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri

	Aktif Grup (n= 45)		İnaktif Grup (n=44)		P değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
ESH (mm/sa)	20	2-112	9	2-67	<0,001
CRP (mg/L)	7,75	3,14-73	3,22	3-79,40	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,70	8,90-17,10	15	9,80-17,30	0,007
Hematokrit (%)	41,80	32-50,80	45,10	31,90-50,40	0,015
Beyaz küre sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	7,86	3,32-12,42	7,36	4,85-11,62	0,088
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	279	168-519	267,50	154-427	0,268
Kreatinin (mg/dL)	0,70	0,39-1,12	0,78	0,46-1,09	0,032
ALT (u/L)	14,20	5-78	18	9-66,50	0,100
AST (u/L)	17	11-51	18	9-41	0,282

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri aşağıda verilmiştir (Tablo 16). Serum Gas6 düzeyi hasta grubunda 24,35 pg/mL (aralık: 0,43-279,57), kontrol grubunda 33,48 pg/mL (aralık: 0,43-1036,09) bulundu. Hastalar ve kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,119$). Serum sAx1 düzeyi hastalarda 12,70 ng/mL (aralık: 2,65-15,54), kontrol grubunda 13,45 ng/mL (aralık: 7,76-14,55) bulundu. Serum sAx1 düzeyi aksiyel SpA'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre serum Gas6 ve sAx1 seviyeleri değerlendirildi. Serum Gas6 düzeyi kadın hastalarda 40,43 pg/mL (aralık: 1,30-279,57), erkek hastalarda 20,43 pg/mL (aralık: 0,43-179,57) bulundu ($p=0,218$). Serum Gas6 düzeyi kontrol grubundaki kadınlarda 24,35 pg/mL (aralık: 4,35-1036,09), kontrol grubundaki erkeklerde 43,70 pg/mL (aralık: 0,43-443,91) bulundu ($p=0,611$). Serum

Gas6 düzeyi erkek hastalarda kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,030$). Serum sAxl düzeyi kadın hastalarda 12,77 ng/mL (aralık: 2,65-15,54), erkek hastalarda 12,70 ng/mL (aralık: 8,20-15,07) bulundu ($p=0,999$). Serum sAxl düzeyi kontrol grubundaki kadınlarda 13,35 ng/mL (aralık: 7,76-14,43), kontrol grubundaki erkeklerde 13,60 ng/mL (aralık: 12,41-14,55) bulundu ($p=0,948$). Serum sAxl düzeyi erkek hastalarda kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$). Serum Gas6 ve sAxl düzeyleri açısından kadın ve erkek hastalar arasında ya da kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tabloda gösterilmedi).

Tablo 16. Tüm hastalar ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri

	Hasta (n=89)		Kontrol (n=39)		P değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Gas6 (pg/mL)	24,35	0,43-279,57	33,48	0,43-1036,09	0,119
sAxl (ng/mL)	12,70	2,65-15,54	13,45	7,76-14,55	<0,001

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, Gas6; growth arrest-specific protein 6, sAxl; soluble Axl.

Serum Gas6 düzeyi aktif grupta 23,48 pg/mL (aralık: 0,87-279,57), inaktif grupta 29,78 pg/mL (aralık: 0,43-157,83) bulundu. Kontrol grubunda serum Gas6 düzeyi 33,48 pg/mL (aralık: 0,43-1036,09) idi. Serum Gas6 düzeyi açısından aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,295$). Serum sAxl düzeyi aktif grupta 12,70 ng/mL (aralık: 2,65-14,13), inaktif grupta 12,74 ng/mL (aralık: 7,16-15,54) bulundu. Kontrol grubunda sAxl düzeyi 13,45 ng/mL (aralık: 7,76-14,55) idi. Aktif grup ve inaktif grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,999$). Aktif ve inaktif grupta sAxl düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Aktif grup ve kontrol grubu, inaktif grup ve kontrol grubu arasında sAxl düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Aktif grup, inaktif grup, kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri aşağıda gösterilmektedir (Tablo 17).

Tablo 17. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri

	Aktif grup (n=45)		İnaktif grup (n=44)		Kontrol grubu (n=39)		P değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Gas6 (pg/mL)	23,48	0,87-279,57	29,78	0,43-157,83	33,48	0,43-1036,09	0,295
sAxl (ng/mL)	12,70	2,65-14,13	12,74	7,16-15,54	13,45	7,76-14,55	<0,001

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, Gas6; growth arrest-specific protein 6, sAxl; soluble Axl.

Hastalar anti-TNF kullanımlarına göre anti-TNF kullananlar ve anti-TNF kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Anti-TNF kullanan 50 hastanın yaş ortalaması $36,26 \pm 9,11$ anti-TNF kullanmayan 39 hastanın yaş ortalaması $37,64 \pm 9,46$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $36,82 \pm 11,94$ idi. Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,817$).

Anti-TNF kullananların ortalama VKİ değeri $26,62 \pm 4,68$ kg/m^2 , anti-TNF kullanmayanların ortalama VKİ değeri $25,82 \pm 3,63$ kg/m^2 ve kontrol grubunun ortalama VKİ değeri $27,14 \pm 5,28$ kg/m^2 olarak bulundu. Anti-TNF kullanan, anti-TNF kullanmayan grubun ve kontrol grubunun VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,441$). Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Anti-TNF kullanan (n=50)	Anti-TNF kullanmayan (n=39)	Kontrol (n=39)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	$36,26 \pm 9,11$	$37,64 \pm 9,46$	$36,82 \pm 11,94$	0,817
VKİ (kg/m^2)	$26,62 \pm 4,68$	$25,82 \pm 3,63$	$27,14 \pm 5,28$	0,441

n; olgu sayısı, VKİ; vücut kitle indeksi, SS; standart sapma, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör.

Anti-TNF kullanan hastaların 19'u (%38) kadın, 31'i (%62) erkekti. Anti-TNF kullanmayan hasta grubunun 17'si (%43,6) kadın, 22'si (%56,4) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 39 sağlıklı gönüllünün 17'si (%43,6) kadın, 22'si (%56,4) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

(p=0,822). Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 19).

Tablo 19. Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları

		Anti-TNF Kullanan (n=50)	Anti-TNF Kullanmayan (n=39)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	19 (%38)	17 (%43,6)	17 (%43,6)	0,822
	Erkek	31 (%62)	22 (%56,4)	22 (%56,4)	
Sigara	Kullanıyor	18 (%36)	13 (%33,3)	7 (%17,9)	0,151
	Kullanmıyor	32 (%64)	26 (%66,7)	32 (%82,1)	

n; olgu sayısı, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör.

Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastaların periferik artrit hikayesi ve üveit hikayesi aşağıda gösterilmektedir (Tablo 20). Hastaların hiçbirinde muayene sırasında mevcut üveit ya da periferik artrit saptanmadı.

Tablo 20. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan grubun periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları

		Anti-TNF kullanan (n=50)	Anti-TNF kullanmayan (n=39)	P değeri
Periferik artrit öyküsü	Evet	19 (%38)	10 (%26,6)	0,217
	Hayır	31 (%62)	29 (%74,4)	
Üveit öyküsü	Evet	10 (%20)	5 (%12,8)	0,369
	Hayır	40 (%80)	34 (%87,2)	

n; olgu sayısı, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör.

Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastaların tanı süresi, ilk şikayetlerin başlangıç süresi, ağrı, hastanın global değerlendirmesi, ortalama servikal rotasyon, ortalama tragus duvar mesafesi, ortalama oksiput duvar mesafesi, ortalama lomber lateral fleksiyon, lomber modifiye Schober ölçümü, intermalleolar mesafe, göğüs ekspansiyonu, el parmak zemin mesafesi ölçümü, BASDAI, BASMI total, ASDAS-CRP değerleri, SF-36 emosyonel rol kısıtlaması (ERK), SF-36 fiziksel rol kısıtlaması (FRK), SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 ağrı, SF-36 genel sağlık algısı, SF-36 enerji/canlılık, SF-36 mental sağlık, ve SF-36 fiziksel fonksiyon skorları aşağıda

gösterilmektedir (Tablo 21). Anti-TNF kullanan grupta ağrı, hastanın global değerlendirmesi, BASDAI ve ASDAS-CRP skorları anti-TNF kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). SF-36 ağrı skoru ise anti-TNF kullanan grupta kullanmayanlara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 21. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların klinik özellikleri

	Anti-TNF kullanan (n=50)		Anti-TNF kullanmayan (n=39)		P değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Tanı süresi (yıl)	6	1-18	5	0,50-35	0,096
İlk şikayetlerin başlangıç süresi (yıl)	10	1-25	10	0,50-35	0,193
Ağrı (NRS)	4	0-10	8	0-10	<0,001
Hastanın global değerlendirmesi (NRS)	4,50	0-10	5	0-10	0,012
Ortalama servikal rotasyon (derece)	85	8-90	85	15-90	0,360
Ortalama tragus duvar mesafesi (cm)	15,25	9-36	16	11-28	0,977
Oksiput duvar mesafesi (cm)	7	3-30	7	2,22	0,930
Ortalama lomber lateral fleksiyon (cm)	13,75	1,50-23	15	2-26	0,865
Lomber modifiye Schober (cm)	5	0,50-8	5	0-8	0,585
İntermalleolar mesafe (cm)	109,50	65-135	112	77-135	0,124
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3,5	1-7	3,5	1-7	0,758
El parmak zemin mesafesi (cm)	14	0-51	12	0-66	0,735
BASDAI	3,15	0,90-9,90	5,20	0-9	0,002
BASMI total	1	0-8	1	0-8	0,604
ASDAS-CRP	2,30	1,30-5	3,60	0,80-5,70	<0,001
SF-36 ERK skoru (%)	50	0-100	33	0-100	0,545
SF-36 FRK skoru (%)	25	0-100	0	0-100	0,173
SF-36 Sosyal fonksiyon skoru (%)	50	0-100	50	0-100	0,145
SF-36 Ağrı skoru (%)	58	0-90	38	0-100	0,007
SF-36 Genel sağlık algısı skoru (%)	32,50	0-90	35	10-85	0,547
SF-36 Enerji/Canlılık skoru (%)	40	5-80	40	0-90	0,654
SF-36 Mental sağlık skoru (%)	52	8-96	64	20-92	0,175
SF-36 Fiziksel fonksiyon skoru (%)	70	5-100	60	5-100	0,102

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör, NRS; nümerik değerlendirme skalası, BASDAI; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi ASDAS; Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP; C-reaktif protein, SF-36 ERK skoru; kısa form-36 emosyonel rol kısıtlaması skoru, SF-36 FRK skoru; kısa form-36 fiziksel rol kısıtlaması skoru.

Aktif ve inaktif gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 22). Anti-TNF kullanmayanlarda ESH ve CRP düzeyi kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı değerleri anti-TNF kullananlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Anti-TNF kullanan 9 hastada (%18), anti-TNF kullanmayan 20 hastada (%51,3) eritrosit sedimantasyon hızı yüksek bulundu ($p<0,05$). Anti-TNF kullanan 17 hastada (%34), anti-TNF kullanmayan 24 hastada (%61,5) CRP düzeyleri yüksek bulundu ($p<0,05$ tabloda gösterilmedi).

Tablo 22. Anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri

	Anti-TNF kullanan (n=50)		Anti-TNF kullanmayan (n=39)		P değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
ESH (mm/sa)	9	2-41	22	2-112	<0,001
CRP (mg/L)	3,32	3,02-27,70	8,90	3-79,40	0,002
Hemoglobin (g/dL)	15,15	8,90-17,30	13,70	9,40-17,10	0,003
Hematokrit (%)	44,60	32,10-50,40	41,50	31,90-50,80	0,016
Beyaz küre sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	7,71	3,32-11,64	7,54	4,20-12,42	0,629
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	261,50	154-472	320	185-519	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,73	0,52-1,09	0,73	0,39-1,12	0,676
ALT (u/L)	17	5-78	15,80	8-42	0,293
AST (u/L)	17,80	9-51	17	12-41	0,596

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör ESH; eritrosit sedimantasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz.

Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri aşağıda verilmiştir (Tablo 23). Serum Gas6 düzeyi anti-TNF kullanan grupta 21,52 pg/mL (aralık: 0,43-179,57), anti-TNF kullanmayan grupta 29,57 pg/mL (aralık: 0,87-279,57) ve kontrol grubunda 33,48 pg/mL (aralık: 0,43-1036,09) bulundu. Serum Gas6 düzeyleri açısından anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$). Serum sAx1 düzeyi anti-TNF kullanan grupta 12,66 ng/mL (aralık: 7,27-15,54), anti-TNF kullanmayan grupta 12,84 ng/mL (aralık: 2,65-15,07) ve kontrol grubunda 13,45 ng/mL (aralık: 7,76-14,55) bulundu. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında

anlamlı fark yoktu ($p=0,999$). Anti-TNF kullanan hastalar ile kontrol grubu ve anti-TNF kullanmayan hastalar ile kontrol grubu arasında sAxl düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Tablo 23. Anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri

	Anti-TNF kullanan (n=50)		Anti-TNF kullanmayan (n=39)		Kontrol grubu (n=39)		p değeri
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Gas6 (pg/mL)	21,52	0,43-179,57	29,57	0,87-279,57	33,48	0,43-1036,09	0,136
sAxl (ng/mL)	12,66	7,27-15,54	12,84	2,65-15,07	13,45	7,76-14,55	<0,001

n; olgu sayısı, min; minimum, maks; maksimum, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör Gas6; growth arrest-specific protein 6, sAxl; soluble Axl.

Ayrıca hastalar anti-TNF kullanımı ve hastalık aktivitesine göre aktif anti-TNF kullananlar, aktif anti-TNF kullanmayanlar, inaktif anti-TNF kullananlar ve inaktif anti-TNF kullanmayanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Aktif anti-TNF kullanan gruptaki hastaların yaş ortalaması $36,26\pm9,67$ aktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması $37,85\pm8,84$ inaktif anti-TNF kullanan gruptaki hastaların yaş ortalaması $36,26\pm8,91$ inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması $37,23\pm10,97$ bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $36,82\pm11,94$ idi. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,980$).

VKİ değerleri aktif anti-TNF kullanan grupta $28,28\pm5,20$ kg/m², aktif anti-TNF kullanmayan grupta $25,75\pm3,80$ kg/m², inaktif anti-TNF kullanan grupta $25,60\pm4,09$ kg/m², ve inaktif anti-TNF kullanmayan grupta $25,96\pm3,41$ kg/m² bulundu. Kontrol grubunun VKİ değeri $27,14\pm5,28$ kg/m² idi. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,224$). Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri aşağıda gösterilmektedir (Tablo 24).

Tablo 24. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Aktif (n=45)		İnaktif (n=44)		Kontrol (n=39)	P değeri
	Anti-TNF (+) (n=19)	Anti-TNF (-) (n=26)	Anti-TNF (+) (n=31)	Anti-TNF (-) (n=13)		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	36,26±9,67	37,85±8,84	36,26±8,91	37,23±10,97	36,82±11,94	0,980
VKİ (kg/m ²)	28,28±5,20	25,75±3,80	25,60±4,09	25,96±3,41	27,14±5,28	0,224

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullanan, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayan, VKİ; vücut kitle indeksi, SS; standart sapma.

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 25). Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,300 ve p=0,360).

Tablo 25. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları

		Aktif (n=45)		İnaktif (n=44)		Kontrol (n=39)	P değeri
		Anti-TNF (+) (n=19)	Anti-TNF (-) (n=26)	Anti-TNF (+) (n=31)	Anti-TNF (-) (n=13)		
Cinsiyet	Kadın	9 (%47,4)	14 (%53,8)	10 (%32,3)	3 (%23,1)	17 (%43,6)	0,300
	Erkek	10 (%52,6)	12 (%46,2)	21 (%67,7)	10 (%76,9)	22 (%56,4)	
Sigara	Kullanıyor	6 (%31,6)	9 (%34,6)	12 (%38,7)	4 (%30,8)	7 (%17,9)	0,360
	Kullanmıyor	13 (%68,4)	17 (%65,4)	19 (%61,3)	9 (%69,2)	32 (%82,1)	

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullanan, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayan.

Periferik artrit ve üveit öyküsü açısından aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,420 ve p=0,474). Hasta gruplarının periferik artrit ve üveit hikayesi aşağıda gösterilmektedir (Tablo 26).

Tablo 26. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları

		Aktif (n=45)		İnaktif (n=44)		p değeri
		Anti-TNF (+) (n=19)	Anti-TNF (-) (n=26)	Anti-TNF (+) (n=31)	Anti-TNF (-) (n=13)	
Periferik artrit öyküsü	Evet	6 (%31,6)	8 (%30,8)	13 (%41,9)	2 (%15,4)	0,420
	Hayır	13 (%68,4)	18 (%69,2)	18 (%58,1)	11 (%84,6)	
Üveit öyküsü	Evet	4 (%21,1)	2 (%7,7)	6 (%19,4)	3 (%23,1)	0,474
	Hayır	15 (%78,9)	24 (%92,3)	25 (%80,6)	10 (%76,9)	

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullanan, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayan.

Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların tanı süresi, ilk şikayetlerin başlangıç süresi, ağrı, hastanın global değerlendirmesi, ortalama servikal rotasyon, ortalama tragus duvar mesafesi, ortalama oksiput duvar mesafesi, ortalama lomber lateral fleksiyon, lomber modifiye Schober ölçümü, intermalleolar mesafe, göğüs ekspansiyonu, el parmak zemin mesafesi ölçümü, BASDAI, BASMI total, ASDAS-CRP değerleri, SF-36 emosyonel rol kısıtlaması (ERK), SF-36 fiziksel rol kısıtlaması (FRK), SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 ağrı, SF-36 genel sağlık algısı, SF-36 enerji/canlılık, SF-36 mental sağlık ve SF-36 fiziksel fonksiyon skorları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 27).

Tablo 27. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların klinik özellikleri

	Aktif (n= 45)				İnaktif (n=44)				P değeri
	Anti-TNF (+) (n=19)		Anti-TNF (-) (n=26)		Anti-TNF (+) (n=31)		Anti-TNF (-) (n=13)		
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Tanı süresi (yıl)	5	1-18	5	0,50-16	6	2-18	5	0,50-35	0,211
İlk şikayetlerin başlangıç süresi (yıl)	10	1-25	10	0,50-30	10	5-22	8	1-35	0,263
Ağrı (NRS)	7 ^c	0-10	8 ^c	5-10	3 ^{a,b}	0-8	7	0-10	<0,001
Hastanın global değerlendirmesi (NRS)	5 ^c	0-10	6,5 ^{c,d}	3-10	4 ^{a,b}	1-8	3 ^b	0-6	<0,001
Ortalama servikal rotasyon (derece)	82,50	20-90	85	15-90	85	8-90	85	20-90	0,611
Ortalama tragus duvar mesafesi (cm)	17	11-36	15,75	12-26	15	9-34	17	11-28	0,557
Oksiput duvar mesafesi (cm)	8	3-30	7,25	2-22	7	3-24	7	2-19	0,855
Ortalama lomber lateral fleksiyon (cm)	12,50	2-20	14,50	2-26	15	1,50-23	15	4-20	0,650
Lomber modifiye Schober (cm)	4	1-8	4	0-8	5	0,50-8	6	1,50-8	0,501
İntermalleolar mesafe (cm)	100 ^d	65-129	106,50	77-133	112	66-135	120 ^a	93-135	0,022
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3,50	1-7	3,50	1-7	3,50	2-7	4	1,50-7	0,593
El parmak zemin mesafesi (cm)	16,50	0-51	15,50	0-66	10	0-36	0	0-37	0,087
BASDAI	5,20 ^{c,d}	4-9,90	6,50 ^{c,d}	4,50-9	2,20 ^{a,b}	0,90-3,70	2,40 ^{a,b}	0-3,90	<0,001
BASMI total	2	1-8	1,50	0-8	1	0-8	1	0-7	0,187
ASDAS-CRP	3,10 ^c	1,50-5	3,95 ^{c,d}	2,30-5,70	2 ^{a,b}	1,30-3	2,40 ^b	0,80-4	<0,001
SF-36 ERK skoru (%)	33 ^d	0-100	33 ^{c,d}	0-100	67 ^b	0-100	100 ^{a,b}	0-100	0,001
SF-36 FRK skoru (%)	0 ^{c,d}	0-100	0 ^{c,d}	0-100	75 ^{a,b}	0-100	50 ^{a,b}	0-100	<0,001
SF-36 Sosyal fonksiyon skoru (%)	50	0-100	38 ^c	0-88	63 ^b	25-100	63	25-100	0,014
SF-36 Ağrı skoru (%)	45 ^c	0-78	23 ^{c,d}	0-65	58 ^{a,b}	13-90	68 ^b	0-100	<0,001
SF-36 Genel sağlık algısı skoru (%)	25 ^d	0-50	25	10-85	40	5-90	45 ^a	10-80	0,032
SF-36 Fiziksel fonksiyon skoru (%)	60 ^{c,d}	5-85	45,50 ^{c,d}	5-100	70 ^{a,b}	50-100	80 ^{a,b}	55-100	<0,001
SF-36 Enerji/Canlılık skoru (%)	30 ^{c,d}	10-55	32,50 ^{c,d}	0-70	45 ^{a,b}	5-80	45 ^{a,b}	10-90	0,014
SF-36 Mental sağlık skoru (%)	56	8-96	60	20-92	52	20-92	72	28-92	0,391

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullanan, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayan, NRS; nümerik değerlendirme skalası, BASDAI; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi ASDAS; Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP; C-reaktif protein, SF-36 ERK skoru; kısa form-36 emosyonel rol kısıtlaması skoru, SF-36 FRK skoru; kısa form-36 fiziksel rol kısıtlaması skoru.

a: Aktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

b: Aktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

c: İnaktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

d: İnaktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruptaki hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT ve AST değerleri

	Aktif (n= 45)		İnaktif (n=44)		P değeri
	Anti-TNF (+)	Anti-TNF (-)	Anti-TNF (+)	Anti-TNF (-)	
	(n=19)	(n=26)	(n=31)	(n=13)	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
ESH (mm/sa)	15 (2-35)	27 ^c (2-112)	8 ^b (2-41)	15 (2-67)	<0,001
CRP (mg/L)	6,30 (3,14-27,70)	11,05 ^c (3,17-73)	3,17 ^b (3,02-23,50)	3,27 (3-79,40)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	14,40 (8,90-16,50)	13,20 ^c (9,40-17,10)	15,30 ^b (9,80-17,30)	14,50 (9,90-16,30)	0,004
Hematokrit (%)	44,40 (32,10-50,20)	41,25 ^c (32-50,80)	46 ^b (33,90-50,40)	44,80 (31,90-48,10)	0,020
Beyaz küre sayısı (10 ³ /µL)	7,86 (3,32-11,64)	7,95 (4,20-12,42)	7,68 (4,85-10,66)	7,21 (5,35-11,62)	0,405
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	260 ^b (168-472)	341,50 ^{a,c} (185-519)	266 ^b (154-427)	308 (211-396)	0,003
Kreatinin (mg/dL)	0,68 (0,54-0,95)	0,71 (0,39-1,12)	0,78 (0,52-1,09)	0,79 (0,46-0,98)	0,175
ALT (u/L)	15 (5-78)	14 (8-33,10)	18 (9-66,50)	17 (9-42)	0,199
AST (u/L)	17 (11-51)	16,50 (12-23)	18 (9-35,40)	18 (12,40-41)	0,707

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullananlar, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayanlar, min; minimum, maks; maksimum, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz.

a: Aktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

b: Aktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

c: İnaktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

d: İnaktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan grupların ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri aşağıda verilmiştir (Tablo 29). Serum Gas6 düzeyi aktif anti-TNF kullanan grupta 22,61 pg/mL (aralık: 1,30-179,57), aktif anti-TNF kullanmayan grupta 23,91 pg/mL (aralık: 0,87-279,57), inaktif anti-TNF kullanan grupta 20,43 pg/mL (aralık: 0,43-129,13), inaktif anti-TNF kullanmayan grupta 40 pg/mL (aralık: 1,30-157,83) ve

kontrol grubunda 33,48 pg/mL (aralık: 0,43-1036,09) bulunmuştur. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,395$). Serum sAxl düzeyi aktif anti-TNF kullanan grupta 12,49 ng/mL (aralık: 11,07-13,50), aktif anti-TNF kullanmayan grupta 12,72 ng/mL (aralık: 2,65-14,13), inaktif anti-TNF kullanan grupta 12,68 ng/mL (aralık: 7,27-15,54), inaktif anti-TNF kullanmayan grupta 12,85 ng/mL (aralık: 7,16-15,07) ve kontrol grubunda 13,45 ng/mL (aralık: 7,76-14,55) bulundu. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan ve inaktif anti-TNF kullanmayan gruplar arasında sAxl düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Aktif anti-TNF kullanan grup ile kontrol grubu arasında, aktif anti-TNF kullanmayan grup ile kontrol grubu arasında ve inaktif anti-TNF kullanan grup ile kontrol grubu arasında sAxl düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,011$ ve $0,001$).

Tablo 29. Aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan, inaktif anti-TNF kullanan, inaktif anti-TNF kullanmayan grup ve kontrol grubunun serum Gas6 ve sAxl düzeyleri

	Aktif (n= 45)		İnaktif (n=44)		Kontrol (n=39)	P değeri
	Anti-TNF (+) (n=19)	Anti-TNF (-) (n=26)	Anti-TNF (+) (n=31)	Anti-TNF (-) (n=13)		
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Gas6 (pg/mL)	22,61 (1,30-179,57)	23,91 (0,87-279,57)	20,43 (0,43-129,13)	40 (1,30-157,83)	33,48 (0,43-1036,09)	0,395
sAxl (ng/mL)	12,49 ^e (11,07-13,50)	12,72 ^e (2,65-14,13)	12,68 ^e (7,27-15,54)	12,85 (7,16-15,07)	13,45 ^{a,b,c} (7,76-14,55)	<0,001

n; olgu sayısı, anti-TNF (+); anti-tümör nekroz faktör kullananlar, anti-TNF (-); anti-tümör nekroz faktör kullanmayanlar, min; minimum, maks; maksimum, Gas6; growth arrest-specific protein 6, sAxl; soluble Axl.

a: Aktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

b: Aktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

c: İnaktif anti-TNF kullanan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

d: İnaktif anti-TNF kullanmayan gruba göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

e: Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olan grubu gösterir.

Tüm hastalarda serum Gas6 düzeyi ile sAxl arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,292$, $p<0,01$). Kontrol grubunda serum Gas6 ve sAxl arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,432$, $p<0,01$, tabloda gösterilmedi). Hastalarda ilk şikayetlerin başlangıç süresi ile ortalama servikal rotasyon derecesi, ortalama lomber lateral fleksiyon, lomber modifiye Schober ölçümü

arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,323$, $r=-0,284$, $r=-0,304$ $p<0,01$). İlk şikayetlerin başlangıç süresi ile göğüs ekspansiyonu arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,256$ $p<0,05$). Hastalarda ilk şikayetlerin başlangıç süresi ile BASMI total skoru arasında pozitif yönde çok zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,228$ $p<0,05$, tabloda gösterilmedi). Hastalarda serum Gas6 ve sAx1 düzeyi ile ESH, CRP gibi akut faz reaktanları ve BASDAI ve ASDAS-CRP gibi hastalık aktivitesi göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Aktif grup, inaktif grup, anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve tüm hastalarda serum Gas6 ve sAx1 düzeyinin çeşitli parametreler ile korelasyonu aşağıda verilmiştir (Tablo 30).

Aktif grupta serum Gas6 düzeyi ile sAx1 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,359$, $p<0,05$). Anti-TNF kullanan grupta serum Gas6 düzeyi ile semptom süresi arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,289$, $p<0,05$).

Aktif grup, inaktif grup, anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve tüm hastalarda serum Gas6 ve sAx1 düzeyleri ile ESH, CRP gibi akut faz reaktanları, BASDAI, ASDAS-CRP gibi hastalık aktivitesi göstergeleri arasında ve BASMI (BASMI total skoru) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Aktif anti-TNF kullanan grupta serum Gas6 düzeyi ile semptom süresi arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,540$, $p<0,05$, tabloda gösterilmedi).

Tablo 30. Aktif grup, inaktif grup, anti-TNF kullanan grup, anti-TNF kullanmayan grup ve tüm hastalarda serum Gas6 ve sAxl düzeyinin çeşitli parametreler ile korelasyonu

Korelasyon	Grup				
	Aktif Grup	İnaktif Grup	Anti-TNF kullananlar	Anti-TNF kullanmayanlar	Tüm hastalar
	r değeri				
Gas6-sAxl	0,359*	0,208	0,263	0,310	0,292**
Gas6-yaş	0,065	-0,011	0,075	0,009	0,042
Gas6-VKİ	-0,172	0,130	0,069	-0,190	-0,032
Gas6-semptom süresi	-0,104	-0,268	-0,289*	-0,019	-0,183
Gas6-BASDAI	-0,121	0,039	0,005	-0,078	-0,012
Gas6-BASMI total	0,032	-0,057	-0,052	0,106	0,007
Gas6-ASDAS CRP	-0,158	0,161	-0,010	-0,078	-0,012
Gas6-ESH	-0,085	-0,022	-0,152	-0,087	-0,051
Gas6-CRP	-0,200	0,111	-0,020	-0,170	-0,028
sAxl-yaş	-0,069	-0,156	-0,060	-0,187	-0,108
sAxl-VKİ	0,047	0,081	0,030	0,130	0,054
sAxl-semptom süresi	0,143	-0,115	-0,035	0,081	0,017
sAxl-BASDAI	-0,027	-0,102	-0,044	-0,075	-0,058
sAxl-BASMI total	0,049	-0,064	-0,110	0,117	-0,005
sAxl-ASDAS CRP	-0,141	0,056	-0,079	-0,047	-0,038
sAxl-ESH	-0,138	0,062	-0,085	-0,122	-0,077
sAxl-CRP	-0,186	0,085	-0,117	-0,004	-0,043

r değeri; korelasyon katsayısı, *, p<0,05, **, p<0,01, anti-TNF; anti-tümör nekroz faktör, Gas6; growth arrest-specific protein 6, sAxl; soluble Axl, VKİ; vücut kitle indeksi, BASDAI; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi ASDAS; Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimantasyon hızı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada aksiyel SpA'lı hastalarda serum sAxl düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gösterdik. Serum Gas6 düzeyi bakımından aksiyel SpA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar hastalık aktivitesine göre, aktif ve inaktif hastalığa sahip olanlar olarak iki gruba ayrıldığında aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Aktif grup ve inaktif grupta serum sAxl düzeyleri benzerdi ve her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Anti-TNF kullanımına göre hastalar, anti-TNF kullananlar ve anti-TNF kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldığında; anti-TNF kullanan, anti-TNF kullanmayan hastalar ve kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu. Serum sAxl düzeyi açısından anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayanlar arasında anlamlı fark yoktu; fakat her iki grupta da sAxl düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

Gas6 kapiller endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, kemik iliği hücreleri gibi birçok doku/hücrede eksprese edilmektedir. Gas6, TAM tirozin kinaz reseptörü ailesinin ortak ligandıdır ve TAM reseptörleri içerisinde Axl için en yüksek afiniteye sahiptir (9, 162, 164). Axl epitelyal, mezenkimal ve hematopoetik kökenli pek çok organ ve hücrede yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir (10). Gas6/TAM sistemi hücre sağkalımı, proliferasyonu, hücre adezyonu, migrasyonu, homeostazis ve inflamatuvar sitokin salınımlarında rol almaktadır (169-173). Gas6 apoptotik hücrelerin makrofaj ve dendritik hücrelerce temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Gas6/TAM

sinyalizasyonu ve bunun sonucunda meydana gelen dendritik hücre ve makrofajlardaki inflamatuvar yanıtların intrinsek inhibisyonu Gas6'nın doğal bağışıklık ve inflamasyon süreçlerinin kontrolünde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir. Gas6/Axl yoluyla doğal bağışıklık hücrelerindeki Twist1, SOCS-1 ve SOCS-3 gibi pro-inflamatuvar sinyal supresörleri üzerinden toll-like ve sitokin reseptör sinyalini inhibe eder. TAM reseptör sinyalinin dendritik hücrelerde TNF, IL-6 gibi TLR ile indüklenen sitokin üretimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı düzenleyebildiği gösterilmiştir (13, 179-181, 190).

Aksiyel spondiloartrit, ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkileyen kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Hastalıkta inflamasyonun patogenezi ve tetikleyicileri hala tam olarak net değildir. Aksiyel SpA HLA-B27 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HLA-B27'nin hatalı katlanması endoplazmik retikulum stresi oluşturur ve katlanmamış protein yanıtının aktivasyonuna yol açar. Bu durum doğal bağışıklık hücrelerinde sitokin yanıtlarını tetikleyebilir ya da bu hücrelerin diğer uyarılara cevabını düzenleyebilir (199, 200). Erken SpA'lı hastaların inflamatuvar lezyonlarından alınan doku biyopsilerinde T hücreleri ve makrofajların baskın olarak bulunduğu bildirilmiştir (201). AS'li hastaların makrofajlarının lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonuna yanıt olarak kontrol grubuna göre daha fazla IL-10, IL-12p70, IL-23 ve TNF- α salgıladığı in vitro olarak gösterilmiştir (202). Bunlar aksiyel SpA patogenezinde doğal bağışıklık fonksiyonlarının rolü olabileceğini desteklemektedir. Doğal bağışıklık yanıtının negatif regülasyonunda TAM sisteminin fonksiyonu in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. TAM reseptörlerinden yoksun dendritik hücreler çeşitli TLR agonistlerine aşırı cevap vermekte ve yüksek miktarda pro-inflamatuvar sitokin üretmektedir (179). Camenisch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Mer yoksun farelerde lipopolisakkarit (LPS) uygulanmasından sonra aşırı TNF- α üretimi ve septik şok geliştiği gösterilmiştir (203). TAM aktivasyonu TLR3, TLR4 ve TLR9 ile indüklenen sitokin üretimini baskılamaktadır (179). Ayrıca TLR sinyalizasyonu nükleer faktör kapp B (NF κ B) aktivasyonu ile makrofajlarda Gas6 ekspresyonunu belirgin olarak azaltmaktadır. TLR sinyalizasyonu ile Gas6'nın down-regülasyonunun fare makrofajlarında TLR aracılı inflamatuvar sitokin üretimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Uygun TAM sinyalizasyonu bağışıklık sisteminin homeostatik düzenlenmesinde ve inflamasyonun rezolüsyonunda önemlidir (204). AS'li hastaların makrofajlarının LPS stimülasyonuna yanıt olarak daha

fazla sitokin salgıladığının gösterilmesi bu hastalarda Gas6/TAM sisteminin etkilenmiş olabileceğini ve inflamatuvar sitokin sentezi üzerine olan negatif regülatuvar etkilerinde azalma olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler Gas6/TAM sistemi aktivitesindeki değişikliklerin spondiloartrit etiyojisinde ya da patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon, koagülopati, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli patolojilerde Gas6/TAM komponentlerinin aktivite/ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır (11). Gas6 plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Şiddetli sepsiste plazma Gas6 düzeyinin yükseldiği ve organ disfonksiyonunun derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (205). SLE (178, 206), RA (207), Sjögren sendromu (SS) (14) gibi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta serum/plazma Gas6 ve/veya Axl düzeyleri araştırılmıştır. SLE'li hastalarda yapılan bir çalışmada Gas6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (178). Bir başka çalışmada ise Gas6 düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir (206).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde aksiyel spondiloartritte serum Gas6 ve sAxl düzeylerini ve hastalık aktivitesi ya da anti-TNF kullanımı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada aksiyel SpA'lı hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum Gas6 ve sAxl düzeylerini değerlendirmeyi ve aksiyel SpA'lı hastalarda serum Gas6 ve sAxl düzeyleri ile hastalık aktivitesi, anti-TNF kullanımı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Aksiyel SpA sinsi başlangıçlıdır ve yıllar içerisinde ilerleyerek sakroiliak eklemlerde ve omurgada yapısal hasar gelişmesine ve mobilitenin kısıtlanmasına neden olmaktadır. mNY kriterlerine göre AS tanısı için radyografik sakroiliit varlığı gereklidir (17); fakat radyografiler inflamasyon sonucu oluşan yapısal hasarı tespit etmektedir ve bu nedenle daha geç evrede pozitif olmaktadır. Klinik bulguları erken AS ile uyumlu ve sakroiliak eklem radyografileri normal ya da şüpheli olan 88 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %36'sında 5 yıl, %59'unda ise 10 yıl sonra radyografik sakroiliit gelişmiştir (18, 208). Aksiyel SpA tanısı genellikle zordur ve çeşitli çalışmalarda semptomların başlangıcı ile tanı konulması arasında ortalama 6-11 yıllık bir gecikme olduğu bildirilmiştir (209-213). Sakroiliak eklem değerlendirilmesinde MRG yönteminin daha yaygın kullanılmaya başlanması ve ASAS tarafından non-radyografik aksiyel

SpA'nın tanınması ile hastalara daha erken dönemde tanı konulabilmektedir. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) Ankilozan Spondilit Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda tanı gecikmesi ortalama $5\pm6,8$ yıl (median 2 yıl) olarak bulunmuştur (214). Behar ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada aksiyel SpA'da tanı gecikmesi median 2 yıl (aralık: 0-43) olarak bildirilmiştir (213). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalardakine benzer şekilde tanı gecikmesi median 2 yıl (aralık: 0-25) olarak bulundu.

Aksiyel SpA'da spinal semptomların yanı sıra periferik artrit, üveit gibi bulgular da görülebilmektedir. Üveit AS'li hastalarda en sık görülen eklem dışı bulgudur. Bir çalışmada SpA'da üveit prevalansı ortalama %32,7 olarak bildirilmiştir. SpA tipine göre üveit prevalansının değiştiği, ortalama hastalık süresi ile prevalansının arttığı ve HLA-B27 pozitif hastalarda üveit prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (215). Çalışmamızdaki hastaların %16,9'unda üveit öyküsü vardı. Bu farklı sonuç; hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği ve çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Önceki çalışmada hastaların ortalama hastalık süresi $17,7\pm1$ yıl iken bizim çalışmamızda hastalık süresi median 10 yıl (aralık: 0,5-35) idi. Hastalık süresi bizim çalışmamızdakine benzer (median 11 yıl) olan, TRASD AS Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmada AS'li hastalarda üveit mevcudiyeti/öyküsü %13,2 olarak bulunmuştur (214). 100 aksiyel SpA'lı hastanın yer aldığı başka bir çalışmada ise hastaların %17'sinde geçirilmiş üveit bildirilmiştir (216).

Artrit ve entezit hastalıkta en yaygın görülen periferik bulgulardır. Hastaların %30-50'sinde görülmekte ve hastalık seyrinde herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir (33). Behar ve arkadaşlarının çalışmasında 432 aksiyel SpA'lı hastanın %39,3'ünde periferik artrit öyküsü olduğu bildirilmiştir (213). Çalışmamızdaki hastaların %32,6'sında periferik artrit öyküsü mevcuttu ve literatür bilgisiyle uyumluydu.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) akut faz reaktanlarıdır ve inflamatuvar durumlarda yükselmektedir. Çeşitli çalışmalarda Gas6 düzeylerinin sepsis, septik şok, pankreatit gibi inflamatuvar durumlarda yükseldiği ve Gas6'nın bir akut faz proteini gibi davrandığı belirtilmiştir. Borgel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şiddetli sepsiste plazma Gas6 düzeylerinin yükseldiği ve organ disfonksiyonunun derecesi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (205). Bir başka

çalışmada sepsisli hastalarda Gas6 ve sAxl düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca Gas6 konsantrasyonunun CRP, prokalsitonin ve IL-6 ile, sAxl konsantrasyonunun ise prokalsitonin ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (217). Diğer bir çalışmada ise sepsisli hastalarda plazma Gas6 düzeyleri ile IL-6 ve prokalsitonin arasında korelasyon saptanırken, Gas6 düzeyi ile CRP arasında korelasyon bulunmamıştır (218). Doğal bağışıklığı inhibe eden Gas6'nın sepsisli hastalarda yüksek düzeylerde olması bağışıklık sisteminin çökmesini kolaylaştırabilir. Çalışmamızda aksiyel SpA'lı hastalarda serum Gas6 ve sAxl düzeyi ile ESH ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Ayrıca hastaları hastalık aktivitesine göre aktif ve inaktif olarak iki gruba ayırdığımızda yine her iki grupta da serum Gas6 ve sAxl düzeyi ile ESH ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptamadık. ESH ve CRP klinik pratikte hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte aksiyel SpA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde bu değerler yükselmektedir. Bu nedenle ESH ve CRP düzeyleri normal olan hastalar klinik parametrelere göre aktif hastalığa sahip olabilir (80, 219). Çalışmamızda tüm hastaların %32,6'sında ESH, %46,1'inde de CRP yüksekliği mevcuttu. Aktif hastaların ise %48,9'unda ESH, %64,4'ünde CRP normalden yüksek bulundu. Kiltz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aksiyel SpA'lı hastaların %51'inde CRP düzeyi yüksek bulunmuştur (216). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya göre daha düşük oranda CRP yüksekliği bulunmuş olması çalışmamıza anti-TNF kullanan hastaların da dahil edilmesi ile ilgili olabilir. Sonuç olarak, ESH ve CRP hastalık aktivitesiyle zayıf-orta derecede korelasyon göstermektedir, fakat çalışmamızda tüm hastalarda, aktif grupta ve inaktif grupta serum Gas6 ve sAxl seviyeleri ile BASDAI, ASDAS-CRP gibi hastalık aktivite göstergeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmaması, aksiyel SpA'da Gas6 ve sAxl düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Aksiyel SpA'da ağrı, tutukluk, inflamasyon ve inflamasyon sonucu meydana gelen yapısal hasar hastalarda spinal mobilitenin kısıtlanmasına ve yaşam kalitesinin etkilenmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda tüm hastaların BASMI total skoru median 1 (aralık:0-8) idi. Aktif grupta BASMI total skoru median 2 (aralık: 0-8), inaktif grupta median 1 (aralık: 0-8) bulundu. Aktif ve inaktif grup arasında BASMI total skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,059$). Hastalarımızın median BASMI total skorları daha önce yapılan bazı çalışmalardaki sonuçlara göre daha

düşüktü (220-222). Bu durum çalışmalara dahil edilen hastaların yaşları, hastalık süreleri, hastalık aktiviteleri, non-radyografik aksiyel SpA ve AS'li hasta sayısındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. AS'li hastaların daha yüksek BASMI değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın nedeni tam olarak net değildir. AS'li hasta grubundaki daha uzun hastalık süresi ve SİE/omurgadaki daha ciddi yapısal hasar ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (223). AS'li hastalarla yapılan çalışmalarda BASMI değerleri bu nedenle daha yüksek bulunmuş olabilir. Çalışmamızda hastaları AS ya da nonradyografik aksiyel SpA olarak sınıflamadık.

Hastalarımızın yaşam kalitesini SF-36 ölçeği ile değerlendirdik. Hastaların SF-36 fiziksel fonksiyon skoru median 65 (aralık: 5-100), SF-36 fiziksel rol kısıtlaması skoru median 25 (aralık: 0-100), SF-36 emosyonel rol kısıtlaması skoru median 33 (aralık: 0-100), SF-36 enerji/canlılık skoru median 40 (aralık: 0-90), SF-36 mental sağlık skoru median 56 (aralık: 8-96), SF-36 sosyal fonksiyon skoru median 50 (aralık: 0-100), SF-36 ağrı skoru median 45 (aralık: 0-100), SF-36 genel sağlık algısı skoru median 35 (aralık: 0-90) bulundu. En çok etkilenen boyutlar fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması ve genel sağlıktı. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda SF-36'da en çok etkilenen boyutun genel sağlık olduğu ve bunu FRK, ERK ve ağrı alt gruplarının takip ettiği bildirilmiştir (224). Salaffi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS'li hastalarda en fazla etkilenen SF-36 alt gruplarının FRK, ERK, ağrı ve genel sağlık olduğu bildirilmiştir (225). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarinkile uyumluydu. Daha önceki çalışmalarda hastalarda yaşam kalitesinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (224, 226, 227). Çalışmamızda aktif hastalığa sahip hastalarda tüm SF-36 boyutları inaktif hastalardan daha düşük skora sahipti. İki grup arasında mental sağlık skoru dışındaki diğer SF-36 boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (mental sağlık skoru için $p=0,521$, diğer boyutlar için $p<0,01$).

Konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu hastalarda anti-TNF'lerin kullanımı ile tedavide önemli ilerleme kaydedilmiştir. Anti-TNF tedavisi klinik semptomlarda, mobilite ve yaşam kalitesinde iyileşme, CRP düzeylerinde düşme, SİE ve omurgada MRG ile saptanabilen inflamasyonda iyileşmeye yol açmaktadır (33). Çalışmamızda anti-TNF kullanan hastalarda ağrı şiddeti, hasta global değerlendirmesi, ESH, CRP düzeyi, trombosit sayısı, BASDAI, ASDAS-CRP anti-TNF kullanmayanlara göre

anlamli düşük, SF-36 ağrı skoru, hemogloblin ve hematokrit anlamli yksek bulundu. Anti-TNF kullanan hasta grubunda inaktif hasta oranı kullanan gruptakilere gşe daha fazlaydı. Bu nedenle hastalık aktivitesi de iki grup arasında fark gşrölmesine katkıda bulunmuş olabilir. Anti-TNF alan ve almayan hastalar hastalık aktivitesine gşe iki alt gruba ayrıldığında, aktif anti-TNF kullanan ve aktif anti-TNF kullanan hastalar arasında sadece trombosit sayısı açısından anlamli fark saptandı. Bu fark TNF inhibitörlerinin trombositler üzerine olan etkilerinden kaynaklanmış olabilir. AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada infliksimab tedavisi sonrası 2. hafta, 6. hafta ve 10. haftadaki trombosit sayısında infüzyon öncesine gşe anlamli düşüş saptanmıştır (228). İnaktif anti-TNF kullanan hastalarda da trombosit sayısı inaktif anti-TNF kullanan hastalara gşe daha düşüktü; fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamli değildi.

Bu çalışmada aksiyel SpA'lı hastalarda serum Gas6 düzeyi kontrol grubuna gşe daha düşük bulundu; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamli değildi (sırasıyla median 24,35 pg/mL [aralık: 0,43-279,57] ve median 33,48 pg/mL [aralık: 0,43-1036,09], $p=0,119$). Hastalarda serum sAxl düzeyi kontrol grubuna gşe anlamli şekilde daha düşük bulundu (sırasıyla median 12,70 ng/mL [aralık: 2,65-15,54] ve median 13,45 ng/mL [aralık: 7,76-14,55], $p<0,001$). Aksiyel SpA'lı hastalarda serum Gas6 ve sAxl düzeylerini değerlendiren daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Sistemik inflamasyonla karakterize, kronik otoimmün bir hastalık olan SLE'de yapılan bir çalışmada ($n=150$, ortalama yaş $36,1\pm12,3$ yıl, %100 kadın) serum Gas6 düzeyi ortalama $43,01\pm28,02$ ng/mL, kontrol grubunda ($n=50$, ortalama yaş $36,2\pm6,9$ yıl, %100 kadın) ortalama $20,15\pm9,23$ ng/mL bulunmuştur ($p<0,001$) (178). Diğer bir sistemik inflamatuvar hastalık olan erişkin başlangıçlı Still hastalığında yapılan bir çalışmada hastalarda ($n=52$, ortalama yaş $39,7\pm12,8$ yıl, K/E 45/7) serum Gas6 düzeyi ortalama $25,37\pm7,71$ ng/mL, kontrol grubunda ($n=40$, ortalama yaş $37,6\pm7,8$ yıl, K/E 36/4) $19,86\pm5,01$ ng/mL ($p<0,001$) bulunmuştur (229). SLE ve erişkin Still hastalığında aynı marka kit ile yapılan bu iki çalışmada kontrol gruplarının serum Gas6 düzeyleri birbirine yakinken, hasta gruplarında Gas6 düzeyleri farklı bulunmuştur. Akut koroner sendromlu hastalarda serum sAxl düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubunda ($n=24$, ortalama yaş $55,13\pm10,96$ yıl, K/E 5/19) serum sAxl düzeyi median 96,97 ng/mL (IQR: 68,27-111,29) bulunmuştur (230). SLE'li hastalarda ($n=94$, ortalama yaş $28,7\pm9,4$ yıl, K/E 92/2) serum Axl düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada klinik olarak aktif

SLE'li hastalarda serum Axl düzeyi median 30,7 ng/mL (IQR: 23,7-41,6), klinik olarak inaktif hastalarda median 24,5 ng/mL (IQR: 21,3-28,4) ve kontrol grubunda (n=49, ortalama yaş 25,8±3,9 yıl, %100 kadın) median 17,2 ng/mL (IQR: 14,7-20,4) bulunmuştur (p<0,001) (231). Çalışmamız ve diğer çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar; hastalıkların patogenezlerinin farklı olması, çalışmalara dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, VKİ, eşlik eden hastalıklar, kullandıkları ilaçlar, hastalık süresi, hastalık aktivitesinin farklı olması, farklı marka kitlerin kullanılması gibi sebeplerden kaynaklanmış olabilir.

Hsiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada plazma Gas6 ve sAxl düzeylerinin kilolu ve obez adölesanlarda zayıflara kıyasla anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Gas6 seviyelerinin kilolu ve obez adölesanlarda plazma sAxl ve VKİ-Z skoru ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (232). Çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grubunun VKİ'leri benzerdi. Hastalarda ve kontrol grubunda sAxl ile VKİ ve Gas6 ile VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastalarda ve kontrol grubunda serum Gas6 ve sAxl arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Clauser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma Gas6 düzeylerinin cinsiyete göre değiştiği ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir (233). Plazma Gas6 düzeylerinin cinsiyete göre farklı olup olmadığını değerlendiren başka bir çalışmada ise erkeklerde Gas6 konsantrasyonu kadınlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (234). Çalışmalara dahil edilen kişilerin yaşları, kadınların menopoz durumları arasındaki farklılıklar sonuçların farklı bulunmasına neden olmuş olabilir. Bu çalışmada serum Gas6 ve sAxl düzeyleri açısından kadın ve erkek hastalar arasında ya da kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda aktif gruptaki hastalarda serum Gas6 düzeyleri inaktif gruptaki hastalara ve sağlıklı gönüllülere daha düşüktü; ancak aktif grupla inaktif grup, aktif grupla kontrol grubu ya da inaktif grupla kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Aktif ve inaktif grubun serum sAxl düzeyleri birbirine benzerdi ve her grupta da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Aktif grupta Gas6 ve sAxl arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Her iki grupta da Gas6 ve sAxl seviyeleri ile ağrı şiddeti (NRS), BASDAI, ASDAS-

CRP gibi hastalık aktivitesi göstergeleri, BASMI total skoru, ESH, CRP gibi inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Bu çalışmada anti-TNF kullanan hastalarda serum Gas6 seviyeleri anti-TNF kullanmayan hastalara ve kontrol grubuna göre daha düşüktü; fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Anti-TNF kullanan ve kullanmayanlarda serum sAxl seviyeleri benzerdi ve her iki grupta da kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulundu. Anti-TNF kullanan ve kullanmayanlarda sAxl seviyelerinin benzer olması TNF dışında farklı yolların sAxl düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda da serum Gas6 ve sAxl düzeyleri ile ağrı şiddeti, BASDAI, ASDAS-CRP, BASMI total skoru, ESH, CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Aktif ve inaktif hastalığa sahip hastalar anti-TNF kullanımına göre alt gruplara ayrıldığında, tüm hasta alt grupları arasında ve hasta alt grupları ile kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Serum sAxl düzeyleri aktif anti-TNF kullanan, aktif anti-TNF kullanmayan ve inaktif anti-TNF kullanan grupta kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. İnaktif anti-TNF kullanmayan grup ile kontrol grubu ve diğer hasta alt grupları arasında serum sAxl düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

TAM reseptör sinyalizasyonu, inflamatuvar sitokin üretimini düzenleme, apoptotik hücrelerin fagositozunu artırma gibi çeşitli mekanizmalarla inflamasyonu inhibe etmektedir (11). Gas6'nın aktive insan makrofajlarına verildiğinde TNF- α ve IL-6 sekresyonunu inhibe ettiği ve bu etkiye Mer reseptör aktivasyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir (181). Azalmış Gas6 seviyeleri apoptotik hücrelerin yetersiz temizlenmesine yol açabilmekte ve bu durum immün hücrelerin hücre içi içeriğe maruz kalmasına ve inflamatuvar yanıtın yayılmasına neden olmaktadır (14). TAM reseptörlerinden yoksun (knock-out) farelerde splenomegali, lenf nodlarında büyüme, B ve T hücrelerinin aşırı proliferasyonu, akciğer, karaciğer, böbrek kalp, iskelet kası, bağırsaklar gibi doku ve organlarda ektopik lenfosit kolonileri, otoantikorlar saptanmıştır. Farelerde otoimmünite de gelişmiştir ve hastalık semptomlarının RA, SLE gibi insan otoimmün hastalıklarındakine benzer olduğu bildirilmiştir (181). TAM üçlü knock-out farelerde görülen lenfosit aktivasyonunun antijen sunan hücrelerin aşırı

aktivasyonuna bağılı olduğu gösterilmiştir (182). Aksiyel SpA'da TNF aksı önemli inflamatuvar yollardan biridir ve hastalarda tedavide TNF blokajının etkinliği gösterilmiştir. AS'li hastalardan alınan sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek miktarda TNF- α mRNA varlığı histopatolojik olarak gösterilmiştir (7). Bir çalışmada AS'li hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (235). Başka bir çalışmada yine AS'li hastalarda artmış serum IL-6 düzeyleri bildirilmiştir (236). Bu bilgiler ışığında Gas6/TAM sisteminin TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin sekresyonu üzerine etkileri ile aksiyel SpA etiyolojisinde ya da patogenezinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik otoimmün hastalıkların prototipi olarak kabul edilmektedir. Klinik bulguları oldukça değişkendir ve hastalık birçok organ sistemini direkt olarak etkileyebilmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel faktörler gibi birçok faktörün hastalık gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (237). SLE'de apoptotik hücrelerin makrofajlarca temizlenmesinde bozukluk vardır ve bu durumun hastalık patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (238). Bu nedenle SLE ile Gas6/TAM sisteminin ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SLE'li hastalarda serum Gas6 düzeyi normal kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Gas6 düzeylerinin anti dsDNA antikoru, ESH ve "systemic lupus erythematosus disease activity index" (sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi, SLEDAI) ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serozit ve renal bozukluğu olanlarda serum Gas6 seviyelerinin olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir. SLEDAI $\leq$ 4 olan hastalarda Gas6 düzeyleri kontrol grubundakine benzer bulunmuştur (178). Bir başka çalışmada yine SLE'li hastalarda serum Gas6 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Nefrit ve kütanöz vaskülitli olanlarda Gas6 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalarda Gas6 ile SLEDAI arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde Gas6 ve ESH/CRP arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur (239). Gheita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SLE'li hastalarda Gas6 düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada Axl düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde bu çalışmada da hastalarda hastalık aktivitesi göstergeleri (SLEDAI ve ESH

gibi) ile Gas6 ve Axl arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (240). Suh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada plazma Gas6 konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bulunmuştur (206). Farklı çalışmalardan elde edilen bu çelişkili sonuçlar çalışmalara dahil edilen hastaların organ ve sistem tutulumlarındaki farklılıklardan, hasta sayısı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar ve hastalık aktivitesindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde Gas6 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (241). Çalışmalardaki nefriti olan hastaların oranındaki farklılıklar sonuçları etkilemiş olabilir. Gas6 ve Axl düzeylerinin hastalık aktivitesi, inflamasyon belirteçleri ya da spesifik organ tutulumu ile ilişkisini ortaya çıkarmak için daha homojen hasta grupları ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ekzokrin bezleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olan Sjögren sendromunda (SS) yapılan bir çalışmada primer SS'li hastalarda plazma Gas6 düzeyleri normal kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ile plazma Gas6 konsantrasyonu arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda primer SS'li hastaların labial tükürük bezinde Gas6 ekspresyonu kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur ve Gas6/TAM sinyalizasyonunun SS patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda Gas6/TAM sinyalizasyonu sonucunda makrofaj ve dendritik hücrelerde inflamatuvar yanıtın intrinsek olarak inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu durum doğal bağışıklığın ve inflamatuvar süreçlerin kontrolünde Gas6'nın potansiyel bir rolü olduğunu belirtmektedir (14).

Bir çalışmada spondiloartritler ile benzer klinik özelliklere sahip Behçet hastalığında plazma Gas6 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, Axl düzeylerinin ise kontrol grubundan yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalık aktivitesi ile ilişki bulunmamıştır (240).

Aksiyel SpA, hastaların yaklaşık %5-10'unda İBH veya psöriazisle ilişkilidir (89). Bununla birlikte bu hastalıklar klinik olarak sessiz olabileceği için bu ilişki çok daha fazla olabilir. Bir çalışmada SpA'lı hastaların %46,2'sinde mikroskopik bağırsak inflamasyonu gösterilmiştir (242). Kronik bağırsak inflamasyonunun sakroiliak eklemlerde MRG'de daha yüksek derecede kemik iliği ödemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (243). Dermal ve mukozal yüzeylerin bariyer hasarı ve immün sistemin

mikroorganizmalara maruziyeti patogeneze ile ilişkili görünmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına sahip hastalarda mikrobiyotada değişiklikler tanımlanmıştır ve intestinal mikrobiyotanın SpA'da rol oynayabileceği belirtilmiştir (56, 244). Birçok gözlem bakterilerin SpA patogenezinde ilişkili olduğunu işaret etmektedir. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* gibi enfeksiyöz ajanların neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlardan sonra ReA gelişmesi SpA'daki bağırsak ve eklem ilişkisini göstermektedir. Crohn hastalığının patogenezindeki ana hipotez intestinal kommensal bakterilere karşı çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak uygunsuz bir immün yanıt gelişmesidir. Mikroplar lokal immün hücrelerin aktivasyonu ve intestinal epitelyal hücrelerin biyolojilerini düzenleyen “mitogen activated protein” (MAP) kinaz, nükleer faktör kappa B (NFκB), inflamazom/kaspaz sinyalizasyonu gibi yolları stimüle etmektedir (56). İBH'de pro-inflamatuvar sitokinlerin fazla üretimi ile karakterize aşırı ve uzamış inflamasyon görülmektedir. TAM yolağının, inflamasyonun negatif regülasyonu, apoptotik hücrelerin temizlenmesi ve doku onarım yanıtının potansiyel indüksiyonu gibi fonksiyonları vardır. Bunlar TAM yolağının inflamasyonun rezolüsyonunda aracılık edebileceğini desteklemektedir. Axl ve Mer yoksun fareler dekstran sodyum sülfata (DSS) daha ciddi kilo kaybı ve kolit bulguları ile karakterize abartılı bir yanıt geliştirmiştir. Mer^{-/-} Axl^{-/-} farelerin lamina proprialarında inflamatuvar tetikleyiciye yanıt olarak apoptotik nötrofil sayısında ve proinflamatuvar mediatör (IL-6, IL-17α, TNF-α gibi) üretiminde anlamlı artış saptanmıştır. Mer^{-/-} Axl^{-/-} lamina propria makrofajları tarafından IL-10, TGFβ gibi doku onarım faktörlerinin yeterli miktarlarda üretilmediği belirtilmiştir (245). Gas6 kolondaki inflamasyonun sınırlandırılmasında rol oynamaktadır. Gas6^{-/-} farelerin DSS'ye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (246). Çalışmamızda hastalarda serum Gas6 düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktü fakat istatistiksel anlamlı fark yoktu. Serum sAxl seviyeleri ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bilgiler birlikte ele alındığında insanlarda da İBH ve SpA patogenezinde Gas6/TAM sisteminin sentezinde/aktivitesinde azalma/bozukluk olabileceği ve bu sistemin hastalık etiyojisi veya patogenezinde rol alabileceği düşünülebilir.

Psöriazis yaygın görülen kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psöriazisli hastaların %5-20'sinde psöriatik artrit meydana gelmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde aksiyel hastalık görülmektedir. Ayrıca psöriatik artrit dışlandığında SpA'lı hastaların yaklaşık

%5-10'unda psöriazis görülmektedir (89). Bir çalışmada psöriazisli hastalarda plazma Gas6 düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Gas6 düzeyi ile hastalık süresi veya "Psoriasis Area Severity Index" (Psöriazis Alan Şiddet İndeksi, PASI) skoru arasında korelasyon bulunmamıştır (247). Bir hayvan modelinde psöriaziform ciltte Gas6 ve TAM reseptörlerinin ekspresyonunun pro-inflamatuvar mediatörler ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İnflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α 'da anlamlı artış bildirilmiştir. TAM reseptör ailesinin her üç üyesinde ve ligandları Gas6'da belirgin down-regülasyon gözlenmiştir. Psöriatik hastaların etkilenmiş ve etkilenmemiş cilt örneklerinde bu genlerin ekspresyon profili değerlendirildiğinde; hastaların epidermisinde Gas6 ve TAM reseptörlerinin ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Önemli olarak bu azalmış gen ekspresyonunun etkilenmiş ve etkilenmemiş epidermal örneklerin her ikisinde de mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu veriler TAM reseptörlerinin down-regülasyonunun psöriaziste artmış sitokin seviyelerine yol açtığına işaret etmektedir (248). Gas6 serum/plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için saptanması güç olabilmektedir. Ayrıca Gas6/TAM sisteminin etkileri hücrelere göre ve diğer sinyal moleküllerinin varlığına göre değişebilmektedir. Hastalıkta etkilenen doku ve organlarda Gas6/TAM sisteminin ekspresyon/aktivitesinin değerlendirilmesi, sistemin etkileri ve patogenezdaki rolü hakkında daha detaylı bilgiler sağlayabilir.

Romatoid artrit özellikle eklemleri ve sinovyal dokuyu etkileyen, eklem harabiyeti ve dizabiliteye neden olabilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (249). SpA'da kıkırdak ve kemik hasarına neden olan mekanizma moleküler olarak RA'dakine benzemektedir. Bassyouni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada romatoid artritli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla plazma Gas6 ve Axl seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde bu çalışmada da hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda Gas6 düzeylerinin Axl düzeyleri ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Eroziv RA'lı hastalarda eroziv olmayanlara göre Gas6 seviyelerinin belirgin olarak azaldığı ve eroziv hastalık varlığı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Gas6 düzeyinin "Disease activity score-28" (DAS-28), ESH, lökositoz ve IL-6 ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Plazma Axl seviyeleri ile bu hastalık aktivitesi parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır (207). Hastaları radyografik aksiyel SpA (AS) ya da non-radyografik aksiyel SpA olarak

sınıflamamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarından biriydi ve bu nedenle aksiyel SpA'da serum Gas6 ve sAxl düzeylerinin radyografik ve non-radyografik hastalık arasında değişiklik gösterip göstermediğini bilmiyoruz.

Aksiyel spondiloartritte TNF- α aksı ve IL-23/IL-17 aksı önemli rol oynamaktadır. Miyeloid hücrelerde katlanmamış protein yanıtının aktive olması ile IL-23 üretimi tetiklenmektedir. IL-23 stimülasyonu ile Th-17 hücrelerinden IL-17 salınmaktadır. Bir hayvan modelinde IL-23'ün aşırı ekspresyonunun entezit gelişimini indüklediği gösterilmiştir (67). AS'li hastalarda serum IL-23 konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (250). IL-17 inhibitörü olan secukinumab AS'li hastalarda etkili bulunmuştur ve ASAS/EULAR tarafından tedavide önerilmektedir (125). Toll-like reseptörlerin RA'da sinoviyumdaki kronik inflamatuvar döngünün sürdürülmesinde yer aldığı bildirilmiştir. TLR2 ve TLR4 artritlerde önemli rol oynamaktadır. Kollajen ile uyarılan artrit modelinde Gas6'nın lokal aşırı ekspresyonunun eklem inflamasyonu ve eklem patolojisini azalttığı gösterilmiştir ve Gas6'nın sinoviyumda sitokin üretimini azalttığı belirtilmiştir. İnflame eklemlerde lokal TAM aktivasyonunun matriks metalloproteinaz ekspresyonunu azaltarak eklem harabiyetini azalttığı gösterilmiştir. Gas6 tedavisi ile sinoviyumda IL-12 ve IL-23 mRNA düzeylerinin ve IFN- γ ve IL-17 üretiminin azaldığı saptanmıştır. Yazarlar tarafından Gas6 ile TAM reseptör stimülasyonunun eklem inflamasyonunu iyileştirmede kullanılabileceği belirtilmiştir (251, 252). Bu veriler deneysel artritte TAM aktivasyonunun koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir.

Gas6/Tyro3 etkileşimi osteoklastların kemik rezorpsiyon aktivitesini stimüle etmektedir (183). Bir çalışmada Tyro3^{-/-} farelerde kemik kütlesinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir ve "wild type" (WT) kontrollerle karşılaştırıldığında Tyro3^{-/-} farelerde osteoklast sayısının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Tyro3^{-/-} hücre kültürlerinde "receptor activator of nuclear factor kappa-B" (RANK) ekspresyonu WT kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Dahası TNF- α ile RANK ekspresyonunun indüksiyonu sadece WT farelerde görülmüştür. İnsan osteoklast öncü hücreleri Gas6'ya maruz bırakıldığında doza bağımlı osteoklast farklılaşması gözlenmiştir. Bu etkinin özellikle hücreler suboptimal RANKL (RANK ligand) konsantrasyonlarında kültüre edildiğinde belirgin olduğu bildirilmiştir ve bozulmuş Gas6/Tyro3 etkileşiminin osteoklast farklılaşmasında bozulmaya ve daha yüksek kemik kütlesine yol açtığı gösterilmiştir.

Bu durum Gas6'nın Tyro3 reseptörü üzerinden inflamatuvar kemik kaybının düzenlenmesinde bir rolü olabileceğini desteklemektedir (184).

Sonuç olarak Gas6/TAM sistemi doğal bağışıklık yanıtının ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu sistemin etkileri hücre tipine ve diğer sinyal moleküllerinin varlığına göre değişebilmektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada aksiyel SpA'lı hastalarda serum sAxI düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gösterdik. Aksiyel SpA'lı hastalarda ve kontrol grubunda serum Gas6 düzeyleri benzer bulundu.

Hastalar hastalık aktivitesine göre, aktif ve inaktif hastalığa sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığında; aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubu arasında serum Gas6 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Aktif grup ve inaktif grupta serum sAxI düzeyleri benzerdi ve her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Anti-TNF kullanımına göre hastalar, anti-TNF kullananlar ve anti-TNF kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldığında; anti-TNF kullanan, anti-TNF kullanmayan hastalar ve kontrol grubunda serum Gas6 düzeyleri benzer bulundu. Serum sAxI düzeyi açısından anti-TNF kullanan ve anti-TNF kullanmayanlar arasında anlamlı fark yoktu; fakat her iki grupta da sAxI düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı.

Çalışmamızda aktif grup, inaktif grup, anti-TNF kullananlar, anti-TNF kullanmayanlar ve tüm hastalarda serum Gas6 ve sAxI düzeyleri ile BASDAI, ASDAS-CRP, ESH ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmaması aksiyel SpA'da Gas6 ve sAxI düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Anti-TNF kullanan ve kullanmayanlarda sAxI seviyelerinin benzer olması TNF dışında farklı yolların sAxI düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak aksiyel SpA'lı hastalarda serum sAx1 düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olması hastalıkta Gas6/Axl sisteminin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.



KAYNAKLAR

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
3. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15013.
4. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136(12):896-907.
5. Granfors K, Marker-Hermann E, de Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DT. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):606-13.
6. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R95.
7. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(4):499-505.
8. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
9. Balogh I, Hafizi S, Stenhoff J, Hansson K, Dahlback B. Analysis of Gas6 in human platelets and plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(6):1280-6.
10. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. *FEBS J*. 2006;273(23):5231-44.
11. van der Meer JH, van der Poll T, van 't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis. *Blood*. 2014;123(16):2460-9.

12. Linger RM, Keating AK, Earp HS, Graham DK. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Adv Cancer Res.* 2008;100:35-83.
13. Seitz HM, Camenisch TD, Lemke G, Earp HS, Matsushima GK. Macrophages and dendritic cells use different Axl/Mertk/Tyro3 receptors in clearance of apoptotic cells. *J Immunol.* 2007;178(9):5635-42.
14. Chen CH, Chen HC, Chang CC, et al. Growth Arrest-Specific 6 Protein in Patients with Sjogren Syndrome: Determination of the Plasma Level and Expression in the Labial Salivary Gland. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139955.
15. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
16. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(5):262-8.
17. 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):361-8.
18. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.
19. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):663-72.
20. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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):777-83.

22. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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.
23. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
24. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-51.
25. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74.
26. Pugh MT, Bernard Connor (1666-1698). *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):942-3.
27. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist*. 1980;24(1):60-9.
28. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;1(7809):904-7.
29. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-64.
30. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-9.
31. 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):1218-27.
32. van Gaalen FA, Bakker PA, de Hooze M, Schoones JW, van der Heijde D. Assessment of sacroiliitis by radiographs and MRI: where are we now? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):384-8.
33. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017.

34. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):377-83.
35. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(6):525-7.
36. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):110-8.
37. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-7.
38. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):905-10.
39. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305-9.
40. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908.
41. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1992;35(12):1476-82.
42. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr., Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):633-8.
43. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823-8.
44. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):355-62.

45. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):883-6.
46. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):539-53.
47. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(4):265-72.
48. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(4):268-70.
49. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):839-42.
50. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E3.
51. Brown MA. Non-major-histocompatibility-complex genetics of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):611-21.
52. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(8):761-7.
53. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine.* 2006;73(2):132-8.
54. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994;180(6):2359-64.
55. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(6):525-32.
56. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):687-702.

57. Husby G, Tsuchiya N, Schwimmbeck PL, et al. Cross-reactive epitope with *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in articular tissue of HLA-B27+ patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(4):437-45.
58. May E, Dorris ML, Satumtira N, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 2003;170(2):1099-105.
59. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2972-82.
60. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163(12):6665-70.
61. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
62. Wu HJ, Ivanov, II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010;32(6):815-27.
63. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9(8):e105684.
64. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):571-91.
65. Baeten D, De Keyser F. The histopathology of spondyloarthropathy. *Curr Mol Med.* 2004;4(1):1-12.
66. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):534-7.
67. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.

68. Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1522-9.
69. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-45.
70. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol.* 2014;57(1):28-37.
71. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):649-56.
72. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human beta2 -microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3210-9.
73. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):710-5.
74. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):221.
75. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, et al. Interleukin-1beta induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt-5a/receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 pathway. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3355-63.
76. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
77. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344(5):363-70.
78. van den Berg R, de Hooze M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the

- SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1646-53.
79. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1264-8.
 80. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):387-403.
 81. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
 82. 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):569-78.
 83. Sieper J, van der Heijde D, Landewe 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):784-8.
 84. Wendling D, Prati C, Demattei C, Loeuille D, Richette P, Dougados M. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis. data from the DESIR cohort. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1148-52.
 85. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pavlica P. Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S3-6.
 86. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):448-54.
 87. Jacobs JC. Spondyloarthritis and enthesopathy. *Current concepts in rheumatology.* *Arch Intern Med.* 1983;143(1):103-7.
 88. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):509-16.
 89. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewe RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):523-38.

90. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):742-56.
91. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):579-81.
92. Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(5):451-5.
93. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:728471.
94. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):554-60.
95. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(11):714-7.
96. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32.
97. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):135-45.
98. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):218-24.
99. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
100. Collado A, Sanmarti R, Bielsa I, et al. Immunoglobulin A in the skin of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(12):1004-7.
101. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1975;34(3):244-8.
102. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i97-103.

103. 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.
104. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-39.
105. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):301-11.
106. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):222.
107. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):346-52.
108. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):138-43.
109. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, Maksymowych WP. The impact of MRI on the clinical management of inflammatory arthritides. *Skeletal Radiol*. 2011;40(9):1153-73.
110. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, 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):1520-7.
111. Ostergaard M, Poggenborg RP, Axelsen MB, Pedersen SJ. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis--how to quantify findings and measure response. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(5):637-57.
112. Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):507-19.
113. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2003;30(4):774-8.

114. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1535-40.
115. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1007-19.
116. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263-70.
117. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):127-9.
118. Landewe R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):47.
119. McPherson A, Martin CR. A review of the measurement properties of the 36-item short-form health survey (SF-36) to determine its suitability for use in an alcohol-dependent population. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2013;20(2):114-23.
120. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1783-9.
121. Koçyiğit H, Aydemir, Ö., Fişek, G., Ölmez, N., Memiş, A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12(2):102-6.
122. Celik D, Coban O. Short Form Health Survey version-2.0 Turkish (SF-36v2) is an efficient outcome parameter in musculoskeletal research. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(5):558-61.
123. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):442-52.

124. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
125. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
126. 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 Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
127. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD002822.
128. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):229-38.
129. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
130. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol.* 2015;42(4):665-81.
131. Coxib, traditional NTC, Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-79.
132. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1921-5.

133. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):409-16.
134. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1623-9.
135. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1438-43.
136. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.
137. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol.* 1996;35(8):767-70.
138. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):282-95.
139. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD004800.
140. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD004524.
141. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):124-6.
142. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970-8.

143. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2141-50.
144. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):88-97.
145. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2671-9.
146. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1276-81.
147. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8.
148. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):922-9.
149. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, et al. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):85-92.
150. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3063-70.
151. Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):747-63.

152. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spano F, Puppo F. Update upon efficacy and safety of TNF-alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):1-5.
153. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48.
154. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-92.
155. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693-700.
156. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):817-23.
157. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):296-8.
158. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1108-10.
159. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):95-100.
160. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1290-7.
161. Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell.* 1988;54(6):787-93.

162. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol.* 1993;13(8):4976-85.
163. Recarte-Pelz P, Tassies D, Espinosa G, et al. Vitamin K-dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus: correlation with common genetic variants and disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R41.
164. Nagata K, Ohashi K, Nakano T, et al. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. *J Biol Chem.* 1996;271(47):30022-7.
165. Varnum BC, Young C, Elliott G, et al. Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6. *Nature.* 1995;373(6515):623-6.
166. Stitt TN, Conn G, Gore M, et al. The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. *Cell.* 1995;80(4):661-70.
167. Laurance S, Lemarie CA, Blostein MD. Growth arrest-specific gene 6 (gas6) and vascular hemostasis. *Adv Nutr.* 2012;3(2):196-203.
168. Sasaki T, Knyazev PG, Clout NJ, et al. Structural basis for Gas6-Axl signalling. *EMBO J.* 2006;25(1):80-7.
169. Melaragno MG, Cavet ME, Yan C, et al. Gas6 inhibits apoptosis in vascular smooth muscle: role of Axl kinase and Akt. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37(4):881-7.
170. van Ginkel PR, Gee RL, Shearer RL, et al. Expression of the receptor tyrosine kinase Axl promotes ocular melanoma cell survival. *Cancer Res.* 2004;64(1):128-34.
171. Stenhoff J, Dahlback B, Hafizi S. Vitamin K-dependent Gas6 activates ERK kinase and stimulates growth of cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319(3):871-8.

172. McCloskey P, Fridell YW, Attar E, et al. GAS6 mediates adhesion of cells expressing the receptor tyrosine kinase Axl. *J Biol Chem.* 1997;272(37):23285-91.
173. Tjwa M, Bellido-Martin L, Lin Y, et al. Gas6 promotes inflammation by enhancing interactions between endothelial cells, platelets, and leukocytes. *Blood.* 2008;111(8):4096-105.
174. Uehara S, Handa H, Gotoh K, Tomita H, Sennshuu M. Plasma concentrations of growth arrest-specific protein 6 and protein S in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(9):1567-73.
175. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. Growth arrest-specific protein 6 plasma concentrations during septic shock. *Crit Care.* 2007;11(1):R8.
176. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell.* 2010;140(5):619-30.
177. Ekman C, Jonsen A, Sturfelt G, Bengtsson AA, Dahlback B. Plasma concentrations of Gas6 and sAxl correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(6):1064-9.
178. Kim HA, Nam JY, Jeon JY, et al. Serum growth arrest-specific protein 6 levels are a reliable biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):143-50.
179. Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell.* 2007;131(6):1124-36.
180. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(5):327-36.
181. Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, Castello L, Avanzi GC. TNF-alpha, IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol.* 2010;87(5):869-75.
182. Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. *Science.* 2001;293(5528):306-11.

183. Nakamura YS, Hakeda Y, Takakura N, et al. Tyro 3 receptor tyrosine kinase and its ligand, Gas6, stimulate the function of osteoclasts. *Stem Cells*. 1998;16(3):229-38.
184. Ruiz-Heiland G, Zhao Y, Derer A, et al. Deletion of the receptor tyrosine kinase Tyro3 inhibits synovial hyperplasia and bone damage in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):771-9.
185. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*. 2000;19(49):5548-57.
186. Lai C, Lemke G. An extended family of protein-tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. *Neuron*. 1991;6(5):691-704.
187. O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC, et al. axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Mol Cell Biol*. 1991;11(10):5016-31.
188. Axelrod H, Pienta KJ. Axl as a mediator of cellular growth and survival. *Oncotarget*. 2014;5(19):8818-52.
189. Linger RM, Keating AK, Earp HS, Graham DK. Taking aim at Mer and Axl receptor tyrosine kinases as novel therapeutic targets in solid tumors. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(10):1073-90.
190. Korshunov VA. Axl-dependent signalling: a clinical update. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(8):361-8.
191. Binder MD, Kilpatrick TJ. TAM receptor signalling and demyelination. *Neurosignals*. 2009;17(4):277-87.
192. Wu Y, Singh S, Georgescu MM, Birge RB. A role for Mer tyrosine kinase in alphavbeta5 integrin-mediated phagocytosis of apoptotic cells. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 3):539-53.
193. Sharif MN, Sosic D, Rothlin CV, et al. Twist mediates suppression of inflammation by type I IFNs and Axl. *J Exp Med*. 2006;203(8):1891-901.

194. Ekman C, Site DF, Gottsater A, Lindblad B, Dahlback B. Plasma concentrations of growth arrest specific protein 6 and the soluble form of its tyrosine kinase receptor Axl as markers of large abdominal aortic aneurysms. *Clin Biochem.* 2010;43(1-2):110-4.
195. Sather S, Kenyon KD, Lefkowitz JB, et al. A soluble form of the Mer receptor tyrosine kinase inhibits macrophage clearance of apoptotic cells and platelet aggregation. *Blood.* 2007;109(3):1026-33.
196. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. The Gas6/TAM System and Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11).
197. Costa M, Bellosta P, Basilico C. Cleavage and release of a soluble form of the receptor tyrosine kinase ARK in vitro and in vivo. *J Cell Physiol.* 1996;168(3):737-44.
198. Yanagita M, Arai H, Ishii K, et al. Gas6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 2001;158(4):1423-32.
199. Conrad K, Wu P, Sieper J, Syrbe U. In vivo pre-activation of monocytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:179.
200. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev.* 2010;233(1):181-202.
201. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):135-40.
202. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA. Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3807-17.
203. Camenisch TD, Koller BH, Earp HS, Matsushima GK. A novel receptor tyrosine kinase, Mer, inhibits TNF-alpha production and lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *J Immunol.* 1999;162(6):3498-503.

204. Deng T, Zhang Y, Chen Q, Yan K, Han D. Toll-like receptor-mediated inhibition of Gas6 and ProS expression facilitates inflammatory cytokine production in mouse macrophages. *Immunology*. 2012;135(1):40-50.
205. Borgel D, Clauser S, Bornstain C, et al. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):219-22.
206. Suh CH, Hilliard B, Li S, Merrill JT, Cohen PL. TAM receptor ligands in lupus: protein S but not Gas6 levels reflect disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R146.
207. Bassyouni IH, El-Wakd MM, Azab NA, Bassyouni RH. Diminished soluble levels of growth arrest specific protein 6 and tyrosine kinase receptor Axl in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(1):53-9.
208. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Deicher H. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years' follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1987;6 Suppl 2:60-6.
209. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-6.
210. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, et al. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1996-9.
211. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(4):239-47.
212. Feldtkeller E, Erlendsson J. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2008;28(7):693-6.
213. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A, et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):467-71.
214. Bodur H, Ataman S, Bugdayci DS, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):169-76.

215. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-9.
216. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1415-22.
217. Ekman C, Linder A, Akesson P, Dahlback B. Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor sAx1 in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Crit Care.* 2010;14(4):R158.
218. Stalder G, Que YA, Calzavarini S, et al. Study of Early Elevated Gas6 Plasma Level as a Predictor of Mortality in a Prospective Cohort of Patients with Sepsis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163542.
219. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1338-41.
220. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(7):736-41.
221. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):988-94.
222. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol.* 2013;40(12):2038-41.

223. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsohlten K, van den Broek RWM, Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):746-53.
224. Yilmaz O, Tutoglu A, Garip Y, Ozcan E, Bodur H. Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1159-63.
225. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25.
226. Fernandez-Carballido C, Navarro-Compan V, Castillo-Gallego C, et al. Disease Activity As a Major Determinant of Quality of Life and Physical Function in Patients With Early Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):150-5.
227. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1758-64.
228. Romero-Sanchez C, Robinson WH, Tomooka BH, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(11):1429-35.
229. Kim HA, Nam JY, Jung JY, et al. Serum growth arrest-specific protein 6 levels are elevated in adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):865-8.
230. Liu YW, Yang QF, Zuo PY, Xiao CL, Chen XL, Liu CY. Elevated serum levels of soluble Axl in acute coronary syndrome. *Am J Med Sci*. 2015;349(2):124-9.
231. Mok CC, Ding HH, Kharboutli M, Mohan C. Axl, Ferritin, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2, and Tumor Necrosis Factor Receptor Type II as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1303-9.

232. Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E267-74.
233. Clauser S, Peyrard S, Gaussem P, et al. Development of a novel immunoassay for the assessment of plasma Gas6 concentrations and their variation with hormonal status. *Clin Chem.* 2007;53(10):1808-13.
234. Hung YJ, Lee CH, Shieh YS, Hsiao FC, Lin FH, Hsieh CH. Gender differences in plasma growth arrest-specific protein 6 levels in adult subjects. *Clin Chim Acta.* 2015;441:1-5.
235. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33(10):927-31.
236. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(6):425-6.
237. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell.* 1996;85(3):303-6.
238. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1241-50.
239. Wu CS, Hu CY, Tsai HF, et al. Elevated serum level of growth arrest-specific protein 6 (Gas6) in systemic lupus erythematosus patients is associated with nephritis and cutaneous vasculitis. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):625-9.
240. Gheita TA, Bassyouni IH, Bassyouni RH. Plasma concentrations of growth arrest specific protein 6 and the soluble form of its tyrosine kinase receptor Axl in patients with systemic lupus erythematosus and Behcets disease. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1279-86.
241. Lee IJ, Hilliard B, Swami A, et al. Growth arrest-specific gene 6 (Gas6) levels are elevated in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4166-72.

242. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7.
243. Van Praet L, Jans L, Carron P, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1186-9.
244. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):968-84.
245. Bosurgi L, Bernink JH, Delgado Cuevas V, et al. Paradoxical role of the proto-oncogene Axl and Mer receptor tyrosine kinases in colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(32):13091-6.
246. Akitake-Kawano R, Seno H, Nakatsuji M, et al. Inhibitory role of Gas6 in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1567-74.
247. Sunbul M, Cagman Z, Gerin F, et al. Growth arrest-specific 6 and cardiometabolic risk factors in patients with psoriasis. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(2):56-61.
248. Szasz A, Striffler G, Voros A, et al. The expression of TAM receptors and their ligand Gas6 is downregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2013;71(3):215-6.
249. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
250. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):269-73.
251. van den Brand BT, Abdollahi-Roodsaz S, Vermeij EA, et al. Therapeutic efficacy of Tyro3, Axl, and Mer tyrosine kinase agonists in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):671-80.
252. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3856-65.

EKLER

EK 1. SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi ölçeği

SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi ölçeği

1. Genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda sağlığını şu an için genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

Bir yıl öncesinden çok daha iyi	1
Bir yıl öncesinden biraz daha iyi	2
Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı	3
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü	4
Bir yıl öncesinden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki maddeler olağan bir gün boyunca yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir.

Şu anki sağlığınız bunları yaparken sizi kısıtlıyor mu?

Kısıtlıyorsa ne kadar?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

AKTİVİTELER	Bir tanesini yuvarlak içine alınız.		
	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a. Zorlu aktiviteler; koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma gibi	1	2	3
b. Orta dereceli aktiviteler; bir masayı çekmek, elektrikli süpürgeyi itmek, golf vb.	1	2	3
c. Market poşetlerini kaldırma, taşıma	1	2	3
d. Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3
e. Bir kat merdiven çıkma	1	2	3
f. Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	1	2	3
g. Bir buçuk kilometreden fazla yürüme	1	2	3
h. Birkaç yüz metre yürüme	1	2	3
i. Yüz metre yürüme	1	2	3
j. Kendi başına banyo yapma veya giyinme	1	2	3

4. Son 4 hafta boyunca, fiziksel sağlığınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı? | 1 | 2 |
| b. Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? | 1 | 2 |
| c. İş veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlanma oldu mu? | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk çektiniz mi?
( rneğin daha fazla çaba gerektirmesi) | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın ( rneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

EVET HAYIR

- | | | |
|---|---|---|
| a. İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı? | 1 | 2 |
| b. Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? | 1 | 2 |
| c. İş veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama | 1 | 2 |

6. Son 4 hafta boyunca fiziksel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınız ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne ölçüde engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

- | | |
|----------------|---|
| Hiç | 1 |
| Hafifçe | 2 |
| Orta derecede | 3 |
| Oldukça | 4 |
| Aşırı derecede | 5 |

7. Son 4 hafta boyunca bedensel ağrınız ne kadardı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

Hiç	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta derecede	4
Şiddetli	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinize (hem ev işi hem de ev dışı işlerinize) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

Hiç	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Oldukça	4
Aşırı derecede	5

9. Aşağıdaki sorular son 4 hafta boyunca kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın sadece tek bir yanıtı işaretleyiniz.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Oldukça	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli biri oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
c. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjik oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi kederli ve ümitsiz hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Son 4 hafta boyunca fiziksel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazen	3
Nadiren	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru ya da yanlıştır?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

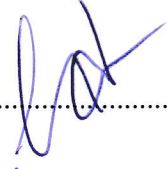
	Kesinlikle Doğru	oğunlukla Doğru	Bilmiyorum	oğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
a. Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşeceğini sanıyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mkemmek	1	2	3	4	5

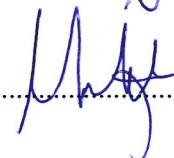
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

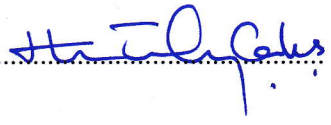
Dr. Büşra URUK'a ait "Aksiyel spondiloartritli hastalarda growth arrest specific protein 6 ve solubl tirozin kinaz reseptörü sAxI seviyesi, hastalık aktivitesi ve anti TNF kullanımı ile ilişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21/07/2017

İmza

Başkan : Prof. Dr. Hüseyin Demir (Danışman) 

Üye : Prof. Dr. Mustafa Çelik 

Üye : Doç. Dr. Havva Toley Çelik 

21.07.2017

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon araştırma görevlilerimizden Dr. Büşra URUK 21.07.2017 tarihinde yapılan “**Aksiyel spondiloartritli hastalarda growth arrest specific protein 6 ve solubl tirozin kinaz reseptörü sAxI seviyesi, hastalık aktivitesi ve anti TNF kullanımı ile ilişkisi**” konulu Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur.

İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Prof.Dr. Hüseyin DEMİR
Fiziksel Tıp ve Reh. Anabilim Dalı
Başkanı

Prof.Dr. Mustafa ÇALIŞ
Fiziksel Tıp ve Reh. Anabilim Dalı
Öğ.Üy.

Doç.Dr. Havva TALAY ÇALIŞ
Kayseri EAH Fizik Tedavi Kliniği
Öğ.Üy.