T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA PLAZMA NETRİN-1 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE DİĞER KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih Serdar BAYKAL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA PLAZMA NETRİN-1 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE DİĞER KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih Serdar BAYKAL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran ERTEN

ANKARA, 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

18/04/2022

Dr. Fatih Serdar BAYKAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda bizlere yol gösteren, üniversitemiz eğitim koordinatörü ve üniversitemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman ERSOY'a,

Tezimin her aşamasında, her satırında emeği ve desteği olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şükran ERTEN'e

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER'e,

Yan dal rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Kamile SILAY'a, Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Beraber çalıştığım tüm değerli hocalarımıza, uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman yol gösteren, her zaman yanımda olan, hekim olmamda büyük emekleri olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve değerli aileme,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan sevgili eşim Dr. Sena BAYKAL'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih Serdar BAYKAL

İÇİNDEKİLER

AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA PLAZMA NETRİN-1 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE DİĞER KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BEYAN i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR DİZİNİ v

KISALTMALAR vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Spondiloartritler 2

2.2. Aksiyel Spondiloartrit 2

2.3. Ankilozan Spondilit 3

2.3.1. Tarihçe ve Sınıflama 3

2.3.2. Epidemiyoloji 8

2.3.3. Etyopatogenez 9

2.3.4. Klinik Bulgular 10

2.3.4.1 Kas İskelet Sistemi Tutulumu 10

2.3.4.2 Eklem Dışı Tutulum 11

2.3.5. Tedavi 11

2.3.5.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler 13

2.3.5.2 Farmakolojik Tedaviler 13

2.3.5.2.1 Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) 13

2.3.5.2.2 Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs [DMARD]) 14

2.3.5.2.3 Anti-TNF Ajanlar 14

2.3.5.2.4 Interlökin-17 İnhibitörleri 15
2.3.5.2.5 Januskinaz (JAK) inhibitörleri 15
2.1. Netrin-1 Molekülü 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 24
6. SONUÇ 28
7. KAYNAKLAR 29

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri……...17

Tablo 2. Spondiloartropati ESSG Kriterleri……..18

Tablo 3. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Kriterleri……...19

Tablo 4. İnflamatuar Bel Ağrısı Kriterleri…….20

Tablo 5. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS/EULAR 2016 Tedavi Önerileri…24

Tablo 6. 60 Aksiyel SpA hastası ve 56 Sağlıklı Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımı...……...30

Tablo 7. Aksiyel SpA ve Kontrol Grubu ile Kadın ve Erkek Cinsiyete Ait Ortalama Netrin-1 Düzeyleri……...30

Tablo 8. AS/Nr axSpA/Kontrol Grubu Netrin-1 Düzeyleri Karşılaştırılması...31

Tablo 9. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik-Laboratuvar Özellikleri ve Hastalık Aktivite Skorlarına Ait Ortalama Değerleri……..31

Tablo 10. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik Özelliklere Göre Dağılımı……..32

Tablo 11. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisinin Karşılaştırması……33

Tablo 12. Kullanılan Tedavilerin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisi-1…….33

Tablo 13. Kullanılan Tedavilerin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisi-2…….34

Tablo 14. 'Sürekli Değişkenlere Ait' Korelasyon Katsayılarının (r) İncelenmesi…….34

Tablo 15. Sabah Tutukluğu Süresi, VAS, BASDAİ ve ASDAS CRP Skorlarının Netrin-1 Düzeyi ile Korelasyonuna Ait Grafikler……...35

KISALTMALAR

SpA	**:Spondiloartrit**
Ax SpA	**:Aksiyel Spondiloartrit**
Nr axSpA	**:Radyografik olmayan Aksiyel Spondiloartrit**
AS	**:Ankilozan Spondilit**
uSpA	**:Andiferansiye (Farklılaşmamış) Spondiloartrit**
ASAS	**:Assessment of SpondyloArthritis international Society (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti)**
GESPIC	**:German Spondyloarthritis Inception Cohort**
HLA	**:Human Leucocyte Antigen**
ESH	**:Eritrosit Sedimentasyon Hızı**
İBA	**:İnflamatuvar Bel Ağrısı**
mNY	**:modifiye New York Kriterleri**
ESSG	**:European Spondyloarthritis Study Group (Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu)**
NSAİİ	**:Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar**
Anti-TNF	**:Tümör Nekrozis Faktör Alfaya karşı Monoklonal Antikor**
AFY	**:Akut Faz Yanıtı**
MRG	**:Manyetik Rezonans Görüntüleme**
MHC	**:Major Histokompabilite Kompleks**
ERAP	**:Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz**
İBH	**:İnflamatuar Barsak Hastalığı**
EULAR	**:European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği)**
COX-2	**:Cyclooxygenase-2**
DMARD	**:Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar)**
INF	**:İnfliksimab**
ADA	**:Adalimumab**
ETA	**:Etanersept**
GOL	**:Golimumab**

ÖZET

Aksiyel Spondiloartrit Hastalarında Plazma Netrin-1 Düzeyinin Hastalık Aktivitesi Ve Diğer Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Netrin-1 molekülünün inflamatuar hastalıklarda arttığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aksiyel spondiloartrit (aksiyel SpA), hastalarında erken tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Aksiyel SpA hastalarında plazma Netrin-1 düzeyinin tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, aksiyel SpA hastalarında plazma Netrin-1 düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası aksiyel SpA tanılı 60 gönüllü hasta ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 56 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi. Aksiyel SpA harici sistemik hastalığı bulunan, aksiyel SpA tedavisi haricinde düzenli ilaç kullanımı olan ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. Romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile veriler derlendi. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet); hasta grubunun memleket, aile öyküsü, sigara kullanımı, ek hastalıkları, tanı yılı, tedavileri, laboratuvar değerleri (HLA-B27, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Sİ grafi, Sİ MR), klinik bulguları (sabah tutukluğu süresi, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasit, kostokondrit, üveit, psöriazis), hastalık aktivite skorları (VAS, BASDAİ, ASDAS CRP) tespit edilip kaydedildi. Hastalarda rutin olarak bakılan parametrelere ek olarak Netrin-1 düzeyi Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza 60 aksiyel SpA hastası ve 56 sağlıklı kontrol alındı. Aksiyel SpA grubunun Netrin-1 düzeyi ortalaması 74,436 (34,5-237,18), kontrol grubunun Netrin-1 düzeyi ortalaması 61,904 (35,85-175,33)'idi. Aksiyel SpA grubu ile kontrol grubu arasında, aksiyel SpA grubu ankilozan spondilit (AS) ve radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit (Nr axSpA) olmak üzere ayrıldığında birbirleri ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Netrin-1 düzeyinin, sabah tutukluğu süresi ile arasında zayıf kuvvette, VAS, BASDAİ ve ASDAS CRP skorları ile arasında orta kuvvette pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmışken Sİ grafi evresi, CRP ve ESH düzeyi ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Aksiyel SpA hastaları sırasıyla aile öyküsü bulunması, HLA-B27 pozitifliği, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasiit varlığı, konstokondrit varlığı, üveit öyküsü, psöriazis birlikteliği, sigara kullanımına göre iki gruba ayrıldığında aralarında Netrin-1 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Kullandıkları tedavilere göre (NSAİİ, salazoprin, biyolojik ajan) önce alan/almayan şeklinde sonra da sırasıyla yalnızca birisini alan hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında Netrin-1 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: İnflamasyon belirteci olarak kabul edilen Netrin-1 molekülü ile hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri olan VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ve sabah tutukluğu süresi arasında pozitif yönde korelasyon elde edilmesi, bu alanda yapılacak daha geniş kapsamlı destekleyici çalışmalarla birlikte Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA hastalarında hastalık aktivitesinin yeni bir göstergesi olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel Spondiloartrit, Ankilozan Spondilit, İnflamasyon, Netrin-1

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Plasma Netrin-1 Level with Disease Activity and Other Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis

Objective: It has been shown that the netrin-1 molecule increases in inflammatory diseases and is associated with disease activity. Early diagnosis and evaluation of disease activity in patients with axial spondyloarthritis (axial SpA) are important for determining the treatment. Plasma Netrin-1 level is thought to be a biomarker that can be used for diagnosis and evaluation of disease activity in patients with axial SpA. Therefore, our study aimed to evaluate plasma Netrin-1 levels and the relationship between Netrin-1 levels and disease activity parameters in patients with axial SpA.

Materials and Methods: 60 volunteer patients with axial SpA between the ages of 18-65 who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine - Ankara City Hospital Rheumatology outpatient clinic and 56 healthy volunteers who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine-Ankara City Hospital Internal Medicine outpatient clinic were included in this study. Patients with systemic disease other than axial SpA, regular medication use other than axial SpA treatment and pregnant patients were excluded from the study. Rheumatology outpatient epicrisis, re-evaluation notes, anamnesis and examination information obtained by interviewing the patients and data were examined. Demographic information (age, gender) of the patient and control groups; Country of origin, family history, smoking, additional diseases, diagnosis year, treatments, laboratory values (HLA-B27, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), sacroiliac (SI) X-ray, SI MR), clinical findings (duration of morning stiffness, peripheral joint involvement, achilles tendinitis/plantar fasciitis, costochondritis, uveitis, psoriasis), disease activity scores (VAS, BASDAI, ASDAS CRP) were determined and recorded. In addition to the parameters routinely checked in the patients, Netrin-1 level was measured with the Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: 60 axial SpA patients and 56 healthy controls were included in our study. The mean Netrin-1 level of the axial SpA group was 74,436 (34.5-237.18) and the mean Netrin-1 level of the control group was 61,904 (35.85-175.33). There was no statistically significant difference between the axial SpA group and the control group when the axial SpA group was divided into ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (Nr axSpA) compared to each other and the control group. There was a weak positive correlation between netrin-1 level and the duration of morning stiffness, and a moderately strong positive correlation between VAS, BASDAI and ASDAS CRP scores, but no significant correlation was found between SI radiograph stage, CRP and ESR levels. When axial SpA patients were divided into two groups according to family history, HLA-B27 positivity, peripheral joint involvement, presence of achilles tendinitis/plantar fasciitis, presence of costochondritis, history of uveitis, coexistence of psoriasis and smoking, no statistically significant difference was found between them in terms of Netrin-1 levels. According to the treatments they used (NSAID, salazopyrine, biologic agent), there was no statistically significant difference in terms of Netrin-1 levels between the groups.

Conclusion: Obtaining a positive correlation between the Netrin-1 molecule which is accepted as an inflammation marker and VAS, BASDAI, ASDAS CRP scores which are the scoring systems used to evaluate disease activity and the duration of morning stiffness, together with more comprehensive supportive studies to be carried out in this field, the use of Netrin-1 molecule suggested that it may enter clinical use as a new indicator of disease activity in patients with axial SpA.

Key Words: Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, Inflammation, Netrin-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA) terimi; AS, andiferansiye (farklılaşmamış) SpA (uSpA), reaktif artrit, psoriatik artrit ve inflamatuar bağırsak hastalıklarına eşlik edebilen artrit ve spondiliti kapsayan bir tanımlamadır. SpA'ler çoğunlukla genç ve orta yaş grubunu etkilemekle birlikte tedaviye iyi yanıt verirler.

Aksiyel SpA, aksiyel iskeleti etkileyen ve ön planda sırt ağrısıyla karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır. 2009 yılında SpondyloArthritis International Society'nin (ASAS) çok uluslu çalışmalara dayanan son değerlendirmeleriyle birlikte aksiyel SpA terimi iki grupta sınıflandırılmıştır (1,2). Aksiyel SpA, tipik olarak düz radyografide radyografik sakroiliit olan AS ve sakroiliitte düz radyografik değişiklikler olmaksızın aksiyel SpA'i içeren Nr axSpA olarak iki kategoriye ayrılmıştır.

Periferik SpA terimi, ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde ve/veya asimetrik olan artrit, entezit ve daktilit gibi periferik semptomları olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. AS ve Nr axSpA'li hastalarda, periferik kas/eklem tutulumu bulguları olsa da periferik SpA kategorisine dahil edilmez (1,3).

Embriyonal dönemde nöronal göçü kontrol ederek sinir sistemi gelişiminde rol oynadığı bilinen Netrin-1 molekülünün, son zamanlarda inflamatuar hastalıkların patogenezinde etkili olduğu, inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği ve inflamasyon sürecinde birikerek dokuda koruyucu bir rol oynadığı görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bu veriler, Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA hastalığında tanı aşamasında kullanılabilecek yeni bir belirteç olabileceği umudunu doğurmuştur. Çalışmamızda; aksiyel SpA hastalarında plazma Netrin-1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve hastalık aktivitesi ve diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu araştırmanın ilk kez yapılacak olması nedeni ile literatüre orijinal, etkin ve güvenilir sonuçlarla katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartritler

Benzer klinik belirtilere ve genetik zemine sahip bir hastalık grubu olan SpA'lerin patogenezinde bağırsak mikrobiyotası, doğuştan gelen lenfoid hücreler ve tutulum bölgelerindeki mekanik stres etkilidir.

SpA ağırlıklı olarak tutulum gösterdiği bölgeye göre aksiyel veya periferik SpA olarak sınıflandırılmıştır.

2.2. Aksiyel Spondiloartrit

Aksiyel SpA, aksiyel iskeleti etkileyen ve ön planda sırt ağrısıyla karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır. İlerleyen omurga sertliğine bağlı kronik sırt ağrısı bu hastalığın en karakteristik özelliğidir. Omurga tutulumu, sakroiliak eklemler, periferik eklemler, parmaklar ve entezler tipik tutulum yerleridir. Periferik eklem tutulumu özellikle alt ekstremitelerde asimetrik mono/oligoartrit şeklinde görülür. En yaygın ekstraartiküler belirtileri arasında inflamatuar bağırsak hastalığı, akut anterior üveit ve sedef hastalığı bulunur (1,4). Aksiyel tutulum ilerledikçe omurga hareketliliğinde kısıtlılık, postüral anormallikler ve kalça ağrısı şikayetleri belirginleşir. Sırt ağrısıyla birlikte genellikle sabah saatlerce sürebilen omurgada sertlik görülür.

Aksiyel SpA hastalarında, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde; hasta tarafından bildirilen 6 maddelik puanlama sistemi olan BASDAİ ve hasta tarafından bildirilen sonuçların CRP düzeyi ile kombine edilmesi sonucunda ortaya çıkan puanlama sistemi olan ASDAS-CRP indeksi kullanılmaktadır (5,6). Bu skorlama sistemlerine ek olarak hastanın ağrı düzeyinin belirlenmesi için VAS skorlama sistemi kullanılmaktadır. ASDAS-CRP, hastalık aktivitesini belirleme konusunda daha ayırt edici bir skorlama sistemi olmasına rağmen, CRP ölçümü için kan alımı gerektirmesi bazı klinisyenlerin BASDAI skorlama sistemini tercih etmesine sebep olmuştur (7).

Singapur'da BASDAİ ve ASDAS CRP skorlama sistemlerinin geçerliliği ve güvenliliği üzerine yapılan bir çalışmada, aralarında yüksek bir korelasyon saptanmıştır ve ikisinin de kullanılması desteklenmiştir (8).

2009 yılında SpondyloArthritis International Society'nin (ASAS) çok uluslu çalışmalara dayanan son değerlendirmeleriyle birlikte; aksiyel SpA terimi iki grupta sınıflandırılmıştır (1,2). Aksiyel SpA, tipik olarak düz radyografide radyografik sakroiliit olan AS ve sakroiliitte düz radyografik değişiklikler olmaksızın aksiyel SpA'i içeren Nr axSpA olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Bu kategorilerin ortak özellikleri olan farklı bozuklukları mı yoksa tek bir bozukluğun şiddeti veya evresini mi gösterdiği net olarak ortaya konulamamıştır (9,10). AS ve Nr axSpA ilişkisine dair üç farklı fikir ortaya atılmıştır. İlkine göre; Nr axSpA hastalarında akut faz reaktanlarının daha düşük olması sebebiyle AS'in daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. İkinci görüşe göre; Nr axSpA hastalarının zamanla AS'e dönüşebilmeleri ve daha kısa hastalık süresine sahip olması nedeniyle AS'in öncü formu olduğu öne sürülmüştür. Üçüncü görüşe göre ise; her iki grup arasında cinsiyet dominansının farklı olması nedeniyle Nr axSpA ve AS'in farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüştür (11).

Yapılan çalışmalarda, Nr axSpA hastalarının yaklaşık yüzde 5 ila 10'unun yaklaşık iki yıl içinde ve yaklaşık yüzde 20'sininde yaklaşık beş içinde AS'in radyografik sakroiliiti geliştireceğini göstermiştir (12). 54 hasta ile yapılan bir çalışmada ise; SpA kliniği olan ancak radyografik sakroiliit geliştirmemiş olan hastaların 10 yıllık takip sonunda %59'unda radyografik olarak sakroiliit geliştiği bildirilmiştir (13). Andiferansiye SpA tanılı hastaların iki yıl sonunda %10'unun, on yıl sonunda %23'ünün AS'e progrese olduğu saptanmıştır (14,15). GESPIC kohortundan elde edilen verilere göre CRP yüksekliği AS'e ilerlemede en önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır (16).

2.3. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit, aksiyel tutulumla seyreden spondiloartritlerin en sık görüleni ve prototip hastalığı olarak bilinmektedir. AS'in patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte HLA-B27 pozitifliği ile yakın ilişkisinin olduğu belirlenmiştir (4,17,18). AS hastalarının yaklaşık % 50 ila % 70'inde, ESH ve CRP yüksekliği saptanmıştır (19,20,21).

2.3.1. Tarihçe ve Sınıflama

Bernard Connor tarafından 1693'te ankiloze olmuş bir omurga, iliyak kemikler ile sakrumun ve kostavertebral eklemlerin birleşmiş olduğu tarif edilmiştir (22).

Benjamin Brodie tarafından 1850 yılında gözünde inflamasyonu olan ve AS'in klinik özelliklerini taşıyan 27 yaşında bir hasta tarif edilmiştir. Bu vaka aynı zamanda AS ile üveit birlikteliğinin tanımlandığı literatürdeki ilk vakadır. Charles Fagge tarafından ise 1877 yılında hastalığın klinik ve patolojik özellikleri ilk kez birlikte tanımlanmıştır (23). Sonraki yıllarda Bechterew, Strümpell ve Marie yeni AS vakaları bildirmiştir.

Sakroiliitin radyografik olarak tanımlanması ise eş zamanlı olarak Krebs, Scott, Forestier tarafından 1930 yılında yapılmıştır. Sakroiliitin tanımlanmasından kısa bir süre sonra ise Robert ve Forestier sindesmofitleri gözlemlemişlerdir. Periferik eklemlerde benzer sinovial patoloji ve ESH yüksekliği gibi benzer özelliklerinden dolayı AS'in romatoid artritin bir varyantı olabileceği düşünülmüş ancak romatoid faktörün bulunması ve yaygın olarak kullanılması sonucunda romatoid artrit ile AS'in farklı birer hastalık olduğu doğrulanmıştır.

İlk olarak 1961'de Roma konferansında tanımlanan AS sınıflama kriterleri sayesinde sakroiliak eklemin radyografik incelemesine gerek kalmadan AS tanısı konulabilmiştir (24). Bu kriterler kullanıldıkça, AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde "torasik bölgede ağrı ve katılık" ile "irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı" kriterlerinin düşük duyarlılıkta olduğu düşünülmüştür. Bunun üzerine 1966 yılında New York kriterleri geliştirilmiştir (25). Hemen hemen tüm AS hastalarında sakroiliitin görüldüğü ve ayırıcı özellik olduğu düşünülerek radyografik sakroiliit varlığı kriterlere eklenmiştir. AS hastalarının yakınlarının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada "dorsolumbar bileşkede veya lumbar omurgada ağrı" kriterinin özgüllüğünün düşük ve "2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun" duyarlılığının düşük (%15) olduğu tespit edilmesi üzerine 1984'te New York kriterleri tekrar değerlendirilmiştir. Dorsolumbar ağrı kriteri değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının (İBA) özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (26). Bu değişikliklerle birlikte modifiye New York Kriterleri (mNY Kriterleri) oluşturulmuştur. (Tablo 1)

KLİNİK KRİTERLER
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
RADYOLOJİK KRİTERLER
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Tablo 1: Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

1990 yılında ise Amor ve arkadaşları ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için başvuru yakınması ne olursa olsun (zorunlu kriteri olmadığı için) sınıflamayı mümkün kılan kriterler geliştirmişlerdir (27). Sonrasında Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (EuropeanSpondyloarthritisStudyGroup; ESSG) tarafından geliştirilen kriterler sayesinde karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belirli bir alt tiple ilişkilendirilemeyen hastalar, yani uSpA hastaları ilk kez tanımlanmış oldu (28, Tablo 2). AS için tanısal kabul edilen radyografik değişiklikler genellikle yavaş gelişmesi nedeniyle birçok hastada erken dönemde görülmeyebilir hatta bazı hastalarda yıllarca görülmeyebilir (29). Bu nedenle hastaların tanı almasında önemli gecikmeler yaşanabilir.

İnflamatuar Bel Ağrısı		
40 yaş öncesi başlangıç		**Sinovit**
Sinsi başlangıç		asimetrik
Üç aydan uzun süren yakınma	**veya**	ağırlıklı olarak alt ekstremitede
Sabah tutukluğu		
Egzersizle azalma		

+

Aşağıdakilerden biri

Entezit (Topuk)
Pozitif Aile Öyküsü
Psöriazis
Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit
Artritten önceki bir ay içinde üretrit-servisit-diyare
Gluteal bölgde ağrı (yer değiştirebilen)
Sakroiliit

Tablo 2. Spondiloartropati ESSG Kriterleri

AS tedavisinde ilk dönemlerde sadece fiziksel tedavi ve NSAİİ kullanılıyordu. Diğer romatizmal hastalıklarda kullanılan ve başarılı sonuçlar veren hastalık modifiye edici ajanların AS'te kullanımının sınırlı kalması veya beklenen yanıtın alınamaması nedeniyle, geç tanı konulmasının önemli bir sorun yaratmadığı düşünülmekteydi (29,30). Ancak sonraki dönemlerde anti-TNF ajanların; hastalık aktivitesi, omurga hareketliliği, periferik artrit, entezit ve AFY üzerinde etkili olduğu gösterilmiş ve MRG'de gösterilen eklem çevresindeki inflamasyonu azalttığı görülmüştür (30). Ayrıca Anti-TNF ilaçlarla başarı oranının hastalık süresi kısa olan ve fonksiyonel durumu iyi olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ışığında AS başta olmak üzere SpA'lerin tanısının daha erken ve daha doğru konulması prognozu belirleyen önemli bir faktör olduğu anlaşılmıştır (31).

Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS) tarafından 2009 yılında görüntüleme, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ele alınarak yeni sınıflama kriterleri tanımlanmıştır (32). Yeni tanımlanan kriterlerle birlikte HLA-B27 pozitif olan bireyler de radyografik sakroiliitin gösterilmesi şartı olmaksızın SpA klinik, muayene veya laboratuvar bulgularından ikisinin varlığında da aksiyel SpA olarak tanımlanabilmiş ve ilk kez aksiyel SpA semptom ve bulguları olduğu halde henüz radyografik sakroiliit gelişmemiş yani modifiye New York kriterlerini karşılamayan hastalar Nr axSpA olarak tanımlanmışlardır (2, Tablo 3).

≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı <45 yaş hastalarda

Görüntülemede sakroiliit		HLA B27 pozitifliği
+	veya	+
≥ 1 SpA bulgusu*		≥ 2 diğer SpA bulgusu*

***Görüntülemede sakroiliit**

- MRG'de SpA ilişkili sakroiliiti şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroiliit
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

*** SpA bulguları**

- İnflamatuvar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriazis
- Crohn hastalığı/Ülseratif kolit
- NSAİİ'lara iyi yanıt
- Ailede SpA öyküsü

Tablo 3. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Kriterleri

Aksiyel SpA hastalarının en tipik semptomu olan inflamatuar bel ağrısının mekanik bel ağrısından ayrımı için farklı gruplar tarafından çeşitli sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 4). İnflamatuar bel ağrısı genellikle sinsi başlangıçlı kronik bir ağrıdır, bel ve kalça bölgesinde daha derinde hissedilir. Çoğu zaman 30 dakikadan

uzun süren sabah sertliği, fiziksel aktivite ile azalırken istirahatle artış gösterir. Hastalığın ilk dönemlerinde aralıklı görülen sırt ağrısı zamanla kalıcı hale gelir.

CALİN KRİTERLERİ*	BERLİN KRİTERLERİ**	ASAS KRİTERLERİ***
40 yaş altı başlangıç	>30 dakika sabah sertliği	40 yaş altı başlangıç
Bel ağrısının >3ay sürmesi	Egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah sertliği	Değişken gluteal ağrı	İstirahatle düzelmeme
Egzersizle düzelme		Gece ağrısı (kalkmakla iyileşen)
***Beş özellikten dördünün varlığı gereklidir.**		
**** Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve üç aydan uzun süreli hastalarda dört kriterden ikisi olmalıdır.**		
***** 5 özellikten dördünün varlığı gereklidir**		

Tablo 4. İnflamatuar Bel Ağrısı Kriterleri

2.3.2. Epidemiyoloji

Hastalık genellikle yaşamın 2. 3. dekatlarında ortaya çıkarken, HLA B27+ vakalarda HLA B27- vakalara göre 5 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (33,34).

AS'te erkek:kadın oranı 2-3:1 olsa da Nr axSpA'te erkek:kadın oranı eşit olabildiği gibi bazı vaka serilerinde kadınlarda daha yüksek oranda görülmüştür (33,35).

AS ile HLA-B27 prevelansı birbirine paralel olmakla birlikte etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Avrupa popülasyonlarında HLA-B27 pozitiflik oranı %8-10 ve AS'in tahmini prevelansı %0.1-1'dir. Kanada Haida Kızılderililerinde HLA-B27 prevelansı %50'dir ve SpA prevalansı ise %5-6'dır (36,37). Birleşik Devletlerde, AS

prevelansının %0.2-0.5 civarında, SpA prevelansının ise %1'in üstünde olduğu bilinmektedir (38).

Ülkemizde AS prevalansını inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. İlk yapılan çalışmada askere alım için sağlık değerlendirmesi yapılan 1436 tane 20 – 22 yaş arasındaki erkek değerlendirilmeye alınmıştır ve AS sıklığı %0.14 olarak tespit edilmiştir (39). İzmir ili Balçova ve Narlıdere ilçelerinde 20 yaş ve üzeri kişilerle yapılan kapsamlı bir çalışmada ise AS sıklığı erkeklerde %0.54, kadınlarda %0.44 ve ortalama olarak toplamda %0.49 olarak bildirilmiştir (40).

2.3.3. Etyopatogenez

Hastalık patogenezi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalarda AS tanılı ikizler değerlendirildiğinde kalıtımın rolünün %90 üzerinde olduğu görülmüştür (41). Etyolojiye yönelik başka bir kapsamlı çalışmada ise genetik predispozisyonun %20,4 oranında MHC (majör histokompabilite kompleks) varyantlarına (temel olarak HLA-B27, ayrıca HLA-B51, HLA-B7, HLA-B40, HLAA2 ve HLA-DPB1), %7,4 oranında ise non–MHC varyantlarına dayandığı gösterilmiştir (42).

HLA-B27 dışında AS ile ilişkili iki ileri genetik lokasyonun olduğu düşünülmektedir. Birisi endoplazmik retikulumdan eksprese edilen ve immünefektör hücrelere MHC sınıf 1 sunumu için peptid hazırlayan endoplazmik retikulum amino peptidaz (ERAP), diğeri ise T-helper hücrelerden ve diğer proinflamatuar hücrelerden interlökin 17 salınımını aktifleyen interlökin 23 reseptörüdür. ERAP-1'in özellikle HLA-B27 pozitif olgularla ilişkili olduğu saptanmıştır. Aksiyel SpA hastalarının %15-20'sine İBH (inflamatuar barsak hastalığı), reaktif artrit ve psöriazis'in eşlik ettiği bilinmektedir (43,44). Bu bilgilerden yola çıkarak mukozal bariyer hasarı (İBH) ve dermal bariyer hasarı (psöriazis) gelişmesi üzerine immün sistemin mikroorganizmalara maruziyetinin patogenezde rol almış olabileceği düşünülmüştür. İBH tanılı hastalarda mikrobiyatanın değişmesinin SpA gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (45,46). Anti-CD74 antikorlarının da aksiyel SpA tanısında kullanılabileceği düşünülmüş olsa da bu bulguların doğrulanması için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir (47,48).

SpA hastalarında görülen tipik inflamasyon sakroiliak eklemler, omurgadaki kıkırdaklar ve kemikler arasındaki ara yüzde ve entezis bölgelerinde görülmektedir. Tutulumun çoğunlukla iskeletin ağırlık taşıyan kısımlarında görülmesi inflamasyonun başlangıç ve devamında mekanik stresin önemli bir faktör olduğunu düşünmüştür. Aksiyel SpA hastalarında inflamasyonla beraber özellikle sakroiliyak eklem ve omurgada yeni kemik oluşumu görülmektedir. AS hastalarından elde edilen faset eklemlerin incelenmesi sonucunda, faset eklemlerinde kıkırdak dejenerasyonuyla hızlanan kıkırdak füzyonu ile ankiloz ortaya konulmuştur (49,50,51).

2.3.4. Klinik Bulgular

AS'in klinik bulguları genellikle iki ana başlıkta sınıflandırılmıştır; kas-iskelet sistemi tutulumu ve iskelet dışı tutulum. Semptomlar çoğu zaman 2. dekatta sinsi bir şekilde başlangıç gösterir. Gelişmiş ülkelerde hastalık başlangıç yaşı ortalama 24'tür ve erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla görülür (52).

2.3.4.1 Kas İskelet Sistemi Tutulumu

AS hastalarının çoğunda görülen bel ağrısı semptomu, her 4 hastanın 3'ünde ilk ortaya çıkan semptomdur. AS ilişkili bel ağrısı inflamatuar bel ağrısı olarak tanımlanır, sakroiliak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır. Özellikle sabahları kötüleşen ve 30 dakikadan uzun sabah katılığının eşlik ettiği kronik ağrı egzersizle azalırken istirahatle artmaktadır. NSAİİ'lara iyi yanıt verir. Nadiren akut anterior üveit ve entezit gibi eklem dışı tutulumla da hastalar başvurabilir. Periferal eklem ve entezis tutulumu genellikle çocukluk çağı başlangıçlı hastalarda ön planda olabilir (53). Hastaların az bir kısmında görülebilen periferik eklem tutulumu genellikle alt ekstremitede asimetrik oligoartrit şeklinde izlenir ve akut non-eroziv karakterdedir (54).

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülen kalça tutulumunun kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle kalça ağrısı olan her hasta tutulum açısından araştırılmalıdır (55). Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin tutulumu göğüs duvarında ağrıya sebep olabilir, zamanla ankiloza yol açarak göğüs ekspansiyonunu azaltır ve mekanik karakterde restriktif akciğer hastalığına yol açabilir. Daktilit (sosis parmak)

görülebilir. SpA'lerin ayırıcı patolojik özelliği olan entezit en sık alt ekstremitede aşil tendonu, patellar tendon ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerde görülür (56).

AS hastalarında erken evreden itibaren görülebilen osteoporoz hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (57). Vertebralarda trabeküler kemik kaybı görülürken eş zamanlı olarak vertebra kortikal bölgesinde, faset eklemlerde ve ligamantöz yapılarda patolojik yeni kemik oluşumu da görülmektedir (58).

2.3.4.2 Eklem Dışı Tutulum

En sık görülen eklem dışı bulgu (hastaların %20-30'unda) akut anterior üveit, HLA-B27 pozitif vakalarda daha sık görülmektedir. Genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış göz yaşı şikayetiyle başvuran hastalarda erken tanı konması ve tedavi edilmesi, geri dönüşümsüz görme kaybına yol açmaması açısından son derece önemlidir.

AS'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, kalp kapak hastalıkları ve iletim defektleri artmış oranda görülmektedir (59,60). Çok sık görülmemekle birlikte IgA nefropatisi, sekonder amiloidoz ve NSAİİ ilişkili nefropati en önemli böbrek tutulumu sebepleridir (61,62). Lumbosakral sinir köklerinin hasarlanması sonucu kauda-equina sendromu nadiren gelişebilmektedir. Hastaların yarıya yakınında ileum ve kolonda mukozal ülserler görülse de genellikle asemptomatik seyreder (63). Kolonoskopide görülen ülserlerin az bir kısmı inflamatuar bağırsak hastalığına ilerler ve klinik bulgu verir. %5- 10 hastada İBH AS'e eşlik eder (64).

2.3.5. Tedavi

AS tedavisinin temel amacı semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engelleyerek yaşam kalitesini mümkün olan en uzun süre en üst seviyede tutmaktır. AS tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin kombine edildiği multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (65, Tablo 5).

1. Aksiyel SpA'li hastaların tedavisi, hastalığın mevcut belirti ve semptomlarına (aksiyal, periferik, eklem dışı belirtiler) ve komorbiditeler ve psikososyal faktörler dahil olmak üzere hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.
2. Aksiyel SpA'li hastaların hastalık takibi, hasta tarafından bildirilen sonuçları, klinik bulguları, laboratuvar testlerini ve görüntülemeyi, tümü uygun araçlarla ve klinik tabloyla ilgili olarak içermelidir. İzleme sıklığına semptomlara, ciddiyete ve tedaviye bağlı olarak bireysel olarak karar verilmelidir.
3. Tedavi, önceden tanımlanmış bir tedavi hedefine göre yönlendirilmelidir.
4. Hastalara aksiyel SpA konusunda eğitim verilmeli, düzenli egzersiz yapmaları ve sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir; fizik tedavi düşünülmelidir.
5. Ağrı ve sertlikten muzdarip hastalar, riskleri ve faydaları göz önünde bulundurarak, maksimum doza kadar birinci basamak ilaç tedavisi olarak bir NSAİİ kullanmalıdır. NSAİİ'lara iyi yanıt veren hastalar için, başka türlü semptomatikse sürekli kullanım tercih edilir.
6. Parasetamol ve opioid (benzeri) ilaçlar gibi analjezikler, daha önce önerilen tedaviler başarısız olduğunda, kontrendike olduğunda ve/veya yeterince tolere edilemediğinde ağrı yönetiminde düşünülebilirler.
7. Kas-iskelet sisteminde inflamasyon bölgesine yönelik lokal glukokortikoid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalığı olan bireyler, sistemik glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi almamalıdır.
8. Tamamen aksiyel hastalığı olan bireyler normalde geleneksel DMARD ile tedavi edilmemelidir; periferik artritli hastalarda sulfasalazin düşünülebilir
9. Biyolojik ajanlar, geleneksel tedavilere rağmen kalıcı olarak yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda düşünülmelidir; mevcut uygulama anti-TNF tedavisi ile başlamaktır
10. anti-TNF tedavisi başarısız olursa, başka bir anti-TNF veya bir anti-IL17 tedavisine geçilmesi düşünülmelidir.
11. Bir hasta sürekli remisyonda ise, biyolojik ajanların azaltılması düşünülebilir.
12. Dirençli ağrısı veya morbiditesi olan ve yaştan bağımsız olarak radyografik yapısal hasar kanıtı olan hastalarda total kalça artroplastisi düşünülmelidir; Ağır kas iskelet deformitesi olan hastalarda uzmanlaşmış merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir.
13. Hastalığın seyrinde önemli bir değişiklik meydana gelirse, omurga kırığı gibi inflamasyon dışındaki nedenler göz önünde bulundurulmalı ve görüntüleme dahil uygun değerlendirme yapılmalıdır.

Tablo 5: Aksiyel Spondiloartrit için ASAS/EULAR 2016 Tedavi Önerileri

Yapılan bir çalışmada, Türkiye'de uzman hekimlerin ASAS/EULAR önerilerine katılmakta olduğu ve hastalarını tedavi ederken bu önerileri göz önünde bulundurdukları gösterilmiştir (66).

2.3.5.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler

ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre, en önemli non-farmakolojik tedavi yaklaşımı düzenli egzersiz ve hasta eğitimidir. Ev egzersizleri faydalı olsa da terapist gözetiminde su içinde veya su dışında yapılan kişisel veya grup egzersizlerinin daha faydalı olduğu gösterilmiştir (65). AS tedavisinde önemli bir yeri olan fizyoterapi hakkında bilimsel kanıtlar yeterli olmasa da anti-inflamatuar tedaviye ek olarak omurga hareket kısıtlılığı gelişmesini engellemek/geciktirmek, ağrı ve katılık semptomlarını iyileştirme amacıyla kullanılması gerektiği düşünülmektedir (67).

2.3.5.2 Farmakolojik Tedaviler

2.3.5.2.1 Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ, kontrendikasyonu olmayan hastalarda ağrı ve eklem katılığına yönelik ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Semptomları göz önünde bulundurmaksızın (örneğin asemptomatik hastalarda) yeni kemik oluşumunu önlemek amacıyla kullanımı konusunda bilimsel kanıt bulunmamaktadır (65).

NSAİİ tedavilerin semptomatik hastalarda düzenli kullanımının ihtiyaç halinde kullanıma göre radyolojik progresyonu azalttığı ve yan etki riskinde de artış olmadığı gösterilmiştir (68). Bazı uzmanlar tarafından NSAİİ tedaviye yanıt alındıktan sonra minimal etkin dozda devam edilmesi ve yan etkiler göz önünde bulundurularak asemptomatik hastalarda sürekli tedaviden kaçınılması önerilmektedir (69). NSAİİ'lar arasında etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı bir fark olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. NSAİİ'lara yanıtsızlık durumu kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. NSAİİ'ların hastalığı modifiye edici etkisi net olmasa da radyolojik iyileşmeye katkısının olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir. NSAİİ'ların yapısal hasarı önlemeye katkısının olduğu ve inflamatuar markerların düşüşünü sağladığı bildirilmiştir (70).

2.3.5.2.2 Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs [DMARD])

SpA tedavisinde sistemik glukokortikoidlerin yeri kısıtlıdır. Genellikle NSAİİ yanıtsız hastalarda semptom kontrolüne yönelik lokal enjeksiyon yoluyla kullanılır. Oral steroid tedavisinin kısa dönem faydalarını gösteren çalışmalar bildirilse de güncel kılavuzlar SpA tedavisinde glukokortikoidi önermemektedir (71).

Konvansiyonel DMARD'lar, aksiyel tutulumlarda etkin olmasa da ekstra-aksiyel tutulumu olan hastalarda faydalı olabilmektedir (72).

Cochrane derlemesinde, Salazoprinin hastalığın erken döneminde, ESH yüksek ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir (73). Bu verilerle birlikte uzman görüşleri göz önünde bulundurulduğunda salazoprin periferik eklem tutulumu olan hastalarda ve anterior üveiti önleme amacıyla kullanılabilir (65). Metotreksat'ın aksiyel tutulumlarda etkili olmadığı saptanmıştır (74). Benzer şekilde Leflunomid'in de aksiyel tutulumlarda etkili olmadığı saptanmıştır (75). Altı aylık bir çalışmada ise Leflunomid'in aksiyel tutulumlarda etkisiz olsa da periferik artrit iyileşmesi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (76).

2.3.5.2.3 Anti-TNF Ajanlar

SpA'lerin patogenezinde TNF-alfa'nın etkili olduğunun gösterilmesi ile daha önceden romatoid artrit tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlar SpA tedavisinde ön plana çıkmaya başlamıştır. İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Sertolizumab ve Golimumab onay alarak klinik kullanıma girmiştir. İnfliksimab çalışmasında, ESH ve CRP değerleri ve BASDAİ gibi hastalık aktivasyon göstergelerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir (77). Başka bir çalışmada ise Etanercept tedavisi verilen hastaların tamamında hayat kalitesinde iyileşme gözlenmiş ve %86'sında MRG ile tespit edilen lezyonların (sakroiliit, entezopati) tamamen iyileştiği gösterilmiştir (78).

Anti-TNF-α tedavilerine yanıt vermeyen yaklaşık %30'luk hastada farklı tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda Anakinra, Rituksimab, Abatasept tedavilerinin AS hastalarında etkinliği gösterilememiştir (79). Tosiluzumab tedavisi ile başarı sağlanan vakalar bildirilmiş olsa da kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.5.2.4 Interlökin-17 İnhibitörleri

Son çalışmalar, İnterlökin-17 inhibitörü Secukinumab, Ixekizumab ve Brodalumab tedavilerinin başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Secukinumab'ın Nr axSpA'li hastalarda etkililiği ve güvenliliği, plasebo kontrollü faz III çalışmasında gösterilmiştir (80). aktif AS ve aktif Nr axSpA tanılı hastalarda etkili olduğu randomize faz III çalışmalarda gösterilmiştir (81,82,83). AS hastalarında IL-17 inhibitörlerini plasebo ile karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik derlemesinde, Secukinumab ve İxekizumab tedavilerinin etkinliğinin ve güvenliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak Secukinumab ve İxekizumab tedavilerini birbiriyle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır (84). Asya'da 159 hasta üzerinde yapılan ve Brodalumab'ı plasebo ile karşılaştıran bir faz 3 çalışmasında, aktif aksiyel SpA'li hastalarda 16. haftada anlamlı bir iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (85).

2.3.5.2.5 Januskinaz (JAK) inhibitörleri

JanusKinaz enzimlerini hedefleyen oral sentetik ilaçlar olan Upadacitinib ve Tofacinib son dönemlerde gündeme gelen ve çalışmaları halen devam eden ilaçlardır. Aktif AS tanılı NSAİİ tedavisine yanıtsız veya intoleransı olan 187 hasta üzerinde yapılan randomize faz 2/3 bir çalışmada Upadacitinib'in faydalı olduğu gösterilmiştir (86). Tofacitinib'in ise 269 AS hastası ile yapılan bir faz 3 çalışmasında, tedaviye başladıktan 2 ila 4 hafta sonra iyileşme sağladığı gösterilmiştir (87).

Upadacitinib ve diğer JAK inhibitörlerinin başlıca potansiyel yan etkileri arasında venöz tromboz, pulmoneremboli, tüberküloz dahil enfeksiyonlar ve malignite yer alır (88).

2.1. Netrin-1 Molekülü

Sinir sisteminde akson rehberliği hakkındaki ilk veriler, Santiago Ramon Y. Cajal tarafından 1892 yılında periferal hücre rejenerasyonu üzerine yapılan deneylerde ortaya konulmuştur. Roger Sperry ise 1960 yılında retinadan optik tectuma giden aksonların rejenerasyonu üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda kimyasal afinite hipotezini ortaya koymuştur. Ardından Lumsden ve Davies da 1980 yılında akson rehberliği üzerine çalışmalar yapmıştır. Kimyasal çekici faktörler omurgalılarda izole edilmiştir. Civciv embriyolarında motor ve sensorial nöron aksonlarında itici moleküller üzerine Keynes çalışmalarda bulunmuş. Tessier-Lavigne ve arkadaşları ise

Netrin-1 ve Netrin-2 olmak üzere iki gen tespit etmişlerdir (89, 90). Hücre dışı yerleşimli laminin benzeri proteinler olan netrinler, embriyogenez sırasında hücre ve akson göçünü kontrol etmektedir (91). Netrinler içerisinde üzerinde en çok çalışma yapılan Netrin-1 molekülüdür. Netrin-1 tüm omurgalılarda gelişim esnasında spinal kordun ventral bölgesindeki nöroepitelyal hücrelerde tespit edilmiştir. Netrin-1 kalp kası, pankreas, meme bezi, somatik mezoderm ve dorsal aortada, yetişkinlerde ise spinal kord nöronlarında oligodentrositlerde ve yumurtalıklarda da yüksek oranda saptanmıştır (89, 90).

Netrin-1'in lökositlerde bulunan reseptörler ile etkileşerek, lökosit toplanmasını inhibe ettiği ve inflamasyon sürecinde birikerek dokuda koruyucu bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Netrin-1'in, inflamatuar kaskadların katılımıyla inflamatuar yanıtı sınırlayabildiği, hipoksiye bağlı doku hasarını azalttığı ve eş zamanlı olarak apoptozu baskıladığı gösterilmiştir (92). İnflamasyon ve apoptozun düzenlenmesindeki rolünden sonra, Netrin 1'in çeşitli hastalıklar veya kanserlerde biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır (93, 94). Yapılan çalışmalarda da Netrin-1 molekülünün birçok hastalıkta anti-inflamatuvar etki gösterdiğine dair bulgular saptanmıştır (95, 96).

Böbrek yetmezliği, iskemik serebrovasküler olaylar ve kardiyovasküler olaylarda hastalık prognozu ve mortaliteyi öngörmede etkinliğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (97-102). Netrin-1 molekülünün biyolojik bir belirteç veya terapotik bir hedef olarak kullanılabilmesi için mevcut verileri doğrulayıcı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Kasım 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran aksiyel SpA tanılı hastalar ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü bireyler alınmıştır.

18-65 yaş arasında olan gönüllü aksiyel SpA hastaları ve gönüllü sağlıklı kişiler dahil edilmiş olup aksiyel SpA harici sistemik hastalığı bulunan, aksiyel SpA tedavisi haricinde düzenli ilaç kullanımı olan, gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların poliklinik başvurusunda demografik bilgileri (yaş, cinsiyet vb), klinikopatolojik bilgileri kaydedilmiştir. Hastalarda rutin olarak bakılan ESH ve CRP düzeyine ek olarak Netrin-1 düzeyi bakılmıştır. Başvuru anındaki VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları hesaplanmış ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.11.2021 tarih ve E1-21-2088 sayılı karar ile izin alındı.

Çalışmamızda kullanılmış olan testlerden crp testi Siemens BN II System otomatik nefelometrik ölçüm cihazı ile sedim testi ise Siemens Vision C cihazı ile ölçülmüştür. Netrin-1 düzeyi ELISA kit (Elabscience, Texas, USA; catalogno: E-EL-H2328; lot no: GZWTKZ5SWK) kullanılarak ölçülmüştür. Kitin analitik birimi pg/mL'dir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi ve istatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 20 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnovtesti ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama (min-maks) değerler kullanılmıştır. Korelasyon analiz testi, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 60 aksiyel SpA hastası ve 56 sağlıklı kontrol alındı. Aksiyel SpA grubunun yaş ortalaması 39,51±10,88, kontrol grubunun yaş ortalaması 44,57±13,87'idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,057)

Aksiyel SpA grubunun %53,6'sı (n=37) kadın, %48,9'u (n=23) erkek; kontrol grubunun %46,4'ü (n=32) kadın, %51,1'i (n=24) erkek idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,620) (Tablo 6)

		Aksiyel SpA	**Kontrol**	**P değeri**
Yaş(Yıl)	**Ort±SS**	39,51±10,88	44,57±13,87	0,057
Cinsiyet Kadın Erkek	**n %**	37 (%53,6) 23 (%48,9)	32 (%46,4) 24 (%51,1)	0,620
Toplam		60 (%100)	56 (%100)	

Tablo 6. 60 Aksiyel SpA hastası ve 56 Sağlıklı Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımı

Netrin-1 sonuçlarına ait veriler normal dağılmadığı için aksiyel SpA ile kontrol grubu arasındaki ve kadın ile erkek cinsiyet arasındaki anlamlılık analizi Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır ve gruplara ait Netrin-1 değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Aksiyel SpA ve kontrol grubu ile yapılan analiz sonucunda P değeri 0,361 olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek cinsiyet arasında yapılan analiz sonucunda P değeri 0,339 olarak saptanmıştır.

		Ortalama Netrin-1 (Min-Max)	**P değeri**
Grup	**Aksiyel SpA**	74,436 (34,5-237,18)	**0,361**
	Kontrol	61,904 (35,85-175,33)	
Cinsiyet	**Kadın**	77,02 (34,5-237,18)	**0,339**
	Erkek	88,23 (39,17-199,44)	

Tablo 7. Aksiyel SpA ve Kontrol Grubu ile Kadın ve Erkek Cinsiyete Ait Ortalama Netrin-1 Düzeyleri

Aksiyel SpA ve kontrol grubu Netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması üzerine Aksiyel SpA grubu AS ve Nr axSpA olmak üzere iki grupta ele alınarak önce birbiriyle sonra sırasıyla kontrol grubu ile Netrin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak (sırasıyla p=0.790, p=0.360, p=0.700) anlamlı fark saptanmamıştır.

Karşılaştırılan Netrin-1 düzeyi	**P değeri**
AS - Nr axSpA	0,790
AS - Kontrol Grubu	0,360
Nr axSpA - Kontrol Grubu	0,700

Tablo 8. AS / Nr axSpA / Kontrol Grubu Netrin-1 Düzeyleri Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen aksiyel SpA hastalarının hastalık süresi (yıl), tanı süresi (yıl), CRP (mg/L), ESH (mm/saat), VAS skoru, BASDAİ skoru ve ASDAS CRP skorlarına ait ortalama değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

	Ort±SS
Hastalık Süresi (yıl)	11,53±7,06
Tanı Süresi (yıl)	8,16±6,36
CRP (mg/L)	8,09±9,30
ESH (mm/saat)	13,4±10,95
Sabah Tutukluğu Süresi (skor)	1,6±2,72
VAS	4,11±2,75
BASDAİ	3,00±2,04
ASDAS CRP	2,30±1,04

Tablo 9. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik-Laboratuvar
Özellikleri ve Hastalık Aktivite Skorlarına Ait Ortalama Değerleri

Çalışmamıza dahil edilen aksiyel SpA hastalarının aile öyküsü, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği, AS/Nr axSpA olması, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasiit varlığı, kostokondrit varlığı, üveit öyküsü ve psöriazis varlığına göre dağılımına ait veriler Tablo 10'da verilmiştir.

		n (%)
Aile Öyküsü	Var	28 (%46,6)
	Yok	32 (%53,33)
Sigara Kullanımı	Var	21 (%35)
	Yok	39 (%65)
HLA-B27	Pozitif	22 (%64,7)
	Negatif	12 (%35,29)
AS/ Nr axSpA	AS	49 (%81,66)
	Nr axSpA	11 (%18,33)
Periferik Eklem Tutulumu	Var	41 (%68,33)
	Yok	19 (%31,66)
Aşil Tendiniti / Plantar Fasiit	Var	27 (%45)
	Yok	33 (%55)
Kostokondrit	Var	13 (%21,66)
	Yok	47 (%78,33)
Üveit Öyküsü	Var	11 (%18,33)
	Yok	49 (%81,66)
Psöriazis	Var	4 (%6,66)
	Yok	54 (%93,33)
İBH	Var	0 (%0.00)
	Yok	60 (%100,00)

Tablo 10. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik Özelliklere Göre Dağılımı

Aksiyel SpA hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin Netrin-1 düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir ve ilgili veriler Tablo 11'da gösterilmiştir.

Aksiyel SpA hastaları sırasıyla aile öyküsü bulunması, HLA-B27 pozitifliği, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasiit varlığı, konstokondrit varlığı, üveit öyküsü, psöriazis birlikteliği ve sigara kullanımı açısından iki gruba ayrılarak Netrin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır ancak hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

	Var	**Yok**	
	Netrin-1 düzeyi Median (Min-Max)	**Netrin-1 düzeyi Median (Min-Max)**	**P değeri**
Aile Öyküsü	74,9 (34,5-164,5)	69,7 (39,1-237,2)	0,72
HLA-B27	74,4 (39,2-199,4)	80,2 (34,5-140,5)	0,917
Periferik Eklem Tutulumu	78,5 (34,5-237,2)	70,2 (39,2-140,6)	0,608
Aşil Tendiniti / Plantar Fasiit	86,7 (40,7-237,2)	68,5 (34,5-199,4)	0,154
Konstokondrit	98,4 (44,7-237,2)	68,7 (34,5-199,4)	0,069
Üveit Öyküsü	73,2 (39,2-167,2)	74,4 (34,5-237,2)	0,767
Psöriazis	68,2 (43,2-140,6)	74,4 (34,5-237,2)	0,826
Sigara Kullanımı	73,6 (36,1-237,2)	75,3 (34,5-199,4)	0,458

Tablo 11. Aksiyel SpA Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisinin Karşılaştırması

Aksiyel SpA grubundaki bireylerin kullandığı tedavilerin Netrin-1 düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir ve ilgili veriler Tablo 12-13'de gösterilmiştir. Yapılan analizlerde NSAİİ kullanan grupla kullanmayan grubun Netrin-1 düzeyleri arasında (p=0,924) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Salazoprin kullanan grupla kullanmayan grubun Netrin-1 düzeyleri arasında (p=0,493) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Biyolojik ajan kullanan grupla kullanmayan grubun Netrin-1 düzeyleri arasında (p=0,566) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

	Yok	Var	
	Netrin-1 Median (Min-Max)	Netrin-1 Median (Min-Max)	P değeri
NSAİİ	73,9 (36,1-199,4)	74,4 (34,5-237,2)	0,924
Salazoprin	72,7 (36,1-237,2)	83,1 (34,5-186,3)	0,493
Biyolojik ajan	71,2 (34,5-186,3)	74,4 (36,1-237,2)	0,566

Tablo 12. Kullanılan Tedavilerin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisi-1

Sadece NSAİİ kullanan grup, sadece salazoprin kullanan grup ve sadece biyolojik ajan kullanan grup sırasıyla Netrin-1 düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.05$) saptanmamıştır.

Karşılaştırılan Netrin-1 düzeyi	**P değeri**
NSAİİ - Salazoprin	0,594
NSAİİ - Biyolojik Ajan	0,846
Salazoprin - Biyolojik Ajan	0,709

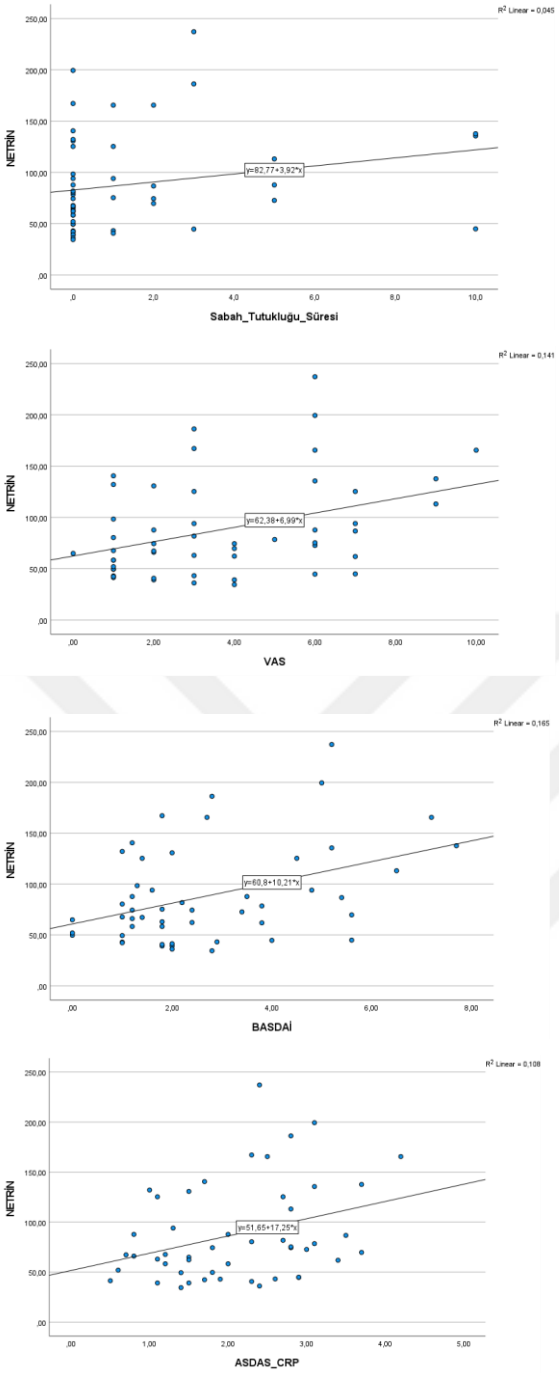
Tablo 13. Kullanılan Tedavilerin Netrin-1 Düzeyi ile İlişkisi-2

Netrin-1 düzeyinin hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan diğer parametreler olan sabah tutukluğu süresi, Sİ grafi evresi, VAS, BASDAİ, ASDAS CRP, CRP değerleri ile korelasyonu incelenmiştir ve ilgili veriler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Netrin-1 düzeyinin Sİ grafi evresi, CRP ve ESH düzeyi ile arasında ($p>0.05$, sırasıyla r=0,013, r=0,007, r=-0,022) anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Netrin-1 düzeyinin, sabah tutukluğu süresi ile arasında ($p=0.033$, $r=0.298$) pozitif yönde zayıf kuvvette, VAS skoru ile arasında ($p=0.015$, $r=0.340$) pozitif yönde orta kuvvette, BASDAİ skoru ile ($p=0.032$, $r=0.301$) pozitif yönde orta kuvvette, ASDAS CRP skoru ile ise ($p=0.022$, r=0,320) pozitif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon saptandı.

	NETRİN-1	
	r değeri	**p değeri**
SABAH TUTUKLUĞU SÜRESİ	0,298*	0,033
Sİ GRAFİ EVRESİ	0,013	0,926
VAS	0,340*	0,015
BASDAİ	0,301*	0,032
ASDAS CRP	0,320*	0,022
CRP	0,007	0,962
ESH	0,022	0,877
* $p< 0.05$		

Tablo 14. 'Sürekli Değişkenlere Ait' Korelasyon Katsayılarının (r) İncelenmesi



Tablo 15. Sabah Tutukluğu Süresi, VAS, BASDAİ ve ASDAS CRP Skorlarının Netrin-1 Düzeyi ile Korelasyonuna Ait Grafikler

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, son zamanlarda inflamasyon belirteci olabileceği düşüncesiyle ön plana çıkan Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA hastalarındaki plazma düzeyi ile hastalık aktivite parametrelerinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda Netrin-1 düzeyinin VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ile arasında (sırasıyla p=0.007, r=0,376; p=0.003, r=0,406; p=0.018, r=0,329) pozitif yönde orta kuvvette; sabah tutukluğu süresi ile arasında (p=0.033, r=0.298) pozitif yönde zayıf kuvvette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre önemli katkısının olacağı kanaatindeyiz. Bu veriler Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA'te hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda aksiyel SpA grubunun %53,6'sı kadın, %48,9'u erkek hastalardan oluşmaktadır. Benzer çalışmalar incelendiğinde AS tanılı hasta gruplarında erkek baskınlığı görülse de, Nr axSpa tanılı hasta grupları incelendiğinde kadın baskınlığı görülebilmektedir. 2012 yılında Kiltz ve arkadaşları tarafından 56 AS ve 44 Nr axSpA hastasında yapılan çalışmada, AS grubunun %76.8'i erkek hastalardan oluşurken Nr axSpA grubunun %68.2'sinin kadın hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (9). Bir başka çalışmada AS grubunun % 64'ü erkek hastalardan oluşurken Nr axSpA grubunun % 57.1'i kadın hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızda da hem AS hem Nr axSpA hastalarının dahil edilmesi kadın cinsiyet baskınlığının sebebi olarak görülebilir. Korede yapılan bir çalışmada ise hem AS grubunda (% 83,4 erkek cinsiyet) hem de Nr axSpA grubunda (% 66,5 erkek cinsiyet) erkek baskınlığı görülmüş olup bizim çalışma sonuçlarımız ile farklılık göstermektedir (103).

Yapılan birçok çalışmada, romatoid artrit ve osteoartrit gibi inflamatuar hastalıkların patogenezinde Netrin-1 molekülünün rol oynayabileceği bildirilmiştir (104,105,106). İnflamasyonla ilişkisini inceleyen çalışmalar arttıkça, Netrin-1 molekülünün lökosit reseptörleri ile etkileşerek, lökosit toplanmasını inhibe ettiği ve inflamasyon sürecinde birikerek dokuda koruyucu bir rol aldığı düşünülmeye başlanmıştır (92). Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA hastalarında artmış/azalmış olduğu tespit edilebilirse erken tanı olanağı sunması, tedaviye yanıtı artırarak hastaların yaşam kalitesinin korunmasında önemli bir rol oynayacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda aksiyel SpA grubu ve kontrol grubu Netrin-1 düzeyleri

karşılaştırılmıştır ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p=0.361) Aksiyel SpA grubu AS ve Nr axSpA olmak üzere iki grupta ele alınarak önce birbiriyle sonra sırasıyla kontrol grubu ile Netrin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak (sırasıyla p=0.790, p=0.360, p=0.700) anlamlı fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında bizim sonuçlarımızdan farklı olarak inflamatuar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit ve crohn) tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada özellikle inflame kolon mukozası epitel hücrelerinde normal kolon mukozasına göre artmış Netrin-1 düzeyi saptanmıştır (107). İnflamasyon kaynaklı pankreatik β-hücre disfonksiyonuna bağlı geliştiği kabul edilen tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM)'e ilişkin yapılan çalışmalarda ise Netrin-1 düzeylerine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada tip 2 DM hastalarında Netrin-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük saptanmış (108). 2018'de yapılan bir çalışmada ise tip 2 DM hastaları ve bozulmuş açlık glikozu olan hastalarda Netrin-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş (109). Temmuz 2020'de yayınlanan çalışmada ise sadece obezitesi olan, prediyabet tanılı ve tip 2 DM tanılı hastalardan oluşan 3 grup ayrı ayrı kontrol grubuyla Netrin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve 3 grupta da Netrin-1 düzeylerinde anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (110). Bizim çalışmamızda aksiyel SpA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir sonuç elde edememizin sebebinin hasta grubumuzda hastalığın farklı evrelerinde olan, almış oldukları tedavi süreleri farklı olan hastaların bulunması olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar da plazma Netrin-1 düzeylerini etkileyebilir. Daha fazla hastanın dahil edileceği, yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış hastalardan oluşan bir çalışma grubunda anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda sigara kullanan hasta bireyler ile kullanmayan hasta bireylerin Netrin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde aksiyel SpA hastalarında sigara kullanımının Netrin-1 sonuçlarına etkisine dair bir çalışma bulunmamakla birlikte sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak sigara kullanan bireylerin Netrin-1 düzeyi kullanmayan bireylerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (111).

Aksiyel spondiloartrit hastalarında yapılan bir çalışmada ise sigara kullanımı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptandığı tespit edilmiştir (112).

Yapılan bir çalışmada Netrin-1 reseptöründeki varyantların ailesel kolorektal kanser gelişimi açısından risk artışıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (113). Bu verilerden yola çıkarak hasta grubumuzda aile öyküsü bulunan hastalar ile aile öyküsü bulunmayan hastaların Netrin-1 düzeyleri karşılaştırıldı ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, aksiyel SpA grubu HLA-B27 pozitifliği, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasiit varlığı, kostokondrit varlığı, üveit öyküsü, psöriazis birlikteliği açısından iki gruba ayrılarak sırasıyla iki grubun Netrin-1 düzeyleri karşılaştırıldı ancak hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin Netrin-1 düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı eşdeğer bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda aksiyel SpA grubunun almakta olduğu tedavilerin (NSAİİ, salazoprin, biyolojik ajan) Netrin-1 düzeyi ile ilişkisini araştırmak amacıyla hastalar kullandıkları tedavilere göre (NSAİİ, salazoprin, biyolojik ajan) önce alan/almayan şeklinde sonra da yalnızca birisini alan hasta grupları sırasıyla birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında Netrin-1 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde hastaların almakta olduğu tedavilerin Netrin-1 düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı eşdeğer bir çalışma bulunmamaktadır.

2016 yılında ülseratif kolit hastalarıyla yapılan bir çalışmada Netrin-1 düzeyinin hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkisi incelenmiş, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmış, hastalar klinik aktivite indeksine göre remisyon, hafif aktivasyon, orta aktivasyon ve şiddetli aktivasyon grubu olarak sınıflandırıldığında hastalığın şiddetiyle beraber Netrin-1 düzeyinin arttığı, ancak şiddetli aktivasyon ile orta aktivasyon grubunun birbirinden ayırt edilemediği tespit edilmiştir (114). İnflamasyon belirteci olarak kabul edilen Netrin-1 molekülü hasta ve sağlıklı kişi ayrımında bize beklenilen sonucu vermemiş olsa da hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri olan VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ve sabah tutukluğu süresi ile korele sonuçlar elde edilmiştir.

Literatür incelendiğinde AS hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar ASDAS CRP skorlamasına göre aktif/inaktif olarak iki gruba ayrıldığında, aktif hastalık grubunda sabah tutukluğu süresinin BASDAİ ve CRP değeri ile güçlü şiddette

ilişkisi olduğu görülmüş (115). Çalışmamızda VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ve sabah tutukluğu süresi ile Netrin-1 sonuçlarının korele olması literatürü kısmen desteklerken; literatüre ek olarak Sİ grafi evresi, CRP ve ESH değerlerinin Netrin-1 sonuçları ile korele olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın sonucu olarak inflamasyon belirteci olarak kabul edilen Netrin-1 molekülü ile hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri olan VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ve sabah tutukluğu süresi arasında pozitif yönde korelasyon elde edilmesi Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA'li hastalarda hastalık aktivitesini belirleme ve buna uygun tedavi planlama açısından klinik pratikte kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma literatürde bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre önemli katkısının olacağı kanaatindeyiz. Bu sonucu pekiştirecek daha geniş hasta katılımlı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, aksiyel SpA hastalarında plazma Netrin-1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve hastalık aktivitesi ve diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, aksiyel SpA grubu ve kontrol grubu Netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aksiyel SpA grubu AS ve Nr axSpA olmak üzere iki grupta ele alınarak önce birbiriyle sonra sırasıyla kontrol grubu ile Netrin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, Netrin-1 düzeyinin VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ile arasında pozitif yönde orta kuvvette; sabah tutukluğu süresi ile arasında pozitif yönde zayıf kuvvette anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Aksiyel SpA hastaları, sigara kullanımı, aile öyküsü, HLA-B27 pozitifliği, periferik eklem tutulumu, aşil tendiniti/plantar fasiit varlığı, kostokondrit varlığı, üveit öyküsü, psöriazis birlikteliği açısından sırasıyla iki grup halinde karşılaştırıldığında Netrin-1 düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Aksiyel SpA hastaları, kullandıkları tedavilere göre (NSAİİ, salazoprin, biyolojik ajan) önce alan/almayan şeklinde sonra da yalnızca birisini alan hasta grupları sırasıyla birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında Netrin-1 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

İnflamasyon belirteci olarak kabul edilen Netrin-1 molekülü ile hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri olan VAS, BASDAİ, ASDAS CRP skorları ve sabah tutukluğu süresi arasında pozitif yönde korelasyon elde edilmesi, bu alanda yapılacak daha geniş kapsamlı destekleyici çalışmalarla birlikte Netrin-1 molekülünün aksiyel SpA hastalarında hastalık aktivitesinin yeni bir göstergesi olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, ve diğerleri. SpondyloArthritis International Society'nin periferik spondiloartrit ve genel olarak spondiloartrit için sınıflandırma kriterlerinin Değerlendirilmesi. Ann Rheum Dis 2011; 70:25.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, ve diğerleri. Assessment of SpondyloArthritis International Society'nin eksenel spondiloartrit için sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi (bölüm II): doğrulama ve son seçim. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777.
3. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2005 Dec;44(12):1483-91. doi: 10.1093/rheumatology/kei047. Epub 2005 Aug 9. PMID: 16091395.
4. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet 2017; 390: 73–84. [PubMed] [Google Scholar]
5. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21:2286–91.
6. Lukas C, Landewé R, Sieper J et al. ; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18–24.
7. Nas K, Yildirim K, Cevik R, et al. Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis. 2010;13:240-245.
8. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W, Lim KK, Koh HL, Lui NL, Tan CS, Østbye T, Thumboo J, Leung YY. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. Int J Rheum Dis. 2019 Dec;22(12):2206-2212. doi: 10.1111/1756-185X.13735. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31721427.
9. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, vd. Radyografik olmayan aksiyal spondilartriti olan hastalar, ankilozan spondilitli hastalardan farklı mıdır? Artrit Bakımı Res (Hoboken) 2012; 64: 1415.

10. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. 'Radyografik olmayan eksenel spondiloartrit' terimi sınıflandırmak için eksenel spondiloartritli hastaları teşhis etmekten çok daha önemlidir. Ann Rheum Dis 2016; 75: 791.
11. D. Wallis, N. Haroon, R. Ayearst, A. Carty, and R. D. Inman, “Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Part of a common spectrum or distinct diseases?,” J. Rheumatol., vol. 40, no. 12, pp. 2038– 2041, 2013.
12. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M. Radyografik sakroiliit, uzunlamasına takip edilen ailesel spondiloartrit kohortunda zamanla tahmin edilebilir şekilde gelişir. Romatoloji (Oxford) 2017.
13. W. Mau, H. Zeidler, R. Mau, A. Majewski, J. Freyschmidt, W. Stangel, and H. Deicher, “Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup,” J Rheumatol, vol. 15, no. 7, pp. 1109–14, 1988.
14. P. D. Sampaio-Barros, M. B. Bertolo, M. H. S. Kraemer, J. F. MarquesNeto, and A. M. Samara, “Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2- year follow-up study,” Clin. Rheumatol., vol. 20, no. 3, pp. 201–206, 2001.
15. P. D. Sampaio-Barros, A. B. Bortoluzzo, R. A. Conde, L. T. L. Costallat, A. M. Samara, and M. B. Bértolo, “Undifferentiated spondyloarthritis: A longterm followup,” J. Rheumatol., vol. 37, no. 6, pp. 1195–1199, 2010.
16. D. Poddubnyy, M. Rudwaleit, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun, and J. Sieper, “Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis.,” Ann. Rheum. Dis., vol. 70, no. 8, pp. 1369–1374, 2011.
17. Reveille JD, Weisman MH. Amerika Birleşik Devletleri'nde sırt ağrısı, eksenel spondiloartrit ve HLA-B27'nin epidemiyolojisi . Am J Med Sci 2013; 345 : 431–436.
18. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 ve spondiloartropatilerde genetik yatkınlık faktörleri . Curr Opin Rheumatol 2001; 13 : 265–272. [PubMed] [Google Akademik]
19. Aloush V, Dotan I, Ablin JN, Elkayam O. Spondiloartrit ve romatoid artritli hastaların serumunda IBD'ye özgü antiglikan antikorlarının değerlendirilmesi: gerçekten spesifik mi? Clin Exp Rheumatol. 2019 Ocak-Şubat; 37 (1): 32-36. [PubMed]

20. Rabelo CF, Baptista TSA, Petersen LE, Bauer ME, Keiserman MW, Staub HL. Serum IL-6, ankilozan spondilitli Brezilyalı hastalarda eksenel hareketlilik indeksi (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi) ile ilişkilidir. Açık Erişim Rheumatol. 2018; 10 : 21-25. [PMC ücretsiz makale] [PubMed]
21. Rahbar MH, Lee M, Hessabi M, Tahanan A, Brown MA, Learch TJ, Diekman LA, Weisman MH, Reveille JD. Ankilozan spondilitte (AS) ileriye dönük çok merkezli çalışmalarla ilgili uyum, veri yönetimi ve istatistiksel konular: Ankilozan Spondilit (PSOAS) kohortunun Prospektif Çalışmasından elde edilen deneyim. Contemp Clin Trials Commun. 2018 Eylül; 11 : 127-135. [PMC ücretsiz makale] [PubMed]
22. M. T. Pugh, "Bernard Connor (1666-1698).," Rheumatology (Oxford)., vol. 41, no. 8, pp. 942–943, 2002.
23. A. Ebringer, "Ankylosing spondylitis and Klebsiella," Ankyl. Spondylitis Kleb., pp. 1–256, 2013.
24. J. H. Kellgren, "Diagnostic criteria for population studies," Bull. Rheum. Dis., vol. 3, pp. 291–292, 1962.
25. Bennett PH, Burch TA. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. p. 456-7.
26. S. van der Linden, H. a Valkenburg, and a Cats, "Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.," Arthritis Rheum., vol. 27, no. 4, pp. 361–368, 1984.
27. B. Amor, M. Dougados, and M. Mijiyawa, "[Criteria of the classification of spondylarthropathies].," Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., vol. 57, no. 2, pp. 85–9, 1990.
28. M. Dougados, S. Vanderlınden, R. Juhlın, B. Huıtfeldt, B. Amor, A. Calın, A. Cats, B. Dıjkmans, I. Olıvıerı, G. Pasero, E. Veys, And H. Zeıdler, "The Europeanspondylarthropathy-Study-Group Prelımınary Crıterıa For The Classıfıcatıon Of Spondylarthropathy," Arthrıtıs Rheum., Vol. 34, No. 10, Pp. 1218–1227, 1991.
29. M. Rudwaleit, M. A. Khan, and J. Sieper, "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," Arthritis Rheum., vol. 52, no. 4, pp. 1000–1008, 2005.
30. J. Braun, X. Baraliakos, W. Golder, J. Brandt, M. Rudwaleit, J. Listing, M. Bollow, J. Sieper, and D. Van der Heijde, "Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after

successful therapy with infliximab: Evaluation of a new scoring system," Arthritis Rheum., vol. 48, no. 4, pp. 1126–1136, 2003.
31. M. Rudwaleit, J. Listing, J. Brandt, J. Braun, and J. Sieper, "Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.," Ann. Rheum. Dis., vol. 63, no. Basdai 50, pp. 665–670, 2004.
32. Gerdan V., et al., "Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.," J. Rheumatol. 2012; 39(10): 1996–9.
33. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. Arthritis Rheum. 2009;
34. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 775–80.
35. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 110–18.
36. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984;27:241-9.
37. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. Ann Rheum Dis 1966;25:525-7.
38. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. Am J Med Sci 2011;341:284-6.
39. Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. [Article in German] Z Rheumatol 1977;36:294-8.
40. F. Onen, S. Akar, M. Birlik, I. Sari, M. A. Khan, O. Gurler, A. Ergor, M. Manisali, and N. Akkoc, "Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir,Turkey," J. Rheumatol., vol. 35, no. 2, pp. 305–309, 2008.
41. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40: 1823–28.

42. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat Genet 2016; 48: 510–18.
43. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through highdensity genotyping of immune-related loci. Nat Genet 2013; 45: 730–38.
44. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLAB27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. Nat Genet 2011; 43: 761–67.
45. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28: 687–702.
46. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatol 2014; published online Nov 21. DOI:10.1002/art.38967.
47. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, Heldmann F, Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1079–82.
48. Baerlecken NT, Nothdorft S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1211–14.
49. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. Ann Rheum Dis 2014; 73: 437–45.
50. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:700–07.
51. Bleil J, Maier R, Hempfing A, et al. Histomorphologic and histomorphometric characteristics of zygapophyseal joint remodeling in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 1745–54.
52. M. A. Khan, “Update on spondyloarthropathies,” Annals of Internal Medicine, vol. 136, no. 12. pp. 896–907, 2002.
53. S. van der Linden and D. van der Heijde, “Ankylosing spondylitis. Clinical features.,” Rheum. Dis. Clin. North Am., vol. 24, no. 4, pp. 663–76, vii, 1998.
54. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. Am J Med Sci 1998;316:234-8.

55. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology (Oxford) 2010;49:73-81.
56. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2002;61:905-10.
57. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis Rheum 1999;42:2319-24.
58. Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. Arthritis Res Ther 2012;14:R108.
59. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006;33:2167-72.
60. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2006;24:S41-7.
61. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. J Rheumatol 1991;18:100-3.
62. Gratacos J, Collado A, Sanmarti R, Poch E, Torras A, Munoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1993;20:1613-5.
63. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1994;37:23-31.
64. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:451-71.
65. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896-904.
66. Ozgocmen S, Akgul O, Akinci A, et al. Agreement of Turkish physiatrists with the assessment in spondyloarthritis international society and the European league against rheumatism recommendations for the management of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J 2012;6:1-5.

67. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis 2012;15:229-38.
68. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.
69. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2007;74:346-52.
70. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. Scand J Rheumatol. 1976;5(1):60–64.
71. Haibel, H., et al. (2014). "Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled shortterm trial." Ann Rheum Dis 73(1): 243-246.
72. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with nonpharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1388-96.
73. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004800.
74. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004524
75. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:1761-4.
76. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:124-6.
77. Brandt J, Haebel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor □monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum. 2000; 43:1346–1352.

78. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2003;48:1667–1675.
79. Heldmann F, Dybowski F, Saracbasi-Zender E, Fendler C, Braun J. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep 2010;12:325-31.
80. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. Arthritis Rheumatol. 2021 Jan;73(1):110-120. doi: 10.1002/art.41477. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32770640; PMCID: PMC7839589.
81. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Radyografik Aksiyal Spondiloartrit Tedavisinde Ixekizumabın Etkinliği ve Güvenliği: Tümör Nekroz Faktörü İnhibitörlerine Daha Önce Yetersiz Yanıt Veren veya Toleransı Olmayan Hastalarda Faz III Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Bir Denemeden On Altı Haftalık Sonuçlar. Artrit Romatol 2019; 71:599.
82. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Daha önce biyolojik hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (COAST-V) tedavi edilmemiş hastalarda ankilozan spondilit veya radyografik aksiyal spondiloartrit tedavisinde bir interlökin-17A antagonisti olan Ixekizumab: 16 haftalık faz 3 randomize, çift kör, aktif sonuçları -kontrollü ve plasebo kontrollü deneme. Lancet 2018; 392:2441.
83. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Radyografik olmayan aksiyal spondiloartritli hastalar için ixekizumab (COAST-X): randomize, plasebo kontrollü bir çalışma. Lancet 2020; 395:53.
84. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Ankilozan spondilit tedavisi için IL-17 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenliği: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Artrit Res Ther 2020; 22:111.
85. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, et al. Aksiyal spondiloartritli hastalarda bir anti-IL17RA monoklonal antikoru olan brodalumabın etkinliği ve güvenliği: randomize, plasebo kontrollü bir faz 3 denemesinden 16 haftalık sonuçlar. Ann Rheum Dis 2021.
86. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Aktif ankilozan spondilitli hastalarda (SELECT- AXIS 1) upadasitinibin etkinliği ve güvenliği: çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2/3 deneme. Lancet 2019; 394:2108.

87. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021 Apr 27;80(8):1004–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub ahead of print. PMID: 33906853; PMCID: PMC8292568.

88. Akkoç N, Khan MA. Eksenel Spondiloartrit için JAK İnhibitörleri: Gelecek Neleri Bekliyor? Curr Rheumatol Temsilcisi 2021; 23:34.

89. Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling. Brain Research Reviews 2005;49(1):22-47.

90. Kennedy TE. Cellular mechanisms of netrin function: long-range and shortrange actions. Biochemistry and Cell Biology 2000;78(5):569-575.

91. Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. Genome Biology 2009;10(9):239.

92. Tang Z, Xu C, Zhang G, Chen H. [Protect role of Netrin-1 in inflammatory response]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2016 Aug;28(8):756-60. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095- 4352.2016.08.020. PMID: 27434573.

93. Han Y, Shao Y, Lin Z, Qu Y-L, Wang H, Zhou Y, ve ark. Netrin-1 simultaneously suppresses corneal inflammation and neovascularization. Investigative Ophthalmology & Visual science 2012;53(3):1285-1295.

94. Ranganathan PV, Jayakumar C, Mohamed R, Dong Z, Ramesh G. Netrin-1 regulates the inflammatory response of neutrophils and macrophages, and suppresses ischemic acute kidney injury by inhibiting COX-2-mediated PGE2 production. Kidney İnternational 2013;83(6):1087-1098.

95. Morote–Garcia JC, Rosenberger P, Nivillac NM, Coe IR, Eltzschig HK. Hypoxiainducible factor–dependent repression of equilibrative nucleoside transporter 2 attenuates mucosal inflammation during intestinal hypoxia. Gastroenterology, 2009; 136(2), 607-618.

96. Scharl M, Mwinyi J, Fischbeck A, Leucht K, Eloranta JJ, Arikkat J, Truninger K. Crohn's disease-associated polymorphism within the PTPN2 gene affects muramyldipeptide-induced cytokine secretion and autophagy. Inflammatory bowel diseases, 2012; 18(5), 900-912.

97. Wang W, Brian Reeves W, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney. American Journal of PhysiologyRenal Physiology, 2008; 294(4), F739-F747.
98. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, Chen M. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. Renal failure, 2014; 36(10), 1559-1563.
99. Ding Q, Liao SJ, Yu J. Axon guidance factor netrin-1 and its receptors regulate angiogenesis after cerebral ischemia. Neuroscience bulletin, 2014; 30(4), 683-691.
100. Chen Z, Chen Y, Zhou J, Li Y, Gong C, Wang X. Netrin-1 reduces lung ischemiareperfusion injury by increasing the proportion of regulatory T cells. Journal of International Medical Research, 2020; 48(6).
101. Daliang Z, Lifang Y, Hong F, Lingling Z, Lin W, Dapeng L, Weimin L. Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats. PloS one, 2019; 14(2). 57
102. Jiao X, Zhang D, Hong Q, Yan L, Han Q, Shao F, Zhu H. Netrin-1 works with UNC5B to regulate angiogenesis in diabetic kidney disease. Frontiers of medicine, 2020; 14(3), 293-304.
103. H. Jeong, J. Y. Yoon, E. J. Park, J. Hwang, H. Kim, J. K. Ahn, J. Lee, E. M. Koh, and H. S. Cha, “Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: A comparison with ankylosing spondylitis,” Int. J. Rheum. Dis., vol. 18, no. 6, pp. 661–668, 2015.
104. Mediero, A., Wilder, T., Ramkhelawon, B., Moore, K. J., & Cronstein, B. N. (2016). Netrin-1 and its receptor Unc5b are novel targets for the treatment of inflammatory arthritis. The FASEB Journal, 30(11), 3835-3844.
105. Mediero, A., Ramkhelawon, B., Wilder, T., Purdue, P. E., Goldring, S. R., Dewan, M. Z., ... & Cronstein, B. N. (2016). Netrin-1 is highly expressed and required in inflammatory infiltrates in wear particle-induced osteolysis. Annals of the rheumatic diseases, 75(9), 1706-1713.
106. Maruyama, K., Kawasaki, T., Hamaguchi, M., Hashimoto, M., Furu, M., Ito, H., ... & Akira, S. (2016). Bone-protective functions of netrin 1 protein. Journal of Biological Chemistry, 291(46), 23854-23868.
107. Paradisi, A., Maisse, C., Coissieux, MM, Gadot, N., Lépinasse, F., Delloye-Bourgeois, C., Delcros, JG, Svrcek, M., Neufert, C., Fléjou, JF, Scoazec , JY ve Mehlen, P. (2009). İnflamatuvar barsak hastalıklarında Netrin-1 up-regülasyonu

kolorektal kanserin ilerlemesi için gereklidir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi Bildirileri , 106 (40), 17146-17151.

108. Liu C, Ke X, Wang Y, Feng X, Li Q, Zhang Y, Zhu J, Li Q. The level of netrin-1 is decreased in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord. 2016 Jun 2;16(1):33. doi: 10.1186/s12902-016-0112-z. PMID: 27255377; PMCID: PMC4890509.

109. Yim J, Kim G, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Kim JH, Cho JW, Lee SG, Lee YH. Relationship Between Circulating Netrin-1 Concentration, Impaired Fasting Glucose, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Nov 23;9:691. doi: 10.3389/fendo.2018.00691. PMID: 30532735; PMCID: PMC6265472.

110. Nedeva I, Gateva A, Assyov Y, Karamfilova V, Velikova T, Kamenov Z. Relationship between circulating netrin-1 levels, obesity, prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. Arch Physiol Biochem. 2020 Jul 11:1-6. doi: 10.1080/13813455.2020.1780453. Epub ahead of print. PMID: 32654547.

111. Kızmaz M, Marakoğlu K, Kıyıcı A, Ay E. Plasma netrin-1 levels significantly increase in smokers. Clin Biochem. 2016 Jul;49(10-11):832-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.011. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944719.

112. Kaut IK, Abourazzak FE, Jamila E, Sènami FA, Diketa D, Taoufik H. Axial Spondyloarthritis and Cigarette Smoking. Open Rheumatol J. 2017 May 31;11:53-61. doi: 10.2174/1874312901711010053. PMID: 28659998; PMCID: PMC5470065.

113. Coissieux MM, Tomsic J, Castets M, Hampel H, Tuupanen S, Andrieu N, Comeras I, Drouet Y, Lasset C, Liyanarachchi S, Mazelin L, Puisieux A, Saurin JC, Scoazec JY, Wang Q, Aaltonen L, Tanner SM, de la Chapelle A, Bernet A, Mehlen P. Variants in the netrin-1 receptor UNC5C prevent apoptosis and increase risk of familial colorectal cancer. Gastroenterology. 2011 Dec;141(6):2039-46. doi: 10.1053/j.gastro.2011.08.041. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893118; PMCID: PMC3221775.

114. Fidan, K. (2016). Ülseratif kolitte netrin-1 düzeyinin hastalığın klinik aktivitesindeki önemi, TNF-α ve IL 6 ile ilişkisi.

115. Yıldırım, C (2013). Ankilozan spondilit hastalarında ASDAS-CRP ve ASQoL skalalarının korelasyonu