



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GELİŞMİŞ TEDAVİ ALAN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ
HASTALARDA SERUM BİYOMARKER DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MERVE GÜLEÇ YAZIR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2021

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GELİŞMİŞ TEDAVİ ALAN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ
HASTALARDA SERUM BİYOMARKER DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MERVE GÜLEÇ YAZIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SERVET AKAR

PROF. DR. LEYLA DİDEM KOZACI

DR. UĞUR BAYRAM KORKMAZ

DR. GÖKHAN KABADAYI

İZMİR- 2021

ÖNSÖZ

Tezimin ve asistanlığımın başlangıç aşamasından son aşamasına kadar olan tüm süreçte sabrı, tecrübesi ve bilgisi ile desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Servet AKAR'a

Tezimin planlanması, yürütülmesi, numunelerin elde edilme süreci boyunca her türlü desteği veren tez danışmanım, kıymetli abim Uzm. Dr. Gökhan KABADAYI'ya

Tezimin hazırlanması ve asistanlığım süresince her daim bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Uzm. Dr. Uğur Bayram KORKMAZ'a

Tezimin biyokimyasal veri analizi ve planlanma sürecinde tüm deneyim ve bilgisi ile yoluma ışık tutan Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI'ya

Yardımlarıyla bu süreçte yanımda olan, akıl danıştığım; sabrını, iş ahlakını örnek aldığım çok kıymetli Dr. Elif EDİBOĞLU'na ve tüm İzmir Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniği çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren İzmir Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve uzman doktorlara,

Asistanlığın ilk gününden son gününe kadar her anımda yanımda olan, her türlü zorlukta desteklerini esirgemeyen pek kıymetli dostlarım, eşkıdemlerim Dr. Burçin DALKILINÇ, Dr. Pınar Ezgi DAMA, Dr. Yakup BOYRAZ, Dr. Tuğçe TEKİNASLAN'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, maddi manevi tüm desteklerini, dualarını esirgemeyen, ilk öğretmenlerim, canım annem Huriye GÜLEÇ'e babam Faiz GÜLEÇ'e ve hayatımı varlığı ile güzelleştiren biricik kardeşim Dr. Sema GÜLEÇ'e

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar her daim yanımda olan, sevgili eşim Op. Dr. Mustafa YAZIR'a teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Aksiyal Spondiloartritlerde (axSpA) hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) gibi hasta bazlı ölçekler kullanılmaktadır ancak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde bu ölçekler gibi kullanımı yaygınlaşmış serum biyomarkerları bulunmamaktadır. Bu çalışmada hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilecek serum biyomarkerları, tedavi altında değişimi ve hastalık aktivite ölçekleri ile arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Method: Çalışmaya axSpa tanısı olan 74 hasta dahil edildi. Hastaların 0. ve 6. ay hastalık aktivite parametreleri BASDAI, BASFI, Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS-CRP), serum CRP düzeyleri kaydedildi. Serum leptin, VEGF ve MMP-3'ün 0. ve 6. Ay düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Tumor nekroz faktör inhibitörü (TNFi) tedavisi altında hastalık aktivite ölçeklerindeki değişim ve serum biyomarker değişimi analiz edildi. Serum biyomarkerlarının hastalık aktivite ölçekleri ve serum CRP düzeyleri ile ilişkisi korelasyon analizi ile test edildi. Serum biyomarkerları düzeyinin zamansal değişimini etkileyen faktörler longitudinal bir analiz yöntemi olan Generalize Estimating Equations (GEE) ile hem tek değişkenli hem de çok değişkenli olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP) ve serum CRP düzeylerinde TNFi tedavisi altında anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ sırası ile). Serum biyomarkerlarından serum VEGF düzeyi TNFi tedavinin 6. ayında bazale göre anlamlı azalırken ($p<0.001$), serum leptin ve MMP-3 düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0.89$, $p=0.50$). Serum VEGF düzeyinin longitudinal değişimini etkileyen bağımsız faktörler kalça ağrısı, tanıda gecikme süresi, cinsiyet olarak bulundu. Hastalık aktivite parametreleri BASDAI, ASDAS-CRP ve serum CRP düzeyinin longitudinal değişimine serum VEGF düzeyi değişimi etkili iken serum leptin ve MMP-3 düzeyinin bu ölçeklerin longitudinal değişimine etkisi saptanmadı.

Sonuç: Tümör nekroz faktör inhibitörü tedavisi ile hastalık aktivite parametrelerinde ve serum CRP düzeyinde anlamlı iyileşme, serum VEGF düzeyinde de anlamlı azalma gözlenmiştir. Serum VEGF düzeyinin zamanla değişimi hastalık aktivite parametreleri ve dolayısı ile hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyal Spondiloartrit, TNFi, Serum VEGF, Leptin, MMP-3

ABSTRACT

Objectives: Patient-based scales such as Bath Ancylosing Spondylitis Disease Acitivity Index and Bath Ancylosing Spondylitis Functional Index are used to evaluate disease activity in axial spondylarthropathies (axSpA), however, there are no widely used serum biomarkers like these scales in the evaluation of the disease activity. In this study, we aimed to evaluate the relationship between serum biomarkers that may be associated with disease activity, their changes under treatment and disease activity scales.

Methods: A total of 74 patients with axSpA diagnosis were included in our study. Disease activity parameters of the patients at 0. and 6.months; BASDAI, BASFI, Ancylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP), serum CRP levels were recorded. Levels of serum leptin, VEGF and MMP-3 at 0.and 6.months were studied by ELISA method. Changes in disease activity scales and serum biomarker levels under tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) treatment were analyzed. The relationship between serum biomarkers with disease activity scales and CRP levels was tested by correlation analysis. The factors affecting the temporal variation of serum biomarker levels were analyzed both univariately and multivariately with Generalized Estimating Equations (GEE), a longitudinal analysis method.

Results: Disease activity parameters (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP) and serum CRP levels were significantly decreased under TNFi treatment. ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectively). While serum VEGF level, which is one of the serum biomarkers, decreased significantly compared to the baseline at the 6.month of TNFi treatment ($p<0.001$), no statistically significant change was found in serum leptin and MMP-3 levels ($p:0,89$, $p:0,5$, respectively). The independent factors affecting the longitudinal change of serum VEGF level were found to be hip pain, delay in diagnosis and gender. While the change in serum VEGF level was effective on the longitudinal change of the disease activity parameters BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP and serum CRP levels, the effect of serum leptin and MMP-3 levels on the longitudinal changes of these scales was not detected.

Conclusion: Significant improvement in disease activity parameters and serum CRP levels and a significant decrease in serum VEGF levels were observed with TNFi treatment. The variation of the serum VEGF level over time may be related to disease activity parameters and therefore disease activity.

Keywords: Axial Spondylarthropathies, tumor necrosis factor inhibitor, serum VEGF,leptin, MMP-3

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv- vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİLLİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1.AKSİYAL SPONDİLOARTRİT	3
2.1.1. Tanım ve Terminoloji	3
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3.Tanı Kriterleri ve Sınıflama	5
2.1.4. Epidemiyoloji	9
2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez	9
2.1.6.Klinik Bulgular	10
2.1.7. Fizik Muayene	13
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.9. Radyolojik Bulgular	14
2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	15
2.1.11. Tedavi	16
2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN BİYOMARKERLER.....	19
2.2.1. Leptin	19
2.2.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF-A)	21
2.2.3. Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) (Stromelisin-1)	22

3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	25
3.1. HASTALAR	25
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri	25
3.2. ETİK KURUL ONAYI	25
3.3. SERUM BİYOMARKER DÜZEYİ İÇİN NUMUNE TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI	26
3.4. ELİSA ÇALIŞMASININ PROTOKOLÜ.....	26
3.4.1. Leptin Standart ve solüsyonların hazırlanması.....	26
3.4.2. VEGF-A Standart ve solüsyonların hazırlanması	28
3.4.3. MMP-3 Standart ve solüsyonların hazırlanması	29
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
4.1.Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	31
4.2. Hastalık Aktivite Parametreleri ve serum Leptin, VEGF, MMP-3 Düzeyleri	33
4.3. Serum VEGF Düzeyinin Değişimini Etkileyen Faktörler	37
4.4. Hastalık Aktivite Parametrelerinin Longitudinal Değişimine Serum Leptin, VEGF Ve MMP-3 Düzeylerinin Etkisinin Değerlendirilmesi.....	38
5.TARTIŞMA.....	39
KAYNAKÇA.....	43

KISALTMALAR

AxSpA: Aksiyal spondiloartrit

IBA: İnflamatuar Bel Ağrısı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

AS: Ankilozan Spondilit

NSAİİ: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar

csDMARDs: Geleneksel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TNFi: Tümör Nekroz Faktör İnhibitörü

IL-23: İnterlökin 23

IL-17: İnterlökin 17

JAK: Jakuskinaz

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

MMP-3: Matriks Metalloproteinaz-3

SpA: Spondiloartrit

pSpA: Periferik SpA

r-axSpA: Radyografik axSpA

SİE: sakroiliak eklem

nr-axSpA: non-radiografik axSpA

HLA-B27: Human Lökosit Antijen B 27

ARA: Amerikan Romatizma Derneği

ESSG: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

IL-23R: İnterlökin 23 Reseptörü (IL-23R)

ERAP1: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1

Th17: T helper 17

RANK-L: Reseptör aktivator faktör kappa B (NF-kB) ligandı

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

CRP: C-reaktif protein

RF: Romatoid faktör

anti CCP: anti siklik sitrillenmiş peptid

ANA: Anti nükleer antikorlar

BT: Bilgisayarlı Tomografi

STIR: Short Tau İnversiyon Recovery

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

VAS: Görsel Analog

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

ASDAS-CRP. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

mSASSS: Modifiye Stoke AS Omurga Skoru

IGE: İmmünglobülin E

DNA: Deoksiribo nükleik asit

mRNA: Taşıyıcı ribo nükleik Asit

POMC: Proopiomelanokortin

CD-4: Yardımcı T Hücresi

TIMPS: Doku İnhibitör Proteinleri

GEE: Generalize Estimating Equations

IQR: Interquartile Range

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri, ARA Kriterleri, ESSG Kriterleri, AMOR Kriterleri

Tablo 2: 1966 New York Tanı Kriterleri

Tablo 3: 1984 Modifiye New York Tanı Kriterleri

Tablo 4: Matriks metalloproteinaz ailesinin üyeleri

Tablo 5: Hasta grubunun demografik ve bazı klinik ve laboratuvar karakteristikleri

Tablo 6: Kullanılan Tedaviler

Tablo 7: Hastaların hastalık aktiviteleri ve serum Leptin, VEGF, MMP-3 düzeylerinin 0. ve 6. ay değerlendirmesi

Tablo 8: Serum biyomarkerlerin 0. Ay Spearman analizi

Tablo 9: Serum biyomarkerlerin 6. ay Spearman analizi

Tablo 10: Serum VEGF düzeyinin longitudinal değişimini etkilen faktörler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Spondiloartrit konsepti

Şekil 2: Aksiyal Spondiloartritin görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi

Şekil 3: ASAS Sınıflandırma Kriterleri

Şekil 4: Direk grafide bilateral sakroiliit bulgusu ve sindesmofitler

Şekil 5: T1 yağ baskılı sekanslı (sol) ve STIR sekanslı (sağ) MRG kesiti; sol sakral kemikte kemik iliği ödemi,

Şekil 5: T1 yağ baskılı sekanslı (sol) ve STIR sekanslı (sağ) MRG kesiti; bilateral sakroiliak kemiklerde kemik iliği ödemi, eklem mesafelerinde değişiklikler



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyal spondiloartrit (axSpA) özellikle sakroiliak eklemler ve omurgayı tutan, kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (1,2). Hastalığın en erken bulgularından birisi sakroiliit olup spinal tutulum ile birlikte veya tek başına görülebilir ve bu nedenle en sık görülen başlangıç yakınması inflamatuvar bel ağrısıdır (IBA) (3). Günümüzde hala hastalık tanısı için radyografik sakroiliit kullanılmakla birlikte (4) radyografinin inflamasyonu değil, yapısal hasarı yansıttığı çok iyi bilinmektedir. Ayrıca bazı hastalarda radyografik bulguların ortaya çıkması için uzun yıllar geçmesi gerekmektedir (5,6). Bu nedenle 2000’li yılların başlarından itibaren, inflamasyonu gösteren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri daha erken dönemde ve daha sık kullanılmaya başlanmış ve bu şekilde axSpA hastaları (a) direkt grafide aşık sakroiliitin görüldüğü ankilozan spondilit (radyografik axSpA) ve (b) non-radyografik axSpA olmak üzere iki grupta incelenir olmuşlardır (7).

Yakın zamana kadar Ankilozan spondilit (AS) tedavisi steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), romatoid artrit için geçerli olan geleneksel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARD) ve fizik tedaviden ibaretti. Ancak yakın zamanlı immünopatogenez çalışmalarında proinflamuar sitokinlerin anormal ekspresyon varlığı tespit edilmiş ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF-alfa) fazla salınımı dikkat çekmiştir (8). AS tedavisinde en büyük ilerlemelerden birisi tümör nekroz faktör inhibitörü (TNFi) ajanların kullanılmaya başlaması olmuştur. Bu ilaçların yalnızca aksiyel tutulum için değil, periferik artrit, entezit ve hatta eklem-dışı tutulumlar (üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı vb) için de etkili oldukları gösterilmiştir (9). İnterlökin 23 (IL-23) resöptör genindeki polimorfizmlerin SpA grubu hastalıklarda rolü olduğu ve interlökin 17 (IL-17)’nin bu yolağın ileri sitokinlerden biri olduğu tespit edilmiştir (10). Sekukinumab başta olmak üzere IL-17 blokajı yapan ilaçların axSpA’da etkili olduğu bulunmuştur. Bu grup ilaçların TNFi ajanların yetersiz kaldığı durumlarda yanıt oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur (11, 12). Jakuskinaz (JAK) inhibitörleri olan tofasitinib, filgotinib ve upadasitinib’in axSpA’lı hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (13, 14, 15).

Biyomarker, normal biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özelliktir. Biyobelirteçler tanısal, prognostik veya öngörücü olabilir. Biyomarkerlerin tanı amaçlı kullanımına ilişkin temel ölçütler, duyarlılık ve özgüllüktür (16).

Yapılan çalışmalarda klinik öngörülere ek olarak bazı serum biyomarkerların aksiyal spondiloartritli hastalarda düzeyinin değiştiği ve inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Buna yönelik birçok biyomarker üzerinde çalışılmış ve bazılarının tedavi yanıtı ile korele olduğu saptanmıştır.

Leptin esasen vücutta yağ dokudan sentezlenen bir hormondur. Aksiyal spondiloartrit hastalarında, inflamatuvar aktivite ile birlikte yeni kemik oluşumundan sorumlu tutulmuştur (17).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) güçlü bir anjiogenik vazoaktif molekül olup vasküler geçirgenliği artırır ve endotel hücrelerinde mitojenik bölünme sağlar (18). Aynı zamanda bu molekül inflamasyon ile de ilişkili olup spondiloartritlerde hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (17,19).

Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) çeşitli ekstraselüler matriks ve bazal membran makromoleküllerinin yıkılmasını katalize eden bir çinko bağımlı enzimdir. Hücre proliferasyonu, adezyon, migrasyon, apoptoz ve inflamatuvar süreçlerde de rol oynadığı düşünülmektedir. Aksiyel spondiloartrit hastalarında düzeyinin arttığı bildirilmiştir (20).

Bu çalışmanın temel amacı leptin, VEGF, MMP-3 serum biyomarkerlarının TNFi kullanan hastalarda bazal ve tedavi sonrası 6. ay serum düzeylerinin değerlendirilmesi ve TNFi tedavisinin 6. ayında serum biyomarker düzeylerinin değişip değişmediğinin ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT

2.1.1. Tanım Ve Terminoloji

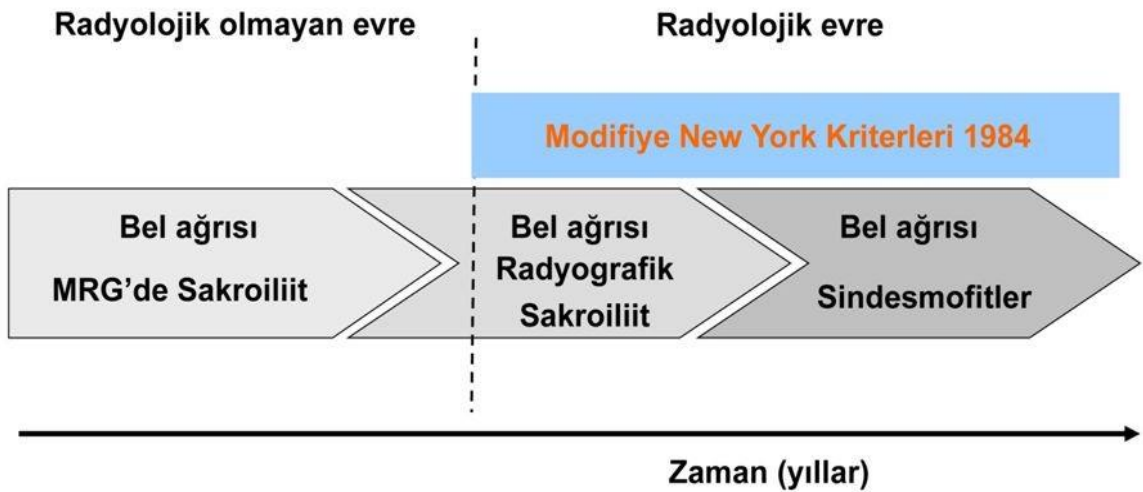
Spondiloartrit (SpA) ortak patofizyolojik, klinik, genetik ve görüntüleme özelliklerini taşıyan heterojen bir grubun genel tanımlamasıdır. Bu grup hastalıklar içinde ankilozan spondilit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı seyrinde görülen artrit, juvenil spondiloartritler ve sınıflandırılmayan spondiloartritler gibi hastalıklar bulunmaktadır (şekil 1). Günümüzde ise spondiloartritler klinik bulguları ve görüntüleme özelliklerine göre ax-SpA ve periferik SpA (pSpA) olarak iki gruba ayrılır. Aksiyal SpA başlıca aksiyal iskeleti etkileyen, inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize ve buna eşlik eden görüntüleme bulguları ile öne çıkmaktadır. Aksiyal SpA görüntüleme bulgularına göre iki alt grupta değerlendirilmektedir. Radyografik axSpA (r-axSpA) sakroiliak eklem (SİE) grafisinde tanımlayıcı değişikliği olan hastaları, non-radyografik axSpA (nr-axSpA) ise radyografik sakroiliiti olmamakla birlikte çoğunlukla SİE magnetik rezonans görüntülemesinde inflamatuvar değişiklikleri olan veya uygun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (şekil 2). Periferik SpA ağırlıklı olarak periferik artrit, entezit veya daktilit ile beraberinde spondiloartritlere eşlik edebilecek diğer klinik, laboratuvar, görüntüleme bulgularının eşlik ettiği klinik durumdur (21,22).

Spondiloartrit Konsepti (SpA)



Şekil 1: Spondiloartrit konsepti (ASAS slayt kütüphanesinden alınmıştır, <https://www.asas-group.org/education/asas-slide-library>)

Aksiyal Spondiloartrit



Şekil 2: Aksiyal Spondiloartritin görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi (Rutwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52: 1000-8)

2.1.2. Tarihçe

İlk olarak Mısır mumyalarında yapılan çalışmalarda aksiyal iskelet bozukluklarına rastlanmıştır. Renaldo Colombo 1559 yılında De Re Anatomica adlı kitabında ilk olarak AS'nin iskelet yapısal bozukluğunu tanımlamıştır (23). 1693'de Dr. Bernard Connor ise omurga eğriliği olan bir iskelet varlığını göstermiştir. 1893'te Von Bechterew, 1897'de Strümpell ve 1898'de Marie hastalığa ait klinik bulgularını yayınlamışlardır (23). 1930'da Krebs, Scott, Forrestier yakın zamanlı, radyolojik olarak sakroiliiti tanımlamışlardır. Forrestier ve Robert ise sindesmofitleri gözlemişlerdir (23). Moll ve Right adlı araştırmacılar ilk olarak 1970 yılında spondiloartropati kavramını ortaya atmıştır (24). 1973'te Brewerton ve Schlosstein Human Lökosit Antijen B 27 (HLA-B27) ilişkisini tanımlanmıştır (23).

2.1.3. Tanı Kriterleri Ve Sınıflama

SpA tanımlaması altında yer alan hastalıkların özellik ve bulguları bir araya getirilerek ortak tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler hastalığın etiyopatogenezi, klinik seyri, ve epidemiyolojik özellikleri dikkate alınarak oluşturulmuştur. 1961 yılında Ankilozan Spondiliti tanımlayan Roma kriterleri, 1981 yılında da Reiter Sendromunu tanımlayan Amerikan Romatizma Derneği (ARA) kriterleri yayınlanmıştır. 1966 yılında New York Kriterleri ile ankilozan spondilit tanımlanmış ancak psöriasis ve reiter ile ayırılma sağlanmadığı için 1984 yılında Modifiye New York Tanı Kriterleri geliştirilmiştir. SpA tanımlamasının kabul görmesinden sonra bu grup hastalık için 1992'de Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) ve 1993'de Amor kriterleri oluşturulmuştur. Bu iki kriter oluşumu klasifikasyon amaçlı geliştirilmiş olsa da tanı için oldukça yararlıdır, ancak hastalıkların hafif formlarında başlangıç evrelerinde düşük sensitiviteye (% 68) sahip olmaları dezavantajıdır. ESSG kriterleri daha kısadır ve özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kolaylık sağlar, Amor kriterleri ise geniş kapsamlıdır ve klinik uygulamaya daha elverişlidir (25, 26, 27). Bahsedilen kriterler Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri, ARA Kriterleri, ESSG Kriterleri, AMOR Kriterleri

Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri (1961) 1.İstirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve sabah katılığı>3ay 2.Torasik bölgede ağrı ve katılık 3.Lomber bölge hareketlerinde kısıtlılık 4.Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma 5.İritis hikayesi 6.Radyoljik olarak bilateral sakroileitle birlikte 1 adet klinik kriter As tanısı için yeterlidir	Reiter sendrom ARA kriterleri(1981) Üretrit veya servisit ile birlikte Periferik artrit>1ay Psoriatrik artrit için:Psoriazise özgü deri değişiklikleri+ İnflamatuvar periferik artrit veya spondilit ≥ 6 hafta																														
Spondiloartropati ESSG Kriterleri (1992) İnflamatuvar spinal ağrı veya periferik asimetrik sinovit (öncelikle alt ekstremiteler)+ aşağıdakilerden bir veya birkaçı: Yer değiştiren kalça ağrısı Sakroiliit Entesopati Pozitif aile hikayesi Psoriazis İnflamatuvar bağırsak hastalığı Artriti takiben 1 ay içinde üretrit, servisit veya akut diare	<table> <tr> <th data-bbox="726 716 1197 750">Spondiloartropati Amor Kriterleri (1993)</th><th data-bbox="1220 716 1276 750">PUAN</th></tr> <tr> <td data-bbox="726 750 1197 784">Gece bel ağrısı veya belde sabah katılığı</td><td data-bbox="1220 750 1276 784">1</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 784 1197 817">Asimetrik oligoarthritis</td><td data-bbox="1220 784 1276 817">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 817 1197 851">Kalça ağrısı</td><td data-bbox="1220 817 1276 851">1</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 851 1197 884">Yer değiştiren kalça ağrısı</td><td data-bbox="1220 851 1276 884">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 884 1197 918">Sosis parmak</td><td data-bbox="1220 884 1276 918">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 918 1197 952">Topuk ağrısı veya entesitis</td><td data-bbox="1220 918 1276 952">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 952 1197 985">İritis</td><td data-bbox="1220 952 1276 985">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 985 1197 1019">Artriti takip eden 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit</td><td data-bbox="1220 985 1276 1019">1</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1019 1197 1052">Artriti takiben 1 ay içinde akut diare</td><td data-bbox="1220 1019 1276 1052">1</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1052 1197 1086">psoriasis, balanitis, veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları</td><td data-bbox="1220 1052 1276 1086">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1086 1197 1120">Sakroileitis (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3)</td><td data-bbox="1220 1086 1276 1120">3</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1120 1197 1153">HLA-B27+ veya pozitif SpA aile hikayesi</td><td data-bbox="1220 1120 1276 1153">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1153 1197 1187">NSAİİ'lere hızlı cevap (<48hr)</td><td data-bbox="1220 1153 1276 1187">2</td></tr> <tr> <td data-bbox="726 1187 1197 1220">Tanı için skor ≥6</td><td data-bbox="1220 1187 1276 1220"></td></tr> </table>	Spondiloartropati Amor Kriterleri (1993)	PUAN	Gece bel ağrısı veya belde sabah katılığı	1	Asimetrik oligoarthritis	2	Kalça ağrısı	1	Yer değiştiren kalça ağrısı	2	Sosis parmak	2	Topuk ağrısı veya entesitis	2	İritis	2	Artriti takip eden 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit	1	Artriti takiben 1 ay içinde akut diare	1	psoriasis, balanitis, veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları	2	Sakroileitis (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3)	3	HLA-B27+ veya pozitif SpA aile hikayesi	2	NSAİİ'lere hızlı cevap (<48hr)	2	Tanı için skor ≥6	
Spondiloartropati Amor Kriterleri (1993)	PUAN																														
Gece bel ağrısı veya belde sabah katılığı	1																														
Asimetrik oligoarthritis	2																														
Kalça ağrısı	1																														
Yer değiştiren kalça ağrısı	2																														
Sosis parmak	2																														
Topuk ağrısı veya entesitis	2																														
İritis	2																														
Artriti takip eden 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit	1																														
Artriti takiben 1 ay içinde akut diare	1																														
psoriasis, balanitis, veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları	2																														
Sakroileitis (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3)	3																														
HLA-B27+ veya pozitif SpA aile hikayesi	2																														
NSAİİ'lere hızlı cevap (<48hr)	2																														
Tanı için skor ≥6																															

ARA, American Rheumatism Association; ESSG, European Spondyloarthropathy Study Group; NSAİİ, Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar; HLA B 27, Human Lökosit Antijen B 27

Tablo 2: 1966 New York Tanı Kriterleri

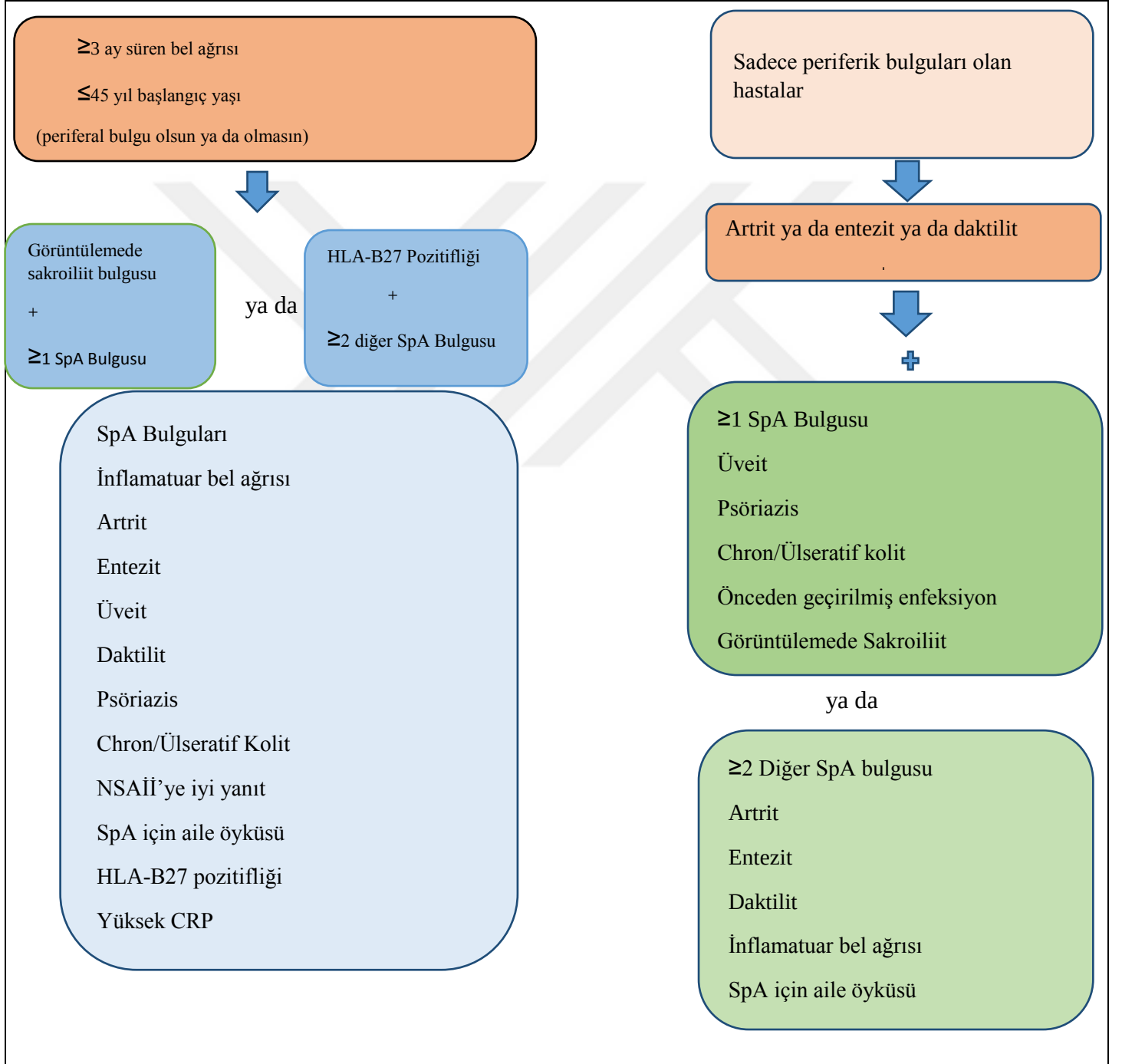
1.Lomber hareketin üç planda da kısıtlı olması (fleksiyon, ekstensiyon ve lateral fleksiyon)
2.Lomber omurgada ve dorsolomber bölgede ağrı
3.Göğüs ekspansiyonunun 2,54 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)
Radyolojik Evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal Sakroiliit-2, Orta Derecede Sakroiliit-3, Ankiloz-4
Kesin AS 1.Evre 3-4 bilateral sakroiliit + en az 1 klinik kriter 2.Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliit + 1. Klinik kriter veya 2., 3. Klinik kriter Olası AS Evre 3-4 bilateral sakroiliit-klinik kriter yok

Tablo 3: 1984 Modifiye New York Tanı Kriterleri

1.3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2.Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3.Yaşa ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit
5.Unilateral Evre 3-4 sakroiliit
Kesin AS: 4. , 5. Madde + 1 Klinik Kriter

New York Tanı Kriterleri 1966 yılında yayınlanmıştır, ancak tanı koymada yetersizdir (Tablo 3). Modifiye New York kriterleri ilerlemiş hastalık dönemlerinde tanı koydurucu olmakla birlikte hastalığın erken evrelerini yakalamada kısıtlı kalmıştır (Tablo 4). Radyografik sakroiliitin çoğu hastada yaklaşık bir dekatta gelişmesi nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde birçok hasta tanı almada sınıflandırılmamıştır (28). Son iki veya üç dekatta, MRG kullanarak, inflamasyonun radyografik sakroiliit görünmesinden yıllar önce

tespit edilebileceği anlaşılmış ve hastalığın erken dönemlerinde kullanılabileceği görülmüştür (28). Bu nedenle "Assessment of SpondyloArthritis International Society" (ASAS) 2009'da axSpA ve 2011'de periferik SpA için yeni sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. Ayrıca aksiyal SpA'ları "radyografik" ve "radyografik olmayan" aksiyal SpA olarak ayırmıştır (29). ASAS kriterlerinin axSpA tanısı koymada sensitivitesi %83, spesifitesi %84 olarak saptanmıştır (30).



Şekil 3:ASAS Sınıflandırma Kriterleri

2.1.4. Epidemiyoloji

Aksiyal SpA'nın insidansı farklı coğrafik bölgelere ve etnik gruplara göre değişim göstermektedir. Avrupa'da Ankilozan Spondilit oranları % 0.2 ile %1 arasında, Asya'da %0.17 oranında, Latin Amerika'da % 0.1 ve Afrika'da %0.07 olarak tesbit edilmiştir (31, 32). Aksiyal SpA'nın tüm grubu için prevelans, AS prevelansının 2-3 katı olduğu tahmin edilmektedir (33, 34).

Cinsiyete göre dağılım ve farklılık incelendiğinde AS'nin erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görüldüğü ancak non-radyografik axSpA da oranın benzer olduğu saptanmıştır (35).

Düşük sosyoekonomik düzey, sigara içme, fiziksel olarak ağır işte çalışma, düşük eğitim seviyesi, komorbid hastalıkların eşlik etmesi gibi durumların axSpA sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (36).

2.1.5. Etiyoloji Ve Patogenez

Aksiyal spondiloartrit genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasında etkileşim sonucunda oluşan bir grup inflamatuvar hastalıktır (33). Genlerin ve çevrenin görece katkıları farklı spondiloartrit formlarında farklılıklar gösterebilir. Ankilozan spondilitte kalıtımın etkisinin %90'dan fazla olduğu belirtilmiştir (37). Gastrointestinal ve genitoüriner sistem patojenleri reaktif artrit için bilinen tetikleyicilerden olmasına karşın, ankilozan spondilit patogenezinde yer almaz (38).

Aksiyal spondiloartritte majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I moleküllerinin HLA-B27 ile güçlü bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (39,40). HLA-B27 varlığı coğrafik farklılık gösterse de toplumda sağlıklı bireylerin %10 undan az görülmekte iken aksiyal spondiloartriti olan bireylerde %90'a varan oranlarda pozitifdir (41). HLA ve HLA dışı genetik yatkınlık faktörlerine bağlı olarak artmış IL-23 üretilmesi ve interlökin 23 reseptörü (IL-23R) taşıyan hücrelerin artmış duyarlılığı sonucu özellikle entez yerlerinde yoğunlaşan IL-17 ve TNF aracılı bir enflamasyon yanıtıyla klinik bulgular gelişir (42).

Bağışıklık aracılı inflamatuvar hastalığa yatkınlık yaratan genetik varyantların fonksiyonel sonuçlarını anlamak, patogenezini çözmede anahtar bir adımdır. Bu konuda birinci hipotez artritogenik peptitlerin CD8 lenfositlere sunulmasıyla inflamasyona neden olabileceğidir (43). Ancak ankilozan spondilit başta olmak üzere tüm spondiloartritlerde artritogenik peptid

gösterilemediği gibi hayvan çalışmalarında bu patojenik yolağın çalışmadığı yönünde de veriler elde olunmuştur.

HLA-B27 yavaş katlanan bir proteindir ve endoplazmik retikulum içerisinde oluşur ve katlanarak hücre yüzeyine çıkabilmektedir. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) endoplazmik retikulum içerisine giren hücre içi protein yıkım ürünlerini amino ucundan kırparak, HLA sınıf 1 alellerinin üzerinde sunulabilecek uygun uzunluğa getirir. Bu enzimde hastalık ile ilişkili aktivite değişiminde HLA-B27 zincirleri katlanamaz ve ağır zincir homodimer oluşturabilir. Yanıt olarak artmış IL-23 salınım ile seyreden inflamasyon ortaya çıkar (44, 45).

Ayrıca IL-23R genindeki polimorfik bölgelerin reseptör duyarlılığını artırması sonucu, öncelikle IL-23/IL-17 yolunu etkileyen bir enflamasyon meydana gelmektedir. IL-23 özellikle miyeloid kökenli hücrelerden salgılanır ve T hücrelerinin T helper 17 (Th17) yönüne farklılaşıp stabil hale gelmesinde rol oynar. Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17A, axSpA'nın patogenezinde önemli yer tutan deri ve barsak mukozası gibi bariyer bölgelerinin savunmasında görev yapar (42).

Artmış TNF-alfa düzeyi de inflamasyonun, kemik hasarının ve yeni kemik oluşumunun öncüsüdür. TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler osteoklastogenezi Reseptör aktivatör faktör kappa B (NF-kB) ligandı (RANK-L) üzerinden ya da doğrudan etkiler (46). Kemik dokuda ve entezis bölgelerinde oluşan hasarın yeni kemik oluşumu ile iyileştiği görülmüştür. Özellikle entez bölgelerinde TNF-alfa ve IL-17 inflamasyona yol açarken, IL-22 periost ve entez bölgesinde yeni kemik oluşumuna neden olmaktadır (47).

2.1.6.Klinik Bulgular

Hastalığın en sık görülen başlangıç yakınması inflamatuvar bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Sakroiliit erken belirtilerden biri olup spinal tutulum ile birlikte veya tek başına görülebilir (1). Hastalık başlangıcı sinsidir, hastalar genellikle şikayetlerinin tam olarak ne zaman başladığını ve etkilenen noktayı tanımlayamazlar. Başlangıç yaşı 45 yaşından öncedir ve ağrının başlangıç süresi 3 aydan fazladır.

Hastalığa kas iskelet sistemini etkileyen daktilit, entezit, periferik artrit gibi bulgular eşlik eder. Aynı zamanda kas-iskelet sistemi dışında üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve reaktif artritte görülebilen genital lezyonlar da kliniğe eşlik etmektedir (48).

Kas İskelet Sistemi Tutulumu

İnflamatuvar bel ağrısı: Başlangıçta lokalize edilmekte zorlanılan, sinsi başlayan, istirahatle geçmeyen, egzersiz ve hareketle düzelen bir klinik ile prezente olur. Erken safhalarda bu ağrı çok şiddetli olabilir. Genelde sakroiliak eklemlerde başlar, bazen büyük torakanterik bölge, iliak krista veya uyluk dorsumuna doğru yayılım gösterebilir. Erken dönemde tek taraflı ve aralıklı bir ağrı iken ilerleyen dönemde bilateral ve sürekli bir ağrı haline gelebilir (49).

Axial-SpA'lerde temel sorun inflamasyonun neticesinde yeni kemik oluşumu ve buna bağlı olarak omurga hareketlerinin ve göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması bunun sonucunda da spinal motilitenin kaybıdır (23). İnflamatuvar bel ağrısının bir özelliği de NSAİİ'e dramatik yanıt vermesidir (48).

Periferik Artrit: Periferik artrit axSpA'lı hastaların yaklaşık %37'sinde, periferik SpA'lı hastaların yaklaşık %79'unda görüldüğü tespit edilmiştir. Sıklıkla kalça eklemi tutmakla birlikte genellikle alt ekstremitayı tutan asimetrik oligoartiküler tutulum görülmektedir (50). Sternoklavikular, akromiyoklavikular eklem, dirsek, metakarpofarengal tutulum da görülebilmektedir (51).

Kalça Tutulumu: Kalça ağrısı başlarda gluteal bölge derinlerinde hissedilir, lokalizasyonu zor ve ağrı sinsi başlangıçlıdır. Ağrı sıklıkla sakroiliak eklemden hissedilir ancak bazen torakanterik bölgeye ve iliak kreste yayılabilir. Ağrı şiddeti her iki kalça arasında eşit olmayabilir. Başlangıçta aralıklı ve tek taraflı olmakla birlikte, birkaç ay içinde kalıcı ve bilateral hale gelir. Ağrı hastayı gece yarısı uykudan uyandıracak kadar şiddetli hale gelebilmektedir. Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilmektedir. Sıcak duş, egzersiz ve fiziksel aktivite ile rahatlar (52).

Entezit: Entezit ligamanların insersiyosu, tendonlar, eklem kapsülü, fasyanın kemik ile birleştiği noktalarda meydana gelen inflamasyonu tanımlar. Bu bölgelerde yoğun fibröz kollojen, kartilaj, bursa ve sinovya kısımları bulunur (53). En sık etkilenen bölgelerden biri aşıl tendonunun insersiyosu ve plantar ligamanın kalkaneusa tutunduğu yerdir, semptom olarak ağrı ve şişlik hissedilir. Patella, iliak krestler, büyük trokanterler, dirsek epikondilleri, sternumun kostakondral eklemleri, humerusun tuberositisi, oksiput ve spinöz süreçlerde de entezit meydana gelebilir (54).

Daktilit: Spondiloartritlerin özellikle de psoriatik artrit ve reaktif artrit en sık görülen bulgularından biri de daktilittir. Daktilitte artrit aksine şişlik tüm parmağa yayılmıştır, bu

nedenle klinik tabloya sosis parmak da denir. Eklemlerde sinovitte olduğu kadar ağrı ve hassasiyet hissedilmez (48). Spondiloartritlere özgü değildir, tüberküloz, sarkoidoz, sfiliz ve orak hücreli anemide de görülebilir (55).

Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulum

İnflamatuvar göz tutulumu: Spondiloartritlere konjunktivit ve akut anterior üveit eşlik edebilir. Konjunktivit genellikle pürülan değildir ve haftalar içinde geçer (56). Akut anterior üveit en sık görülen eklem dışı bulgudur, spondilitten önce ilk bulgu olarak görülebilir. Ataklar tipik olarak tek taraflıdır, ağrı, fotofobi ve gözyaşında artışa neden olur. Sıklıkla karşı gözde olmak üzere tekrarlama eğilimi vardır. Genellikle kalıcı değildir, topikal tedaviye yanıt vardır. Ancak nadir de olsa katarakt ve glokomla sonuçlanabilir (48, 57).

Psoriasis: Psoriasis; kronik, tekrarlayıcı, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, inflamatuvar, hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Lokalizasyon, daha çok tetikleyici travmalara göre belirlenir, diz, dirsek, saçlı deri yerleşimi en sık görülür. Bu lezyonlar, klasik eritemli papül üzerinde kuru-beyaz skuam şeklindedir. Başlangıçta küçük, damla gibi olan lezyonlar, eskidikçe genişleyip kalınlaşabilir (58). Hastalık spondiloartritlerin hepsinde görülebilir. Psöriatik artritte döküntüler artritlen genellikle önce başlar, kadın ve erkekte ortaya çıkış sıklığı eşittir (57).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı: İnflamatuvar bağırsak hastalığının en sık görülen iki formu ülseratif kolit ve crohn'dur. Hastalığın eşlik ettiğı aksiyal spondiloartrit klinik olarak ankilozan spondiloartritlen farklı değildir. Bazı hastalarda aksiyal tutulum bağırsak hastalığından yıllar önce başlar. Periferik tutulum gastrointestinal ataklarla korele de gidebilir, kronik bağırsak aktivitesinden bağımsız bir seyir de gösterebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların %1-10'unda aksiyal tutulum, %10-50 'sinde periferik artrit eşlik ettiğı bildirilmiştir (57).

2.1.7. Fizik Muayene

Aksiyal spondiloartrit için fizik muayene önemlidir. Bulgular spesifik olmamakla birlikte tanı anında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde fizik muayene önemli rol oynar. Aksiyal tutulumun muayenesinde sakroiliak eklemlerde hassasiyet ve ağrı genellikle ilk bulgudur. Muayenede Fabere, Geanslen ve sakroiliak kompresyon testinden yararlanılabilir. İncelemede lomber lordozun kaybolduğu, dorsal kifozun arttığı, boyun kısaldığı saptanabilir. Lomber omurganın hareket kısıtlılığı sagittal ekseninde Modifiye Schober testi, koronal ekseninde Lateral Spinal Fleksiyon testi ile ölçülür. Göğüs ekspansiyonunun azalması kostovertebral eklemlerini tutuluğunu gösterir. Servikal tutulum hastalığı ilerleyen dönemlerinde görülmekle birlikte fleksiyon, ekstensiyon, lateral fleksiyon ve rotasyon hareketlerinin kısıtlılığı saptanır. Daktilit, entezit, psöriatrik döküntü, üveit bulgusu aksiyal tutulum dışı saptanan muayene bulgularıdır (59).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Aksiyal spondiloartritte tanısal laboratuvar testi bulunmamaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) sıklıkla yüksek bulunur ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. Kronik hastalık anemisi ve trombositoz görülebilir. Ciddi hastalıkta alkalen fosfataz değerlerinde artış görülebilir. Romatoid faktör (RF), anti siklik sitrillenmiş peptid (anti CCP) ve Anti nükleer antikorlar (ANA) gibi otoantikorlar genellikle negatiftir. TNFi ile yapılan tedavi sırasında ANA pozitifleşebilir. Reaktif artrit nadiren patojen mikroorganizmayı kültürde üretmek mümkündür (57).

HLA-B27, spondiloartrit için genetik risk faktörüdür, coğrafi dağılıma göre değişkenlik gösterse de ax-SpA tanılı bireylerin %90'ında pozitif bulunur. Ancak tek başına spondiloartrit gelişimi için yeterli değildir. HLA-B27 negatif bireylerde de spondiloartrit gelişebileceği bildirilmiştir (60).

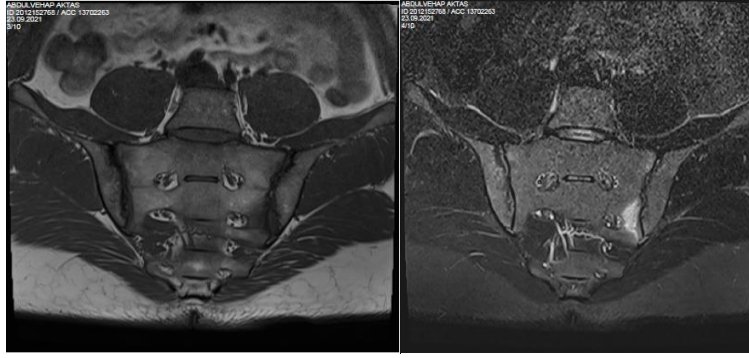
2.1.9. Radyolojik Bulgular

Aksiyal spondiloartritlerde radyografide görülebilen en erken değişiklikler subkondral kemiğin kortikal kenarlarında bulanıklaşmadır, ardından erozyon ve skleroz ortaya çıkar. Erozyonun erken döneminde kemik aralığında yalancı genişleme görülür; fibroz yapılarda kemikleşme ardından kemiklerde ankiloz gelişince eklem aralığı daralır ve sonunda kapanır. Vertebra ön köşelerinde oluşan kemikleşme sonucunda vertebralar kare şeklini alır.

Hafif seyirli olgularda direk grafide sakroiliit bulgusunun (şekil 4) çıkması yıllar sürebilir. MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT)'nin değişiklikleri erken göstermede grafiye göre üstünlükleri vardır. BT radyasyon dozundan ve yumuşak dokuları göstermedeki yetersizliğinden dolayı tercih edilmez. Yağ baskılamalı dinamik MRG, short tau inversiyon recovery (STIR) veya kontrastlı T1 ağırlıklı imajlar sakroiliitte ortaya çıkan erken inflamasyonu, kıkırdak değişikliklerini ve altta yatan kemik iliği ödemi göstermede sensitif ve spesifiktir (şekil 5). Ultrasonografi entezit, tendinit gibi bulguların gösterilmesinde yararlı bir görüntüleme yöntemi olsa da spinal görüntülemeye kullanılabiliirliği kısıtlıdır (57).



Şekil 4: Direk grafide bilateral sakroiliit bulgusu ve sindesmofitler



Şekil 5: T1 yağ baskılı sekanslı (sol) ve STIR sekanslı (sağ) MRG kesiti; bilateral sakroiliak kemiklerde kemik iliği ödemi, eklem mesafelerinde değişiklikler

2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde inflamasyon belirteçleri yeterli olmayabilir. Radyografik bulgular tanı koymada ve hastalığın seyrinde önemli rol oynarken aktivitenin belirlenmesinde yetersiz kalmıştır.

Aktivite değerlendirmesinde en yaygın kullanılan indeks Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) dir. Hasta tarafından uygulanır. Periferik eklem ağrısı, spinal ağrı, yorgunluk, entezal ağrı ve sabah tutukluğunu içeren 6 görsel analog (VAS) veya nümerik derecelendirme skalası ile değerlendirilen bir ölçektir. İlk 4 soruya inflamasyon ilişkili 5.ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir. BASDAI ≥ 4 ise aktivasyon olarak değerlendirilir (61).

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ise hastaların fonksiyonlarını belirlemek için kullanılan bir indekstir. Hastaların fiziksel aktivitelerini ölçen toplam 10 sorudan oluşmaktadır. 10 soruda fiziksel aktivitenin ne kadar yapılabildiğini 1'den 10'a kadar puanlandırılır ve sonrasında her sorunun ortalaması alınarak tek puan ile sonuçlanır.

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS-CRP), hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir kompozit indekstir. Beş hastalık aktivitesi değişkeni matematiksel bir formül aracılığı ile değerlendirilir, tek maddeli değişkenlere kıyasla daha iyi geçerlilik, gelişmiş ayırt etme kapasitesi ve değişime karşı hassasiyeti tek bir puanla sonuçlanır.

Bath AS Radyolojik İndeks ve Stoke AS Omurga Skoru (SASSS) ve Modifiye SASSS (mSASSS) radyolojik hasarı belirlemede kullanılan skorlama sistemleridir(62).

2.1.11. Tedavi

Aksiyal spondiloartrit tanılı hastalarda öncelikli olarak yönetimde hedef, kısa ve uzun vadede yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavide amaç; semptomların azaltılması, mümkün olan işlevsel kapasiteyi en iyi haliyle korumak, aksiyal ve periferik tutulumun komplikasyonlarını önlemek, psikososyal katılımın sürdürülmesi ve iş kaybını engellemektir. Aksiyal spondiloartritte genel yönetim ilkeleri ve tedaviye yaklaşım multidisipliner olmalı, tedavi yanıtı belirli aralıklarda değerlendirilmelidir. Hasta eğitimi, fizik tedavi ve egzersiz programları, psikososyal destek tedavi sürecinin bir parçası olarak yürütülmelidir (63).

Aksiyal spondiloartritin farmakolojik tedavisinde, NSAİİ'ler, analjezikler, sentetik ve biyolojik hastalık seyrini değiştirici anti romatizmal ilaçlar (csDMARDs), Biyolojik tedaviler arasında TNFi ajanlar, IL-17 antikoru ajanlar ve JAK inhibitörleri tek başına ya da kombine tedavi olarak kullanılabilir. Romatoid artrit aksine oral glukokortikoidlerin tedavide yeri yoktur, intraartiküler steroid enjeksiyonlarından bazı hastalar fayda görmüştür (63,64).

Tedavi seçiminde mevcut klinik bulguların varlığına göre tek ajan ya da kombine tedavi seçeneğinden faydalanılır (65).

Aksiyal spondiloartrit tedavisi alan hastalar için başlangıç tedavisi non farmakolojik tedavi ve NSAİİ ajanlardır. Non farmakolojik tedavi kapsamında hastalığın seyri, egzersiz ve duruş terapileri, takip sıklığı, tedavi süreleri, komorbidite yönetimi eğitimleri yer alır. Sigaranın axSpA üzerinde olumsuz etkisi olduğundan bırakılması önerilmelidir. Hastalara psikososyal destek sağlanmalı, depresyona yatkınlığı olan hastalar ilgili merkezlere yönlendirilmelidir (66).

Semptomatik tedavide çoğunlukla ilk seçenek olarak NSAİİ tercih edilir. Kullanılan NSAİİ'den bağımsız genellikle maksimum dozda etkinlik elde edilir. NSAİİ tedavisi altında gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler riskler göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci bir NSAİİ tedavisine geçmeden maksimum dozda en az iki ile dört hafta arasında kullanılarak ilaç etkinliği değerlendirilmelidir (67).

Semptomatik aksiyal spondiloartritli hastalarda en az iki ile dört hafta ikili NSAİİ kullanımına rağmen yeterli yanıt alınmadığında TNFi ajanlardan herhangi birisi kullanılabilir. TNFi kullanılmadığı durumlarda alternatif tedavi olarak IL-17 antikoru olan sekukinumab ve iksekizumab kullanılabilmektedir (68).

TNF İnhibitörleri

Günümüzde etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertoluzimab TNFi olarak kullanılmaktadır.

Etanersept; Çözülebilir p75 TNF-alfa reseptörfüzyon proteinidir. Haftada 50 mg subkutan (s.c.) yoldan tek seferde ya da doz ikiye bölünerek uygulanır.

İnfliksımab; Kimerik (insan –fare) monoklonal antikordur. İntravenöz (i.v.) yoldan, 5 miligram (m.g.) / kilogram (k.g.) dozundan 0. 2.ve 6. haftalarda uygulanır. Ardından 6 -8 haftada bir aynı dozdan devam edilir.

Sertoluzimab pegol; Tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorunun anantijen bağlayıcı fragmanının (fab) polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilmiştir. 400 mg dozdan, s.c. yoldan 0. , 2. ve 4. Haftalarda uygulanır. İdamesi haftada 200 mg olarak devam ettirilir.

Golimumab; İnsan monoklonal antikorudur.50 mg dozda s.c yoldan 4 haftada bir uygulanır.

Adalimumab; İnsan monoklonal antikorudur. 40 mg dozda s.c. yoldan 2 haftada bir uygulanır (68, 69).

Aktif enfeksiyon, latent tüberküloz, demyelinizan hastalıklar, kalp hastalıkları ve malignite durumlarında TNF-i tedavisi kontrendikedir (69).

TNF İnhibitörleri'nin Yan Etkileri

Lokal Cilt Lezyonları: Enjeksiyon bölgesinde görülen kızarıklık, şişlik, kaşıntı, morarma gibi lokal yan etkiler sıklıkla görülebilir (70).

Sistemik Allerjik Reaksiyonlar: İmmünglobülin E salınımına bağlı Tip 1 anafilaksi reaksiyonu örneği olarak hipotansiyon, bronkospazm, ürtiker, wheezing görülebilir. Önlem amaçlı ilaçların kullanımı öncesi premedikasyon yapılabilir (71).

Enfeksiyon: TNFi kullanımı immün yanıtı baskıladığı için birçok bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarına neden olur. Ayrıca bu grup ilaçlar latent tüberkülozun aktivasyonuna neden olacağından TNFi öncesi tüberküloz profilaksisine başlanmalıdır (69).

Demyelizan Hastalıklar: TNFi ile demyelizan hastalıklar arasında potansiyel bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Semptomlar arasında paraestezi, distezi, ataksi saptanmıştır. Nörolojik bulgular arasında fasyal paralizi, hemiparazi, optik nörit sayılabilir. Hastaların

çoğunda kranial ve medulla spinaliste demyelinizasyonu gösteren MR görüntülerine rastlanmıştır (72).

Kalp Yetmezliği: TNFi kullanımına bağlı kalp yetmezliği geliştiği randomize klinik çalışmalar tarafından saptanmıştır. Bu nedenle tedavi öncesi hastalar için kardiyoloji konsültasyonu bazal ekokardiyografi, ekokardiyogram istenmesi önerilir (73). Bunun yanında bazı çalışmalarda ise TNFi kullanan hastaların DMARDs tedavisi alan hastalara kıyasla kalp yetmezliği insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (74).

Pulmoner Hastalık: Bazı çalışmalarda TNFi sarkoidoz benzeri granümatöz reaksiyona neden olduğu ve tedaviyi kesince düzeldiği saptanmıştır. Bazı hastalarda da intersitisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozise bağlı ölümlere sebep oldukları saptanmıştır (75).

Hepatotoksite: TNFi kullanımına bağlı akut karaciğer yetmezliği, kolestaz, hepatit vakaları bildirilmiştir (76). Özellikle infliksimab ile ilişkili bazı hastalarda sarılık, ciddi alanin aminotransferaz artışı, karaciğer yetmezliği saptanmıştır (69).

Malignite: TNFi ilaçların lenfoma, lösemi ve solid organ malignitesi yaptığı yönünde endişeler olmasına karşın yapılan çalışmalarda belirgin bir risk artışı gösterilememiştir (77).

Nötropeni: TNFi kullanımına bağlı nötropeni seyrek görülen yan etkilerden biridir. DMARDs kullanımı sonrası nötropeni gelişen hastalarda risk daha fazladır. Nötropeni riskinden dolayı tedavi başlangıcının birinci ayında ve takiplerde tam kan sayımı yapılması önemlidir (69).

Gebelik: TNFi ilaçların tümünün gebelik kategorisi B olarak kabul edilmektedir. Bazı rehber kaynaklar bu ilaçların ikinci trimester sonlarında ve birinci trimester başında kesilmesini önerir. Ancak inflamatuvar yanıtın baskılanması potansiyel risklerden ağır basarsa ilaca devam edilebilir (78).

2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN BİYOMARKERLER

2.2.1. Leptin

Leptin, adipositlerde eksprese edilen *ob* geninin bir ürünüdür. Leptin, enerji homeostazı, nöroendokrin sistem, üreme fonksiyonu ve bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, pankreas, kolon, böbrekler, testisler, dalak, ince barsaklar, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (79, 80).

İnsanlarda, leptin geni 7. kromozomun uzun kolunun 3. bölgesinde bulunur ve 20 kb (kilobaz) Deoksiribo nükleik asit (DNA)'i kapsayan üç ekzon ve iki introndan oluşur. Fare ve insan *ob* genleri %84 benzerliğe sahiptir. Leptin, sitokin ailesinin bir üyesidir ve leptin reseptörü (LEPR), glikoprotein 130 (gp 130) grubu sitokin reseptörleri ile benzerliklere sahiptir. LEPR'nin en az altı izoformu vardır ve tüm izoformlar LEPR geni tarafından kodlanır. Birkaç dokuda bulunan reseptörün kısa izoformu, leptinin beyne taşınmasını sağlar (81). LEPR-b reseptörü en uzun form olan izoformdur ve çoğu durumda bu izoformdaki mutasyonlar şiddetli obeziteye neden olur. LEPR-b ayrıca bağışıklık sistemi hücrelerinde de eksprese edilir ve bağışıklık fonksiyonunu düzenler, en önemlisi Tip 1/Tip 2 yardımcı T (Th1/Th2) hücre dengesini düzenler. Ayrıca üreme fonksiyonunun düzenlenmesini sağlayan hipotalamik-hipofiz-gonadal aksda da bulunduğu gösterilmiştir (82).

Hipotalamus leptinin temel hedefi gibi görünmektedir. Leptinin sentezinde görev alan Taşıyıcı ribo nükleik Asit(mRNA), birçok beyin bölgesinde (korteks, hipokampus, talamus) ve bazı hipotalamik hücre gruplarında tesbit edilmiştir. Bu hücre grupları; medial hipotalamustaki en az dört çekirdek, paraventriküler, arkuat, ventromedial ve dorsomedial nükleuslardır. Leptin reseptörleri de bu alanlardaki birçok hücre popülasyonunda lokalize edilmiştir (83).

Leptin Salınımını Etkileyen Faktörler: Plazma leptin seviyelerinin anlamlı olarak açık bir nokturnal pik varyasyonu ile beraber sirkadiyen ve ultradiyen ritim (bir günde birden fazla döngüsü olan ritim) gösterdiği belirlenmiştir (84).

Leptinin adipositlerden salgılanması açlık sırasında hızla azalır, dolaşımdaki leptin seviyeleri vücut kitle indeksindeki değişikliklerden etkilenir. Vücut ağırlığındaki azalma serum leptin düzeylerinde düşmeye neden olur (85).

Leptin seviyeleri çocukluk döneminde artış gösterir, puberte döneminde pik yapar. Daha yüksek serum leptin konsantrasyonları, daha erken bir puberte başlangıcı ile ilişkilidir (86,87). Ergenlik sonrası, erkeklerde testosterona yanıt olarak leptin seviyesi düşmeye başlar, ancak kadınlarda östrojen etkisi ile yükselmeye devam eder (88,89). Etnik kökenin serum leptin seviyelerini değiştirmedeği tesbit edilmiştir (90). Hiperinsülinemi adipositlerde glukoz kullanımını ve leptin üretimini arttırır (91).

Leptinin Fizyolojik Etkileri: Leptin gıda alımını azaltır. Hipotalamusta, gıda alımının en güçlü uyarıcılarından biri olan nöropeptid Y'nin üretimini azaltır (92). Ek olarak, anoreksijenik nöropeptidlerin proopiomelanokortin (POMC)'in üretimi artar (93). POMC'nin translasyon ile bölünmesi sonrası oluşan alfa-melanosit uyarıcı hormon (alfa-MSH), gıda alımını inhibe eder (94).

Leptinin kemik yoğunluğunu arttırdığına ilişkin çalışmalar vardır (95). Rekombinant insan leptini ile yapılan çalışmalarda hipotalamik amenoreesi olan kadınlarda kemik dansitesinde artış saptanmış olup aynı zamanda (RANKL)-osteoprotegerin reseptör aktivatörü düzeyleri, dolayısı ile kemik yıkımı azalmıştır (96).

Leptin ve İnflamasyon: Leptinin in vitro yapılan deneylerde bazı sitokinlerin üretimini doğrudan düzenlediği görülmüştür. Leptin bir mixt lenfosit reaksiyon esnasında İnterlökin-4 (IL-4) sekresyonuna etkisi yok iken TNF- α , IL-6 ve İnterferon- gama (IFN- γ) üretimini arttırmıştır. Bundan dolayı leptin T Helper tip 1/ tip 2 (Th1/Th2) dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (97).

Leptin anjiogeneizde, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksregülasyonunda ve glukokortikoid sentezinde yer alır (98).

Konjenital leptin eksikliği olan bireylerde yardımcı T hücresi (CD-4)nda bir azalma ve düşük T hücre üretimi vardır, bu durum çocukluk çağı enfeksiyonlarında normal popülasyona göre artışa neden olur (99).

Park MC. ve ark. yaptığı çalışmada aksiyal spondiloartrit ve SpA hastalarında serum leptin düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmuştur (100). Yine AS tanılı hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada serum leptin düzeyleri ile BASDAI ve CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (101).

2.2.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF-A)

Anjiogenezi kontrol eden temel büyüme faktörü VEGF'tir. VEGF, endotel hücreleri, hematopoietik hücreler, epitelyal kök hücreler tarafından üretilir (102). Hipoksi, VEGF salınımı için güçlü bir modilatördür. Azalmış doku oksijenizasyonu hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörlerinin salınımını arttırarak gen ekspresyonuna aracılık eder (103,104).

VEGF'in Fizyolojik ve Patolojik Etkileri: VEGF endotelyal mitogenezi uyarır, endotel hücrelerinin yaşam süresini uzatır, vasküler geçirgenliği arttırır. Doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz plazminojen aktivatörü, kollajenazlar ve matriks metalloproteinazların hepsinin düzeyini arttırarak endotelyal göç için gerekli olan ekstraselüler matriksin (ESM) bozulmasına yol açar (105).

VEGF tümöral dokunun yayılımında büyük rol oynamaktadır. VEGF reseptörleri parakrin yolla tümör endotel hücrelerinde ekprese edilir (105).

VEGF, birçok oküler bozukluğun patogenezinde de önemli bir rol oynar. Eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, diyabetik retinopatide subretinal boşlukta aşırı VEGF salınımına bağlı anjiyogenez meydana gelir; burada ödem veya kanamaya neden olabilir. VEGF ayrıca diyabetik retinopatide neovaskülarizasyonu kolaylaştırabilir (105). Aynı zamanda hipersensitivite ilişkili astımda da rolü olduğu saptanmıştır (106)

VEGF ve İnflamasyon: Yakın zamanda yapılan çalışmalarda inflamatuvar mediyatörlerin VEGF ve Interlökin 8 (IL-8)'in up regülasyonu aracılığı ile anjiogenez sürecine katkıda bulunduğu saptanmıştır. VEGF romatoid artrit ve T hücre aracılı bağışıklıkta önemli bir moleküldür. Romatoid artrit VEGF sentezini baskılamak, lökosit göçünü engeller, endotel hücrelerinden salgılanan sitokin üretimin azaltarak inflamasyonu baskılar (106). Romatoid artritli hastaların eklem sinovyumunda sağlıklı erişkinlere göre mononükleer hücrelerden VEGF salınımında artış tesbit edilmiştir (107).

Hipoksi, antijen ve IL-2 aracılığı ile aktive olan T hücreleri VEGF üretebilir ve Vasküler Endotelyal faktör Reseptörü 2'yi ekprese edebilir. Gen ekspresyonunun proinflamatuvar süreçlere katkısı olabileceği düşünülmüştür (108).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda VEGF üretimini bloke etmek, bu patolojilerin şiddetini azaltmanın önemli bir yolu olabilir (106).

Visvanatan S. ve ark. yaptığı çalışmada AS grubu hastalar plesebo ve infliksimab tedavisi verilmek üzere iki gruba ayrılmıştır. İnfliksimab tedavisi alan AS grubu hastalarda

serum VEGF düzeylerinde azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada serum VEGF düzeylerindeki azalma CRP düzeyleri ve BASDAI skoru ile de korele bulunmuştur (109).

2.2.3. Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) (Stromelisin-1)

Matriks metalloproteinazlar (MMP); ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren, kalsiyum bağımlı homolog bir enzim ailesidir. Büyük çoğunluğu bağ dokusu hücreleri ve inflamatuvar fagositler tarafından salgılanmaktadır (110). MMP enzim ailesi, kollojenazlar (MMP-1, -8, -13, -18), stromelisinler (MMP-3, -7, -10, -11, -12), jelatinazlar (MMP-2, -9) ve membran tip MMP'lar (MT-MMP-14, -15, -16, -17) olmak üzere 4 farklı gruptan oluşmaktadır. Kollojenazlar, fibriler kollojenlerin yıkımından sorumludurlar. Jelatinazlar, denatüre kollojenin ve bazal membranın yıkımından sorumludurlar. Endotelyal, epitelyal, yağ, kas, periferik sinir hücrelerinin ekstrasellüler matriksinin yıkımından sorumludur. Stromelisinler, kartilaj proteoglikanları da dahil olmak üzere bütün ekstrasellüler matriks komponentlerini yıkıma uğratabilmektedirler. Ayrıca stromelisin-1 diğer birçok kollojenazı proteolitik olarak aktive edebilmektedir (110, 111).

Tablo 4: Matriks metalloproteinaz ailesinin üyeleri

Grup	Üyeler	MMP Numarası	Ana Substratları
Kollejenazlar	İnterstitial Kollajenaz	MMP-1	Fibriler kollajenler
	Nötrofil Kollajenaz	MMP-8	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 3	MMP-13	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 4	MMP-?	Bilinmiyor
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
Stromelizinler	Stromelizin-1	MMP-3	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-2	MMP-10	aminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Matrilisin	MMP-7	aminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-3	MMP-11	α - 1 proteinaz inhibitör(serpin)
Mt-MMP'ler	Mt-1 MMP	MMP-14	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-2 MMP	MMP-15	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-3 MMP	MMP-16	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-4 MMP	MMP-17	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
Diğerleri	Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
	Enamelsin	MMP-?	Bilinmiyor
	Xenopus	MMP-?	Bilinmiyor
	Bilinmeyen	MMP-19	Aggrecan

MMP ailesini kodlamak için 24 farklı gen bulunmaktadır. Bu genler 5 farklı gen bölgesiyle kodlanmaktadır. Bunlar; sinyal peptid, propeptid, katalitik bölge (çinko bağlama bölgesi içerir), kanca bölgesi ve hemopeksin benzeri bölgedir. Bunlardan sinyal peptid, propeptid ve katalitik bölge bütün MMP'lerde bulunmaktadır. N-terminal uca bulunan propeptid 80 aminoasit içermektedir. Bu bölgenin proteolitik olarak ortadan kaldırılmasıyla MMP' lar aktif hale geçerler. Propeptid bölgesinde bulunan sistein rezidüsü MMP' larının inaktif kalmasında kritik rol oynamaktadır (112, 113). Matriks metalloproteinazın domain yapısı şekil 4'de gösterilmiştir.

MMP ailesi transkripsiyon, proenzimin aktif hale gelmesi ve vücutta doğal olarak bulunan doku inhibitör proteinleri (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPS) aracılığı ile salınımı düzenlenir (113).

MMP-3'ün Fizyolojik ve Patolojik Etkileri: MMP ailesi embriyonik büyüme, doku morfogenezisi ve büyümenin devamlılığı için bağ dokusunda üretilmektedir. Bu üretim, trofoblast implantasyonu, menstürel siklus, ovulasyon, doku hasarının tamiri ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde katkı sağlar (113). MMP-3 pubertede meme bezlerinin morfogenezisini düzenlemektedir (114). MMP-3 defisitli farelerde yara kontraksiyonundaki bozulma ile yara iyileşmesindeki önemi gösterilmiştir (115). Ayrıca vazokonstrüktör ajanlardan endotelinin salınımını arttırırken, vazodilatasyona yol açan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin düzeyini azaltarak vasküler fonksiyonları da regüle eder (113).

MMP'lar tümör progresyonunun, hücre büyümesi, anjiogenez, invazyon, apoptozis ve metastaz olmak üzere her basamağında rol almaktadırlar (116).

MMP-3 ve İnflamasyon: Ekstrasellüler matriks komponentlerinin bozulması kronik inflamatuvar süreçlerin patolojik özelliğidir. MMP'ler inflamasyon varlığında fibroblastlar, endotelyal hücreler, makrofajlar, sinovyal hücreler, nötrofiller ve kondrositler tarafından, TNF-alfa ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak salgılanır (117).

Jian Zhu ve arkadaşlarının SpA'lı hastaların sinovyal doku örneklerindeki immünohistokimyasal çalışmasında hem sinovyal, hem de subsinovyal tabakada MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-9 perivasküler ve intravasküler alanlarda hakim iken MMP-3'ün sublining tabakada hakim olduğu izlenmiştir. MMP ekspresyonu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu, poilmorfonükleer hücre ve vaskülarite düzeyi istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ve dolayısı ile MMP ekspresyonunun inflamatuvar süreçle güçlü ilişkisi tanımlanmıştır. Sinovyal sıvıdaki MMP-3 düzeyi, lining tabakadaki MMP-3 ekspresyonu ile kuvvetli korelasyon gösterir (117).

Tümör nekroz faktör inhibitörü tedavinin serum MMP-3 düzeyine etkisine ilişkin Maksymowych ve ark tarafından yapılan bir çalışmada mSASSS ve CRP'deki değişiklikler ile MMP-3 düzeyindeki değişikliklerin korele olduğunu göstermişlerdir (20).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Tek merkezli bu çalışmaya ASAS sınıflama kriterlerine göre axSpA tanısı ile TNFi başlanılmış ve bazal ve altıncı aylarda takip serum örnekleri olan 74 hasta dahil edildi.

Örneklem büyüklüğü hesaplaması G POWER 3.1 Programı kullanılarak yapılmıştır. Daha önce yapılan benzer bir çalışmanın bulguları kullanılarak (118) TNFi tedavi alan bireylerde VEGF seviyesinin $324,6 \pm 179,8$ pg/ml den $280,7 \pm 120,1$ pg/ml ye düştüğü görülerek örneklem boyutu 79 olarak hesaplandı.

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

1- ASAS sınıflama kriterlerine göre AxSpA tanısı olan

2-18 yaş ve üzerinde olan

3-Uygun zaman dilimlerinde serum örnekleri olan hastalar dahil edildi.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma öncesi İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastahanesi Katip Çelebi Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulunun 19.03.2020 tarihli ve Karar no: 27 ile İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastahanesi Katip Çelebi Ünivesitesi Etik Kurul Onayı alındı.

3.3. SERUM BİYOMARKER DÜZEYİ İÇİN NUMUNE TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI

TNFi tedavi başlanan 0.ve 6.aylarda serum örnekleri olan 80 hastanın -80°C’de saklanan serum örneklerinden VEGF, Leptin ve MMP-3 biyomarkerlerinin ELISA yöntemi ile düzeylerinin çalışılması planlandı. Uygun koşullarda çalışılmak üzere kuru buz, buz aküsü yardımı ile -20°C’de, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına kurye yardımı ile ulaştırıldı.

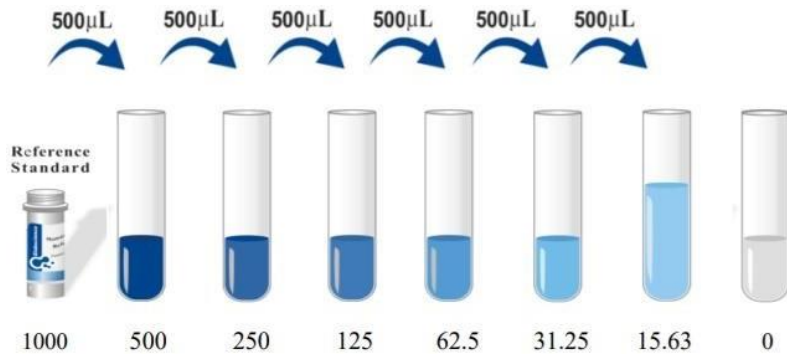
Ax-SpA tanılı 74 hastanın numunesi kullanılabilir durumda bulundu. Hastalardan 2’sinin 0. ay serum örnekleri bulunamadı, 2 hastanın serum örnekleri yetersiz numune olarak değerlendirildi, 2 hastanın serum örneğinin de sonuçları anlamlı çıkmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. ELİSA ÇALIŞMASININ PROTOKOLÜ

Bu çalışmada Leptin (Katalog no: E-EL-H6017) , VEGF-a (Katalog no:E-EL-H0111) ve MMP-3 (Katalog no:E-EL-H1446) parametrelerinin ölçümü ticari kit kullanılarak (Elabscience) ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Deneyin Leptin parametresinin intra assay kesinlik 4,89, inter assay kesinlik 4,84'tü. Deneyin VEGF-a parametresinin intra assay kesinlik 5,21, inter assay kesinlik 4,83'tü. Deneyin MMP-3 parametresinin intra assay kesinlik 5,57, inter assay kesinlik 4,64'tü.

3.4.1. LEPTİN Standart ve solüsyonların hazırlanması

- Tüm kullanılacak olan reaktifler oda ısısına getirildi.
- 1000 pg/mLlik standart stok çözeltisi hazırlamak için standart tüpüne 1 mL Numune Diluent solüsyonundan eklendi. Ardından 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25pg/mL, 15.63pg/mL, 0pg/mL çözeltilerini oluşturmak için seri dilüsyon yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5: Serum Leptin solüsyonunun dilüe edilmesi.

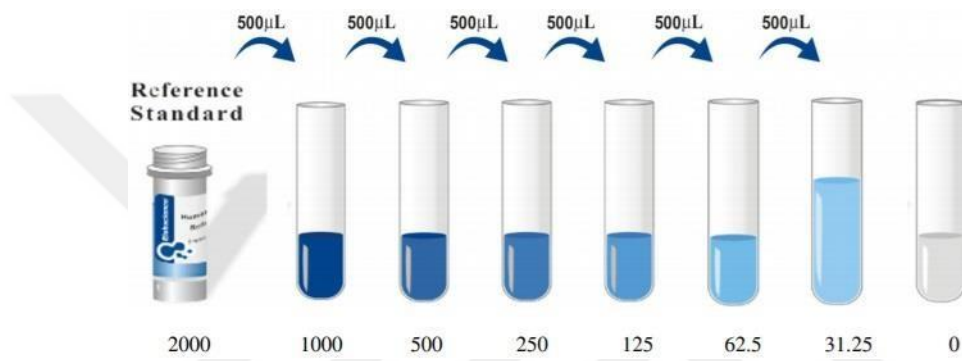
- Tavsiye edilen dilüsyon miktarı göz önüne alınarak tüm numuneler 1:20 oranında dilue edilerek çalışıldı.

Deney Basamakları

- Leptin ELISA kiti, Sandviç-ELISA prensibini kullanmakta olup mikro ELISA plakası, anti-insan leptin antikorla antikorla önceden kaplanmış olarak kit ile temin edildi.
- Standartlar ve numuneler 100 µl olarak plate kuyucuklarına eklendi ve 90 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkandı. Biotinlenmiş deteksiyon antikoru eklendive 60 dakika 37°C'de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkanarak her kuyuya 100µL HRP konjugat solüsyonu eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda yıkama işlemi sonrası her kuyucuğa 90µL Substrate Reaktifi eklendi ve 15 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50µL stop solüsyonu eklenerek deney sonlandırıldı.
- 450 nm de Varioscan Flash MultiMod Reader (ThermoScientific) cihazında ölçüm yapıldı.

3.4.2. VEGF-A Standart ve solüsyonların hazırlanması

- Tüm kullanılacak olan reaktifler oda ısısına getirildi.
- 2000 pg/mLlik standart stok çözeltisi hazırlamak için standart tüpüne 1 mL Numune Diluent solüsyonundan eklendi. Ardından 1000pg/mL, 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62.5pg/mL, 31.25pg/mL, 0pg/mL çözeltilerini oluşturmak için seri dilüsyon yapıldı (Şekil 6).



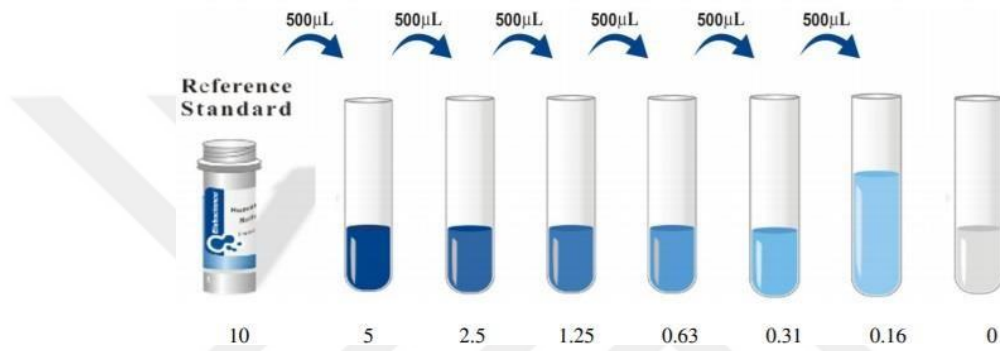
Şekil 6: Serum VEGF solüsyonunun dilüe edilmesi.

Deney Basamakları

- VEGF ELISA kiti, Sandviç-ELISA prensibini kullanmakta olup mikro ELISA plakası, anti-insan VEGF antikorla antikorla önceden kaplanmış olarak kit ile temin edildi.
- Standartlar ve numuneler 100 µl olarak plate kuyucuklarına eklendi ve 90 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkandı. Biotinlenmiş deteksiyon antikorı eklendi ve 60 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkanarak her kuyuya 100µL HRP konjugat solüsyonu eklendi ve 30 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda yıkama işlemi sonrası her kuyucuğa 90µL Substrate Reaktifi eklendi ve 15 dakika 37°C' de karanlıkta inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50µL stop solüsyonu eklenerek deney sonlandırıldı.
- 450 nm de Varioscan Flash MultiMod Reader (Thermo Scientific) cihazında ölçüm yapıldı.

3.4.3. MMP-3 Standart ve solüsyonların hazırlanması

- Tüm kullanılacak olan reaktifler oda ısısına getirildi.
- 10 ng/mLlik standart stok çözeltisi hazırlamak için standart tüpüne 1 mL Numune Diluent solüsyonundan eklendi. Ardından 5ng/mL, 2.5ng/mL, 1.25ng/mL, 0.63ng/mL, 0.31ng/mL, 0.16ng/mL, 0ng/mL çözeltilerini oluşturmak için seri dilüsyon yapıldı (Şekil 7).



Şekil 7: Serum MMP-3 solüsyonunun dilüe edilmesi.

Deney Basamakları

- MMP-3 ELISA kiti, Sandviç-ELISA prensibini kullanmakta olup mikro ELISA plakası, anti-insan VEGF antikorla antikorla önceden kaplanmış olarak kit ile temin edildi.
- Standartlar ve numuneler 100 µl olarak plate kuyucuklarına eklendi ve 90 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkandı. Biotinlenmiş deteksiyon antikorı eklendive 60 dakika 37°C'de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda kuyucuklar yıkanarak her kuyuya 100µL HRP konjugat solüsyonu eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi.
- İnkübasyonun sonunda yıkama işlemi sonrası her kuyucuğa 90µL Substrate Reaktif eklendi ve 15 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50µL stop solüsyonu eklenerek deney sonlandırıldı.
- 450 nm de Varioscan Flash MultiMod Reader (ThermoScientific) cihazında ölçüm yapıldı.

3.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca çeyrekler arası aralık verildi. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Serum leptin, VEGF ve MMP 3 normal dağılım göstermediğinden bu değişkenlerin 0. ile 6. ay arasındaki değişimi Willcoxon signed rank testi kullanılarak değerlendirildi. Leptin, VEGF ve MMP-3 düzeyleri normal dağılıma uymadığından hastalık aktivite ölçekleri (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, CRP) ile arasındaki korelasyonları Spearman testi kullanılarak değerlendirildi.

Leptin, VEGF ve MMP-3 düzeylerinin zamanla değişimi Generalize Estimating Equations (GEE) yöntemi kullanılarak analiz edildi. GEE longitudinal bir analiz yöntemi ve hem dikotom hem de sürekli değişken olan sonlanımların değerlendirilmesine olanak sağlar. Lineer ve logistik regresyon gibi geleneksel analiz yöntemlerinden farklı olarak longitudinal analizde normal dağılıma uyan ya da uymayan veya nominal olan tekrarlayan ölçümlerin değerlendirmesine sağlar (119, 120). Bu analizde önce GEE yöntemi ile leptin, VEGF ve MMP-3' ün longitudinal değişimini etkileyebilecek faktörler univariate analizde değerlendirildi. Univariate analizde anlamlı bulunan ($p < 0.10$) değişkenlerden yine GEE yöntemi ile multivariate modeller oluşturuldu ve bağımsız değişkenler ortaya kondu. Korelasyon katsayıları; 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 düşük / orta derecede, 0.40-0.60, orta derecede, 0.60-0.70 iyi derecede, 0.70- 0.75 çok iyi derecede, 0.75-1.00 mükemmel korelasyon olarak yorumlandı (121).

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 yazılımı kullanılarak yapıldı p değerinin < 0.05 in olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya 74 axSpA tanılı hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunda ortalama yaşı (SD) 48.7 (12.8) idi, hastaların 40 (%54.1)'ı erkekti, %66.7'sinin ise HLA-B27'si pozitif. Çalışmaya alınan axSpA hastalarının ortanca (IQR) semptom süresi 18 (17) yıl olarak hesaplandı. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süreleri ortanca (IQR) 8 (10) yıl idi. Hastaların ekstrapinal tutulum öyküsü incelendiğinde; 15'inde (%20.5) periferik artrit, 4'ünde (%5.4) entezit, 1'inde (%1.4) daktilit, 27'sinde (%36.5) kalça tutulumu, 4'ünde psöriazis (%5.5), 4'ünde (%5.5) akut anterior üveit, 5'inde (%7.6) inflamatuvar bağırsak hastalığı mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%35.4) eşlik eden komorbidite (HT, DM, HPL, KBY, obezite, kronik hepatit, alerji komorbiditelerinden herhangi biri) saptandı. Hasta grubuna ait demografik ve klinik özellikleri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Hasta grubunun demografik ve bazı klinik ve laboratuvar karakteristikleri

Karakteristik	
Yaş, ortalama $\pm$ SD	48, $\pm$ 12.8
Cinsiyet, erkek, n (%)	40 (54.1)
Tanı n (%)	
nr- AxSPA	23 (31.1)
AS	51 (68.9)
HLA-B27 pozitifliği, n (%)	30 (66.7)/45
Sigara öyküsü (kullanmış), n (%)	50 (68.5)/73
Semptom Süresi, ortanca (IQR) yıl	18 (17)
Tanı Süresi, ortanca (IQR) yıl	8 (10)
Periferik artrit, n (%)	15 (20.5)/73
Entezit, n (%)	4(5.4)/73
Daktilit, n (%)	1 (1.4)/73
Kalça tutulumu, n (%)	27 (36.5)/73
Akut anterior üveit, n (%)	4 (5.5)/73
psöriazis, n (%)	4 (5.5)/73
İBH, n (%)	5 (7.6)/66
Komorbidite, n (%)	23 (35.4)/65
NSAİİ, n (%)	53 (80.3)/66
csDMARD, n (%)	15 (23.1)/65

SD, Standart Deviasyon; nr- AxSpA, nonradyografik Aksiyal spondiloartrit; AS, Ankilozan Spondilit; HLA B 27 Human Lökosit Antijen B 27; IQR, Interquartile Range; İBH, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı NSAİİ, Non Steroid Anti İnflamatuvar; csDMARD: konvensiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaç

Hastaların %80.3'ü eş zamanlı NSAİİ almakta iken, %23.1'i konvensiyonel sentetik DMARD (csDMARD) kullanıyordu. Çalışma grubunda yer alan hastaların kullandıkları tedaviler tablo 6'de özetlenmiştir.

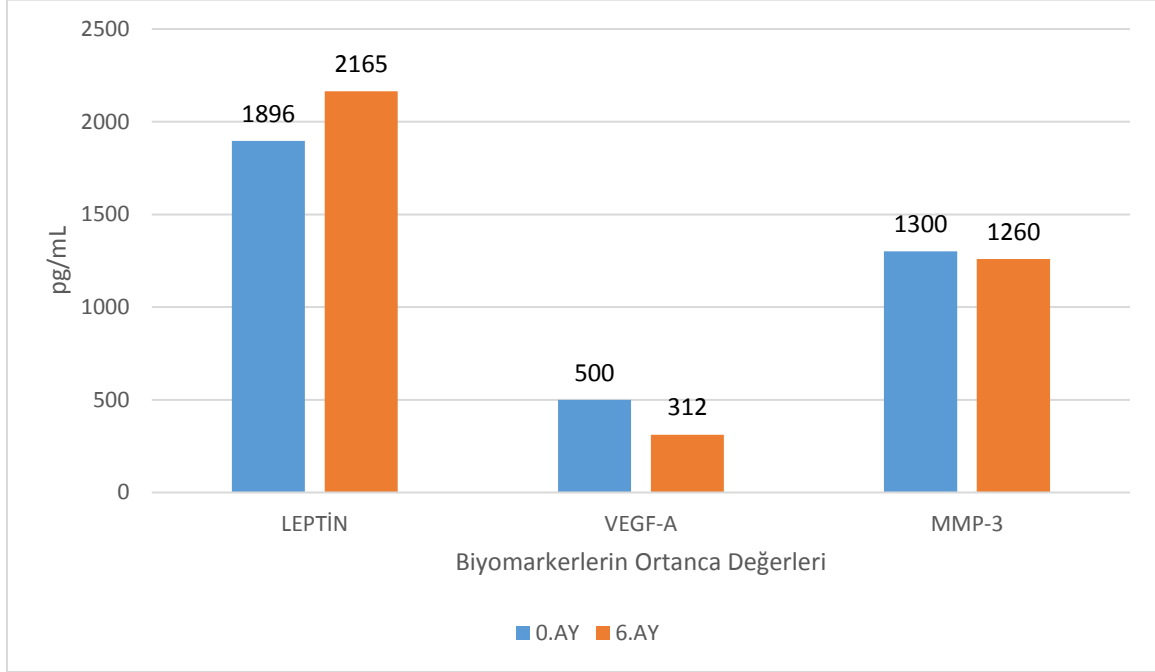
Tablo 6: Kullanılan Tedaviler

Biyolojik Tedaviler (n=74)	
Adalimumab, n (%)	23 (31.1)
İnfliksimumab, n (%)	23 (31.1)
Etanersept, n (%)	19 (25.7)
Golimumab, n (%)	9 (12.7)

4.2. Hastalık Aktivite Parametreleri ve serum Leptin, VEGF, MMP-3 Düzeyleri

Çalışma grubumuzda tedavi altında BASDAI medyan (IQR) (5.8 [2.4] vs. 2.3 [2.5]; $p<0.001$), BASFI medyan (IQR) (5.1 [4.8] vs. 2.4 [4]; $p<0.001$), ASDAS-CRP medyan (IQR) skorları (3.7 [1.5] vs. 1.7 [2.7]; $p<0.001$) ve serum CRP medyan (IQR) düzeylerinin (12 [23] vs. 2 [7]; $p<0.001$) 6. ayda bazale göre anlamlı olarak azaldığı görüldü.

AxSpA tanılı hastalarda TNFi altında 0. ve 6. ay serum leptin düzeyleri arasında yapılan değerlendirmede serum leptin düzeyi 0. ayda medyan (IQR) 1896.9 (3799.3) pg/mL iken; serum leptin düzeyi 6. ayda medyan (IQR) 2165.4 (2751.8) pg/mL olarak hesaplandı. Serum VEGF-A düzeyi 0. ayda medyan (IQR) 560.2 (581.9) pg/ml iken, serum VEGF-A düzeyi 6. ayda medyan (IQR) 312.8 (426) pg/ml olarak hesaplandı. Serum MMP-3 0. ay medyan (IQR) değeri 13.0 (8.8) ng/mL iken, 6. ay medyan (IQR) 12.6 (6.4) ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 8: Leptin, VEGF-A, MMP-3 düzeylerinin 0. ay ve 6. ay karşılaştırılması

TNFi tedavisi başlanan hastaların 0.ay ile 6. ay serum leptin, VEGF ve MMP-3 değişimleri Willcoxon signed rank analizi ile değerlendirildi. Tedavi altında yalnızca VEGF düzeyin 6. ayda (0.aya göre) anlamlı azaldığı ($p<0.001$) serum leptin ve MMP-3 düzeylerinde anlamlı değişme olmadığı gözlenmedi ($p=0.89$, $p=0.50$ sırası ile). Hastaların takipteki serum biyomarker değerlendirmeleri ve hastalık aktivite ölçümleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hastaların hastalık aktiviteleri ve serum Leptin, VEGF, MMP-3 düzeylerinin 0. ve 6. ay değerlendirmesi

	0.ay	6.ay	p*
BASDAI medyan(IQR)	5.8 (2.4)	2.3 (2.5)	p<0.001
BASFI medyan (IQR)	5.1 (4.8)	2.4 (4)	p<0.001
ASDAS-CRP medyan (IQR)	3.7 (1.5)	1.7(1.7)	p<0.001
Serum CRP düzeyi medyan (IQR)	12 (23)	2 (7)	p<0.001
Serum Leptin düzeyi, medyan (IQR)	1896.9 (3799.3)	2165.4 (2751.8)	p=0.89
Serum VEGF düzeyi, medyan (IQR)	560.2 (581.9)	312.8 (426)	p<0.001
Serum MMP3 düzeyi medyan (IQR)	13.0 (8.8)	12.6 (6.4)	p=0.50

VEGF, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; MMP-3, Matriks Metalloproteinaz-3; BASDAİ, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; BASFI, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks; ASDAS-CRP Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru; CRP, C Reaktif Protein. *Bazale göre değişimler Wilcoxon signed rank testi ile değerlendirilmiştir.

AxSpA hastalarında tanı anında (0. ayda) leptin, VEGF, MMP-3 biyomarkerlarının kendi aralarında, ayrıca hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP skorları) ve serum CRP düzeyleri ile korelasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla Spearman analizi yapıldı.

Leptin 0. ay düzeyleri; MMP-3 0. ay düzeyleri arasında düşük-orta derecede ($r=0.34$, $p=0.003$), VEGF 0. ay düzeyleri ile düşük orta derecede ancak negatif ilişki tespit edildi ($r = -0.32$, $p=0.006$). Ayrıca 0. ay VEGF düzeyleri ile MMP-3 düzeyleri arasında da negatif düşük-önemsiz derecede ($r=-0.25$, $p=0.036$) korelasyon saptandı. Hastalık aktivite değerlendirmeleri ile yalnızca 0. ay MMP 3 ile 0. ay ASDAS-CRP skoru arasında negatif düşük-önemsiz korelasyon tespit edildi ($r= -0.29$, $p=0.02$). Serum biyomarkerlerin 0. ay düzeylerinin kendi aralarında ve hastalık aktivite skorları ile olan korelasyon analizleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8:Serum biyomarkerlerin 0. Ay Spearman analizi

		LEPTİN 0.AY	VEGF 0.AY	MMP-3 0.AY	BASDAI 0.AY	BASFI 0.AY	ASDAS 0.AY	CRP 0.AY
LEPTİN 0.AY	Rho		-0.32	0.34	0.02	0.09	-0.13	-0.18
	p		0.006	0.003	0.85	0.46	0.28	0.14
VEGF 0.AY	Rho	-0.32		-0.25	0.09	0.001	0.08	0.14
	p	0.006		0.036	0.43	0.99	0.52	0.28
MMP3 0.AY	Rho	0.34	-0.25		-0.2	0.08	-0.3	-0.22
	p	0.003	0.036		0.09	0.52	0.02	0.07

VEGF, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü; MMP-3, Matriks Metalloproteinaz-3; BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; BASFI, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; ASDAS-CRP Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru; CRP, C Reaktif Protein

Tümör nekroz faktörü inhibisyonu ile 6. ayda AxSpA hastalarında yalnızca serum leptin ve MMP-3 düzeyleri arasında düşük-orta derecede bir ilişki dışında ($r=0.39$, $p=0.001$) serum biyomarkerları ve aktivite göstergeleri arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Serum biyomarkerlerin 6. ay düzeylerinin kendi aralarında ve hastalık aktivite skorları ile olan korelasyon analizleri Tablo 9’de özetlenmiştir

Tablo 9: Serum biyomarkerlerin 6. ay Spearman analizi

		LEPTİN 6.AY	VEGF 6.AY	MMP-3 6.AY	BASDAI 6.AY	BASFI 6.AY	ASDAS 6.AY	CRP 6.AY
LEPTİN 6.AY	Rho		-0.07	0.39	0.09	-0.003	0.02	0.09
	p		0.55	0.001	0.48	0.97	0.85	0.47
VEGF 6.AY	Rho	-0.07		-0.15	0.03	-0.02	0.09	-0.03
	p	0.55		0.21	0.83	0.91	0.49	0.82
MMP3 6.AY	Rho	0.39	-0.15		-0.002	-0.004	-0.07	-0.12
	p	0.001	0.21		0.99	0.97	0.58	0.34

VEGF, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü; MMP-3, Matriks Metalloproteinaz-3; BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; BASFI, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; ASDAS-CRP Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru; CRP, C Reaktif Protein

4.3. Serum VEGF Düzeyinin Değişimini Etkileyen Faktörler

Serum VEGF düzeyinin longitudinal değişimi ve etkileyen faktörler GEE analiz yöntemi ile araştırıldı. Univariate analizde BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, CRP, cinsiyet, yaş, sigara, HLA-B27 pozitifliği, semptom süresi, tanı süresi, tanıda gecikme süresi, csDMARDs kullanımı, NSAİİ alımı, kalça ağrısı, bel ağrısı, periferik artrit, entezit, İBH ilişkisi ile ilişkisi analiz edildi. Daktilit ve üveit öyküsü hasta sayısı nedeni ile analize dahil edilmedi. Serum VEGF düzeyindeki zaman içinde değişim; BASDAI (B: 4.119 %95 CI:1.06-7.18; p=0.008), ASDAS-CRP (B: 110.035 %95 CI: 58.18-161.88; p<0.001), serum CRP düzeyi (B: 5.86 %95 CI: 1.02-10.7; p=0.018), cinsiyet (B: -2.89 %95 CI: -390.6-43.2; p=0.014), HLA-B27 (B: -233.4 %95 CI: -440.67-26.11; p=0.027), tanıda gecikme (B:-6.91 %95 CI:-14.05–0.236; p=0.06), kalça ağrısı (B: 181.74 %95 CI:12.71-350.77; p= 0.035) ile ilişkili bulundu.

Multivariate analiz için iki model oluşturuldu; BASDAI+CRP modelinde, kalça ağrısı (B: 357.04 %95 CI:112.35-601.73; p=0.004), tanıda gecikme süresi (B: -13.93 %95 CI : -24.56-3.31; p=0.01), cinsiyet (B: -154.23 %95 CI: -336.94-28.48; p=0.09) VEGF düzeyinin değişiminde bağımsız değişken olarak bulundu. ASDAS-CRP modelinde, kalça ağrısı (B: 338.36 %95 CI: 102.40-574.31; p=0.005), tanıda gecikme süresi (B: -14.36 %95 CI: -24.68-4.03; p=0.006), cinsiyet (B:-162.61 %95 CI: -336.70-11.46; p=0.06) VEGF düzeyinin değişiminde bağımsız değişken olarak bulundu. Serum VEGF düzeyinin longitudinal değişimini etkilen faktörler Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Serum VEGF düzeyinin longitudinal değişimini etkilen faktörler

Univariate analiz			BASDAİ+CRP Modeli		ASDAS -CRP Modeli	
	B (%95 CI)	p	B (%95 CI)	p	B (%95 CI)	p
Kalça Ağrısı	181.74 (12.71-350.77)	0.035	357.04 (112.35-601.73)	0.04	338.36 (102.40-574.3)	0.005
Tanıda gecikme süresi	-6.91 (-14.05 –0.24)	0.058	-13.93 (-24.56 -3.31)	0.01	-14.36 (-24.68- -4.03)	0.006
Cinsiyet	-216.88 (-390.6 -43.2)	0.014	-154.23 (-336.94 -28.48)	0.09	-162.6(-336.70-11.4)	0.006
HLA-B27	-233.4 (-440.67-26.11)	0.027	-135.78(-326.08-54.52)	0.16	-126.54(-309.2-56.1)	0.17
BASDAI	4.12 (1.06-7.18)	0.008	5.60 (2.16-9.05)	0.001		
ASDAS-CRP	110.04 (58.18-161.88)	<0.001			132.31(74.70-189.92)	<0.001
CRP	5.86 (1.02-10.7)	0.018	4.09 (-0.99-9.18)	0.11		

BASDAİ, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; ASDAS-CRP, Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru; CRP, C Reaktif Protein; HLA B 27, Human Lökosit Antijen

4.4. Hastalık Aktivite Parametrelerinin Longitudinal Değişimine Serum Leptin, VEGF Ve MMP-3 Düzeylerinin Etkisinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivite parametrelerinin (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP) ve serum CRP düzeyinin longitudinal değişimi ile serum leptin, VEGF, MMP-3 düzeylerinin değişiminin ilişkisi GEE analiz yöntemi ile araştırıldı. BASDAI skorunun zamansal değişimi serum VEGF düzeyinin değişimi ilişkili bulunurken (B:0.011, % 95 CI 0.000-0.021; p=0.047), serum leptin ve MMP-3 düzeyinin değişimi ilişkili bulunmadı (p=0.54, p=0.35 sırası ile). BASFI skorunun zamansal değişimi serum MMP-3 düzeyinin değişimi ilişkili bulunurken (B:0.020, % 95 CI 0.002-0.038; p=0.03), serum leptin ve VEGF düzeyinin değişimi ilişkili bulunmadı (p=0.92, p=0.26 sırası ile). ASDAS-CRP skorunun zamansal değişimi serum VEGF düzeyinin değişimi ilişkili bulunurken (B:0.001, % 95 CI 0.000-0.001; p=0.001), serum leptin ve MMP-3 düzeyinin değişimi ilişkili bulunmadı (p=0.71, p=0.75 sırası ile). Serum CRP düzeyinin zamansal değişimi serum VEGF düzeyinin değişimi ilişkili bulunurken (B:0.016, % 95 CI 0.002-0.031; p=0.028), serum leptin ve MMP-3 düzeyinin değişimi ilişkili bulunmadı (p=0.06, p=0.07 sırası ile).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada axSpA hastalarında TNFi tedavisine yanıtı öngördürecek serum biyomarkerları gözden geçirilmiş ve yalnızca serum VEGF düzeylerinin tedavi ile anlamlı değişim gösterdiği ortaya konulmuştur. Aktivite göstergelerinin zaman içerisindeki değişimine serum biyomarkerlarının etkisi incelenmiş BASDAI, ASDAS-CRP ve serum CRP düzeyinin zaman içindeki değişimine etkili tek biyomarker VEGF olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda VEGF düzeyi TNFi tedavi öncesi ve tedavi başlangıcı sonrası 6.ayda değerlendirildiğinde, tedavi sonrası anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0.001$). Leptin ve MMP-3 düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişim saptanmadı. Hastaların 0. ay 6.ay hastalık aktivite skorlarında (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, CRP) TNFi tedavi altında anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$). Longitudinal analizde ise serum VEGF düzeyi değişiminde cinsiyet, kalça tutulumu, tanıda gecikme süresi, BASDAI ve ASDAS-CRP bağımsız değişkenler olarak bulundu.

TNFi tedavi NSAİİ kullanımına rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta grubuna önerilmekte ve tedavi takibinde de sıklıkla hasta bazlı hastalık aktivite ölçekleri olan BASDAI, BASFI ve kompozit bir indeks olan ASDAS-CRP nin yanısıra serum CRP düzeyi kullanılmaktadır. Literatürde TNFi tedavi ile hastalık aktivite ölçeklerinde değişimi değerlendiren çok sayıda randomize kontrollü çalışma olmakla birlikte gözlemsel kohort çalışmaları da mevcuttur. Visvanathan ve arkadaşları tarafından yapılan klinik bir çalışmada (109), TNFi tedavisi öncesi hasta grubunda BASDAI düzeyleri ortalama 6.5, CRP düzeyleri 2.4 saptanmış ve TNFi tedavisi sonrası 6. ayda bu iki parametrede anlamlı azalma görülmüş ($p<0,005$). Pedersen ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohort çalışmasında da yine benzer şekilde 22-46 haftalık TNFi tedavi sonrası BASDAI, BASFI skorları ve CRP ($p=0.002$) düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış (122). Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilere benzer şekilde TNFi başlanan hastaların tedavinin 6.ayında hastalık aktivite parametreleri ve serum CRP düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır.

Çalışmamızda esas olarak TNFi tedavisi ile VEGF, leptin ve MMP-3 düzeylerinin değişiminin değerlendirmesi amaçlanmış ve serum VEGF düzeyinde tedavi sonrası anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.001$). Literatürü incelediğimizde Tosovsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TNFi ile tedavi edilen hasta grubunda edilmeyenlere kıyasla serum VEGF düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış olup ($p=0.02$) bu azalma serum CRP düzeyi ($p<0.001$) ve BASDAI ($p=0.015$) ile de korele bulunmuştur (123).

Appel ve arkadaşlarının yaptığı TNFi tedavi altında biyomarker düzeyinin incelendiği bir çalışmada, TNFi almayan axSpA hastalarında serum VEGF düzeyinde anlamlı düşüş saptanmazken, adalimumab tedavisi altındaki hastalarda 36. Hafta ile 52. hafta serum VEGF düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (118). Visvanathan ve arkadaşlarının 201 infliksimab tedavisi alan ve 78 plesebo tedavi uygulanan AS tanılı katılımcı ile yaptığı çalışmada hastalık aktivitesi BASDAI ile değerlendirilmiştir. Hastaların 0.ve 24. hafta serum VEGF düzeyleri karşılaştırılmış, infliksimab tedavisi altında serum VEGF düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca CRP düzeyi ve BASDAI ile de korelasyon saptanmıştır (109). Çalışmamızda da TNFi tedavi öncesi ve sonrası VEGF düzeylerine baktığımızda, tedavi sonrası düzeylerde istatistiksel anlamlı düzeylerde azalma görülmüştür. Ancak çalışmamızda bazal serum VEGF düzeyi ve 6. Ay serum VEGF düzeyi herhangi bir hastalık aktivite belirteci ile ilişkili saptanmadı. Longitudinal analizde ise serum VEGF düzeyinin değişimi BASDAI, ASDAS-CRP, cinsiyet, tanıda gecikme süresi, kalça ağrısı ile ilişkili bulundu. Bu sonuçlarda TNFi tedavi altında hastalık aktivite belirteçlerinin azaldığı düşünüldüğünde VEGF düzeyinin hastalık tutulumları ve aktivite belirteçleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde axSpA hastalarında yüksek VEGF düzeyini ve yine TNFi tedavisi altında VEGF düzeyinde azalmayı gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmaktadır ancak bizim çalışmamız VEGF düzeyinde longitudinal azalmaya etki eden bağımsız faktörleri ortaya koyan ilk çalışmadır.

Serum leptin düzeyi ile ilgili literatürdeki çalışmaları incelediğimizde; Derdemezis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada infliksimab tedavisi altında 30 AS tanılı erkek hastada, serum leptin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmemiştir. Ayrıca hasta grubuyla sağlıklı gönüllüler karşılaştığında da leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (124). Rademacher ve arkadaşlarının yaptığı 117 AS tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar 2 yıl boyunca NSAİİ tedavi ile izlenmiş olup serum leptin düzeylerinde tedavi ile azalma saptanmış ($p=0.004$). Ancak leptin düzeylerinin hastalık aktivitesi veya tedaviye yanıt ile bir ilişkisi olmadığı görülmüş (125). JoséA Miranda-Fillooy ve ark. yaptığı çalışmada infliksimab öncesi ve infüzyon bitiminde (120. Dakika) hastaların serum leptin düzeyi ölçülmüş. Erkekler ve kadınlar arasında leptin konsantrasyonlarında önemli farklılıklar gözlenmiş ($p=0,001$). Ancak leptin'in infüzyon öncesi (12.10 ± 8.36 11ng/ml) ve infüzyon sonrası 120.dakika (15 ± 8.22 ng/ml) serum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0.26$) yine aynı çalışmada dolaşımdaki leptin konsantrasyonu; ESH, CRP, BASDAI ve VAS ile korele bulunmamış. Çalışma sonucunda infliksimab tedavisi altında leptin serum düzeylerinin hastalık aktivitesi veya sistemik inflamasyon ile korelasyon göstermediği bulunmuş (126).

Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde kadın ve erkek cinsiyet arasında leptin düzeyinin anlamlı farklı olduğu bulundu. ($p<0.001$) ve yine literatür ile benzer şekilde TNFi tedavi öncesi ile tedavi sonrası leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki cinsiyette leptin düzeyi anlamlı farklı olduğu için kadın ve erkek cinsiyette 0. ve 6. Ayda leptin düzeyi değişimi ayrı ayrı analiz edildi. Yine cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde de takipte anlamlı serum leptin düzey değişimi olmadığı görüldü. Çalışmamızda elde edilen bu veriler ile leptin düzeyinin hastalık aktivitesi, inflamasyon veya tedaviye yanıt ile ilişkili olmadığı ancak cinsiyetin serum leptin düzeyi ve takipte leptin düzeyi değişiminde belirleyici faktör olduğu düşünülmüştür.

Biz diğer bir biyomarker olarak da serum MMP-3 düzeyinin hastalık aktivitesi ve TNFi tedavisi sırasında değişimini değerlendirdik. Çalışmamızda TNFi tedavinin 6. ayında bazal değerlendirmeye göre MMP-3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,50$). Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde, Wendling ve arkadaşlarının AS tanılı 23 hasta ve 21 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada, TNFi tedavisi öncesi hasta grubunda MMP-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanmış ve TNFi tedavisi sonrası MMP-3 düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış (127). Pedersen ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 60 AS tanılı hastada TNFi öncesi ve sonrasındaki 46 haftalık takipte farklı inflamatuvar biyobelirteçlere ek olarak serum MMP-3'de değerlendirilmiş. Bu çalışmada periferik artrit olan hastalarda MMP-3 düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş yine benzer şekilde serum MMP-3 düzeyi şiş eklem sayısı ile korele saptanmış (128). Yang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada AS hasta grubunda %68.2 kişide periferik artrit mevcut olup infliximab tedavisi sonrasında serum MMP-3 düzeyinde anlamlı azalma görülmüş yine aynı çalışmada bir grup hastada eklem sıvısındaki MMP-3 düzeyinin artriti olmayan AS hastalarına ve sağlıklı kontrollerdekine oranla anlamlı yüksek olduğu görülmüş ($p<0.008$) (128).

Bizim çalışmamızda hastalarda periferik artrit oranı %20.5 idi ve hastaları periferik artrit öyküsü olan ve olmayan olarak iki gruba ayırıp serum MMP-3 düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark gözlemlenemedi ($p=0.22$). Ancak bizim hasta grubumuzda periferik artrit varlığı hastaların tedavi başlangıcındaki periferik artrit varlığından ziyade herhangi bir dönemde periferik artrit geçirip geçirmediğini gösteriyordu. Bu nedenle de biz çalışmamızda tedavi başlangıcındaki periferik artrit varlığını şiş ve hassas eklem sayısının MMP-3 düzeyi ile ilişkisini değerlendiremedik. Daha önceki çalışmalarda hastaları

BASDAI<4 ve BASDAI $\geq$ 4 olarak sınıflandırıp BASDAI $\geq$ 4 olan grupta MMP-3 düzeyini anlamlı yüksek saptamışlar. Ayrıca bu çalışmaya NSAİİ ve glukokortikoidler serum MMP-3 değerini arttırdığı düşünüldüğünden, hasta grubu olarak sadece TNFi tedavi alan hastalar dahil edilmiş (130). Ancak bizim çalışmamızda hastalar TNFi tedavisi başlanma planı olan yüksek hastalık aktivite skorlarına sahip hastalardı ve yalnızca 5 hastanın BASDAI skoru 4'ün altında idi bu nedenle biz hastaları BASDAI skoruna göre sınıflandırıp MMP-3 düzeyi ile ilişkisini ortaya koyamadık.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, TNFi tedavisinin başlangıcında hassas şiş eklem sayısının kaydedilmemesi ve radyolojik progresyonun değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlı yönleridir. Hasta sayısı, hem nr-AxSpA hem de AS hastalarını değerlendirmesi ve değerlendirmede GEE gibi longitudinal bir yöntemin kullanılmış olması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak; TNFi tedavisi ile hastalık aktivite parametrelerinde ve serum CRP düzeyinde anlamlı iyileşme, serum VEGF düzeyinde de anlamlı azalma gözlenmiştir. Serum VEGF düzeyinin zamanla değişimi hastalık aktivite parametreleri ve dolayısı ile hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabilir.

KAYNAKÇA

1. 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: 305-309.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
3. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 55.
4. Burgos-Vargas R, Braun J. Inflammatory back pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 487-499
5. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:529.
6. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Baseline radio-graphic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheu* 2012;64:1388-98.
7. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis* 2013;72:14302
8. Chu, C. Q., Field M, Feldmann M., et al. "Localization of tumor necrosis factor α in synovial tissues and at the cartilage-junction in patients with rheumatoid arthritis." (1991): 1125-1132
9. Braun, J., Deodhar, A., Dijkmans, B., et al. "Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a two-year period." *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 59. 9 (2008): 1270-1278.
10. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1705–1713.
11. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2534–2548.
12. 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: 571–592.
13. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340-1347.

14. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2378-2387.
15. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117.
16. Strosberg J, Rivero J, Goldberg R. Overview of tumor biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors Jun 21, 2021.
17. Hartl A, Sieper J, Syrbe U et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19: 140.
18. Heiner A, Louise J, Joachim L et al. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5): R125
19. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels lack predictive value in patients with active ankylosing spondylitis treated with golimumab. *J Rheumatol* 2016;43: 9016.
20. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 1846-53.
21. Rudwaleit M, et al. "The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general." *Annals of the rheumatic diseases* 70. 1 (2011): 25-31.
22. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al, New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 2010. 22(4): p. 375-380.
23. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 61: 8-18, 2002 777-783
24. Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri ADÜ Tıp Fakültesi dergisi 2(2):31-35, 2001.
25. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European spondyloarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34:1218-27.
26. Amor B, Dougados M, Lestrat V, et al. Are classification criteria for spondyloarthropathy useful as a diagnostic criteria? *Rev Rheum* 1995; 6: 10-15.
27. Coolantes-Asteves E, Cisnal del Mazo A, Muñoz-Gómez E, et al. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by Spanish multicenter study. *J Rheumatol* 1995; 22: 246-51.

28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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): p. 770-6
29. Deodhar, A, Strand V, Kay J, et al., The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. 75(5): p. 791-794.
30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68: 777–783, 2009.
31. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 351.
32. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:650.
33. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, et al. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: A unifying hypothesis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 420.
34. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 279.
35. de Winter JJ, van Mens L J, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:196.
36. Ward, M.M, Weisman M, Davis J, et al. Risk factors for functional limitations in patients with longstanding ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*, 2005. 53(5): p. 710-717.
37. Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 40: 1823–1828, 1997.
38. Jacques, Peggy, Praed L., Carron P. et al. "Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides." *Rheumatic Disease Clinics* 38.3 (2012): 569-582.
39. Brewerton DA, Hart FD, Nicholis A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1: 904–907, 1973.
40. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288:704–706, 1973.
41. 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* 55: 268–270, 1996.

42. Gül A. Spondiloartrit patogenezi: Genetik yatkınlıktan entezite IL-17/IL-23 enflamasyon yolu Ulusal Romatoloji Dergisi / Journal of Turkish Society for Rheumatology • Cilt / Volume 12 • Ek Sayı / Supplement: 2 Aralık / December 2020
43. McHugh K, Bowness P: The link between HLA-B27 and SpA newideas on an old problem. Rheumatology (Oxford) 51: 1529–1539, 2012.
44. Brown MA, Xu H, Li Z. Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. Rheumatology (Oxford) 2020;59(Suppl 4):iv58-iv66.
45. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. Immunology 2020;161: 94-102
46. Long F: Building strong bones: molecular regulation of the osteoblastlineage. Nat Rev Mol Cell Biol 13: 27–38, 2012.
47. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. Nat Med 2012;18: 1069-76
48. David T Yu, MD, van Tubergen A. et al: Overview of the clinical manifestations and classification of spondyloarthritis, Sep 30, 2020.
49. Van der Linden, S. and D. van der Heijde, Ankylosing spondylitis: clinical features. Rheumatic Disease Clinics, 1998. 24(4): p. 663-676.
50. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral Manifestations in Spondyloarthritis and their Effect: An Ancillary Analysis of the ASAS-COMOSPA Study. J Rheumatol 2020; 47: 211.
51. de Winter, J.J.,van Mens L. Heijde D. et al.Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a metaanalysis. Arthritis research & therapy, 2016. 18(1): p. 196.
52. Van Laar, J. M. "Immunosuppressive Drugs. U: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, ur. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10. izd." (2017): 983-98.
53. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 473.
54. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 127.
55. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 338.
56. Rosenbaum, J. T. "Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis." *The Journal of rheumatology*. 16.6 (1989): 792-796.

57. Taurog, Joel D. "Ankylosing spondylitis, reactive arthritis, and undifferentiated spondyloarthropathy." *Harrison's principles of internal medicine* 2019, 328: 2109
58. Orbai M, deWitt M, Mease P, et al. "International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials." *Annals of the rheumatic diseases* 76.4 (2017): 673-680.
59. David T YuVan Tubergen A. MD, et al. Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults April 2021
60. Sikora, Keith A. .Layh-Schmitt G., and Colbert R. "Etiology and pathogenesis of spondyloarthritis." *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier, 2017. 1245-1255.
61. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. Turkish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 25: 280-4, 2005.
62. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, et al. The Turkish versions of the Bath ankylosing spondylitis and Dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 25: 612-18, 2005.
63. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978.
64. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1599.
65. David T Yu, M, Astrid van Tubergen, Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults Jun 2021.
66. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update Of The International ASAS Recommendations For The Use Of Anti-TNF Agents In Patients With Axial Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:905.
67. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1599.
68. Baraliakos X, Deodhar A. Unanswered questions in the management of axial spondyloarthritis: an opinion piece. *Clin Rheumatol* 2014; 33:1359.
69. Kirkham Bruce, Furst D. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects Jun 2021.

70. Mocci G, Marzo M, Papa A, et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 769.
71. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657.
72. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862.
73. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138:807.
74. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 576.
75. Khasnis AA, Calabrese LH. Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 147.
76. United States Food and Drug Administration. 2004 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements.
77. Hyrich K. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of malignancy Apr 14, *UpToDate* (2020).
78. Bermas, Bonnie L. "Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation." *UpToDate* (2020).
79. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med* 2012; 33:35
- ±
80. Gambino YP, Maymó JL, Pérez-Pérez A, et al. 17Beta-estradiol enhances leptin expression in human placental cells through genomic and nongenomic actions. *Biol Reprod* 2010; 83: 42.
81. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263.
82. Mantzoros C., Pi-Sunyer X. Physiology of leptin, Apr 30, 2021 *UpToDate* (2020).
83. Mercer JG, Hoggard N, et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett.* 1996;387(2-3):113-6
84. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):671-80

85. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111:1409.
86. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407.
87. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066.
88. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77: 433.
89. Chou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol* 2014; 223:T49.
90. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511.
91. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226: 963.
92. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007; 583:437.
93. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 633.
94. Laque A, Zhang Y, Gettys S, et al. Leptin receptor neurons in the mouse hypothalamus are colocalized with the neuropeptide galanin and mediate anorexigenic leptin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E999.
95. Schett G, Kiechl S, Bonora E, et al. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med* 2004; 117: 952.
96. Foo JP, Polyzos SA, Anastasilakis AD, et al. The effect of leptin replacement on parathyroid hormone, RANKL-osteoprotegerin axis, and Wnt inhibitors in young women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E2252.
97. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol.* 2001;167(8):4593-9

98. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):944-50
99. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093.
100. Park Mc, Chung Sj, Park Yb, et al. Proinflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 170-5.
101. Park, Mc. Lee, S. W. Choi et al. Serum leptin levels correlate with interleukin- 6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology* 36.2 (2007): 101-106
102. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1011.
103. Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 105:176.
104. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9:677.
105. Calvin J Kuo, Lawrence LK Leung, et al. Overview of angiogenesis inhibitors May 14, 2020
106. Laura S. Angelo and Razelle Kurzrock Vascular Endothelial Growth Factor and Its Relationship to Inflammatory Mediators, 10.1158/1078-0432.CCR-06-2416 Published May 2007
107. Yoo SA, Bae DG, Ryoo JW. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF-alpha and IL-6 by human monocytes. *J Immunol* 2005;174:5846–55.
108. Mor F, Quintana FJ, Cohen IR. Angiogenesis-inflammation cross-talk: vascular endothelial growth factor is secreted by activated T cells and induces Th1 polarization. *J Immunol* 2004;172:4618–23.
109. Visvanathan, S. , Wagner, C., Marini, J et al. "Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab." *Annals of the rheumatic diseases* 67.4 (2008): 511-517.)
110. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9:267-85.

101. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie*. 2005;87:249–63.
112. Borkakoti N. Matrix metalloproteases: variations on a theme. *Prog Biophys Mol Biol*.1998;70:73- 94.
113. Öztürk Ö. Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. *Archives Medical Review Journal* 2013; 22(2):209-220.
114. Wiseman BS, Sternlicht MD, Lund LR, et al. Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *J Cell Biol*.2003;162:1123-33.
- 115.Beare AH, O’kane S, Krane SM, Ferguson MW. Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant mouse. *J Invest Dermatol* 2003;120:153-63.
116. Folgueras AR, Pendás AM, Sánchez LM, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol* 2004;48:411-24.
117. Zu J, Yu DTY. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarropaties. *Current opinion in rheumatology*. 2006, 18 (4): 364-8.
118. Appel, Heiner, et al. "Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment." *Arthritis research & therapy* 10.5 (2008): 1-8.
- 119.Twisk, Jos WR "Longitudinal data analysis. A comparşon between generilized estimating equations and random coefficient analysis. "European journal of epidemiology 19.8(2004); 769-776
120. Hayran, Murat. *Sağlık araştırmaları için temel istatistik*. Omega Araştırma, 2011. Konu 2:12
- 121.de Winter, J. J., van Mens, L. J., van der Heijde, D.et al. "Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis." *Arthritis research & therapy* 18.1 (2016): 1- 11.
122. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RGW et al. “Radiographic Progression Is Associated With Resolution of Systemic Inflammation in Patients With Axial SpondylarthritisTreated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors”. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 63.12 (2011): 3789-3800

123. Tošovský, Marian, Bradna P. , Andrýs C et al. "The VEGF and BMP-2 levels in patients with ankylosing spondylitis and the relationship to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors." *Acta medica* 57.2 (2015): 56-61.
124. Derdemezis, C. S. Filippatos T., Voulgari P. et al. "Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment." *Clin Exp Rheumatol* 28.6 (2010): 880-3.
125. Rademacher J. Tietz L. M., Lien L. et al. "Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis." *Rheumatology* 58.9 (2019): 1556-1564.
126. Miranda-Filloy, José A. , Genre F. et al. "Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy." *Clin Exp Rheumatol* 31.4 (2013): 538-45.
127. Wendling, D., Cedoz j., and Racadot E. "Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNF α antagonist therapy." *Joint Bone Spine* 75.5 (2008): 559-562.
128. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, et al. ASDAS-CRP, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis* (2011) 70(8):1375–1381
129. Yang C, Gu J, Rihl M, Baeten D, Huang F, Zhao M et al (2004) Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*(2004) 51(5):691–699
130. Chen CH, Lin K C ,Yu D T.,Yang C, et al Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* (2006) 45(4):414–420