



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

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA
SERUM PROGRANULİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. İREM MERCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ DR PELİN OKTAYOĞLU**

DİYARBAKIR 2021



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

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA
SERUM PROGRANULİN DÜZEYLERİNİN
VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**DR. İREM MERCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pelin OKTAYOĞLU

DİYARBAKIR 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında fikirleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Pelin OKTAYOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanığı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan tüm değerli Hocalarım'a,

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Nuriye Mete'ye

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ANNEME, BABAMA, KARDEŞİME saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spondiloartrit	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyopatogenez.....	5
2.3.1. Genetik faktörler.....	6
2.3.2. Enfeksiyöz ajanlar	6
2.4. Tanı ve Sınıflandırma	7
2.5. Klinik Bulgular	8
2.5.1. Ankilozan Spondilit.....	8
2.5.2. Non-Radyografik Aksiyel spondiloartrit.....	8
2.5.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	9
2.5.4. Eklem dışı bulgular.....	12
2.5.5. Radyolojik bulgular	13
2.5.6. Fizik muayene bulguları	17
2.5.7. Laboratuvar bulguları	19
2.5.8. Prognoz.....	19
2.5.9. Değerlendirme ve izlem	19
2.6. Tedavi	20
2.6.1. Nonfarmakolojik tedavi.....	21

	<u>Sayfa No</u>
2.6.2. Medikal tedavi	21
2.6.2.1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar	21
2.6.2.2. Glukokortikoidler	22
2.6.2.3. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar	22
2.6.2.4. Anti-TNF (biyolojik ajanlar).....	23
2.6.2.5. Diğer biyolojik ajanlar	23
2.7. Progranulin	24
3. MATERİYEL VE METOD	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Klinik Veriler	27
3.2.1. Hastalık aktivitesi	27
3.3. Kan Örnekleri Ve Laboratuvar Verileri.....	27
3.4. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. KISITLILIKLAR.....	40
7. SONUÇLAR	41
8. KAYNAKLAR.....	42
9. EKLER.....	54
Ek-1. BASDAI Anket Formu	54
Ek-2. ASDAS-CRP Formu	55
Ek-3. BASMI Formu.....	56
Ek-4. BASFI Formu	57

KISALTMALAR LİSTESİ

AFR	: Akut Faz Reaktanı
AksiyalSpA	: Aksiyal Spondiloartrit
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DMARD	: Disease Modifying Antirheumatic Drug
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgA	: İmmünglobulin A
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NSAİD	: Non Steroidal Anti İnflammatory Drugs
PGRN	: Progranulin
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	: Spondiloartrit
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNFR	: Tumor Necrosis Factor Reseptor

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ASAS Aksiyal SpA sınıflandırma kriterleri.....	7
Tablo 2. Modifiye New York kriterleri,1984	8
Tablo 3. İnflamatuar bel ağrısı kriterleri	10
Tablo 4. Spondilartropatilerin Muskuloskeletal Manifestasyonları	12
Tablo 5. New York kriterlerine göre sakroileit evrelemesi.....	14
Tablo 6. Katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri	30
Tablo 7. Kadın ve Erkek Hastalarda Hastalarında Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	32
Tablo 8. HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda laboratuvar değerleri	33
Tablo 9. Progranülin düzeylerinin klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonu	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İki grupta ESH ve CRP düzeyleri.....	30
Şekil 2. Her iki grup progranülin düzeyleri (pg/ml)	31
Şekil 3. Aksiyal SpA hastalarında cinsiyete göre progranülin düzeyleri.....	33
Şekil 4. Hastalık aktivitesine göre ortalama serum progranülin düzeyleri	34
Şekil 5. Progranülinin ESH ve BKİ ile korelasyon grafikleri.....	35



AksiyalSpondiloartrit Hastalarında Serum Progranulin Düzeylerinin ve Hastalık Aktivitesiyle İlişkilerinin Araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı :Irem MERCAN

Danışmanı :Doç. Dr. Pelin OKTAYOĞLU

Anabilim Dalı :Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

ÖZET

AksiyalSpondiloartrit (AksSpA)etiyojisi bilinmeyen,daha çok genç erkekleri etkileyen,enflamatuvar bel ağrısı, aksiyal iskelet tutulumu, sakroileit varlığı, HLA-B27 ile ilişki ve genetik yatkınlık gibi ortak özellikleri olan kronik sistemikbir hastalık grubunu tanımlayan bir terimdir. Etyopatogenezin detömör nekroz faktör alfa (TNF- α) başta olmak üzere inflamatuvarsitokinler rol almaktadır. Progranulin (PGRN)'in ise TNF- α yolağı üzerinden etkili olan anti-inflamatuvar bir molekül olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda AksSpA'lı hastalarda serum PGRN düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, 18-65 yaş arası ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) sınıflandırma kriterlerine göre AksSpA tanısı almış polikliniğimize müracaat eden 45 hasta alındı. PeriferikSpA hastası olan, akut enfeksiyon bulgularına sahip olan, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabetes mellitus (DM) ve tiroiddisfonksiyonu hastalığı olanlar, malignensi öyküsü olanlar, AksSpA dışında eş zamanlı otoimmün veya otoinflamatuvar ikincil hastalık mevcudiyeti olan ve 7.5 mg/gün den fazla kortikosteroid tedavisi ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalar dışlandı. Sağlıklı kontrol grubu olarak gebelik veya laktasyon durumu olmayan, akut veya kronik enfeksiyonu olmayan, malignite ve romatizmal hastalığı bulunmayan 18-65 yaş arası 45 kişi alındı. AksSpA hastalarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumu belirlemek amacıyla BASDAİ, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP skorlandı. ESR, CRP düzeyleri not edildi. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her birinde serum PGRN seviyeleri elisa yöntemiyle ölçüldü.

ANAHTAR KELİMELER: AksiyalSpondiloartrit, progranülin, hastalık aktivitesi

Investigation of Serum Progranulin Levels and Their Relationship with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis

Student's Surname and Name : İrem MERCAN
Adviser of Thesis : Doç. Dr. Pelin OKTAYOĞLU
Department : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

ABSTRACT

Axial Spondyloarthritis are a group of chronic systemic diseases of unknown etiology, affecting mostly young men, with common features such as inflammatory low back pain, axial skeletal involvement, sacroiliitis, association with HLA-B27 and genetic predisposition. Inflammatory cytokines, mainly TNF- α , play a role in its etiopathogenesis. Progranulin (PGRN) is thought to be an anti-inflammatory molecule that acts through the TNF- α pathway. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum PGRN level and disease activity in patients with axial SpA.

45 patients between the ages of 18-65 who were diagnosed with axial SpA according to Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) classification criteria were included in our study. Patients with peripheral SpA, with signs of acute infection, inflammatory bowel disease, diabetes mellitus (DM) and thyroid dysfunction disease, history of malignancy, concomitant autoimmune or autoinflammatory secondary disease other than axial SpA, and corticosteroid treatment more than 7.5 mg / day and patients receiving biological agent therapy were excluded. 45 individuals between the ages of 18-65 who did not have pregnancy or lactation status, no acute or chronic infection, and no malignancy or rheumatic disease were included as the healthy control group. In addition, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP, ESR, CRP levels were recorded in the patient group to determine the severity of

axialSpA clinically. Serum PGRN levels were measured by ELISA method in each of the participants in the patient and control groups.

Progranulin levels of male patients were statistically significantly higher than female patients ($p=0.004$). There was no significant difference in serum progranulin levels between male and female participants in the control group ($p=0.712$). Although the mean serum progranulin levels were higher in axialSpA patients than in the control group, this elevation was not statistically significant ($p=0.275$). There was no significant difference in serum progranulin levels between individuals with active and inactive disease ($p=0.990$). When we look at the correlations of serum progranulin levels with ESR, CRP, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP and BMI in the axialSpA group, progranulin levels were negatively correlated with ESR ($r=-0.330$, $p=0.031$) and positively correlated with BMI ($r=0.343$, $p=0.024$). No correlation was found between serum progranulin levels and CRP, BASDAI, BASFI, BASMI and ASDAS-CRP.

The role of Progranulin in the Axial Spondyloarthritis needs to be clarified with more extensive and comprehensive studies.

KEYWORDS: Axial spondyloarthritis, progranulin, disease activity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyal Spondiloartritler enflamatuvar bel ağrısı, sakroileit, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, üveit gibi belirtilerle seyreden heterojen bir grup hastalıktır (1). Bu grubun majör hastalığı Ankilozanspondilittir (AS). AS sıklıkla genç erkekleri etkiler, erkeklerde kadınlara göre daha agresif seyreder. Genetik ve çevresel faktörler suçlansa da etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Başlıcasakroiliak eklemden ve omurgada inflamasyon yapar, periferik eklemlerde oligoartrit, entezit ve eklem dışı birçok tutulum yapabilir (2).

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit (Nr-AksSpA) ise direk radyografi ile sakroileit bulguları gösterilemediğinden AS Modifiye New York tanı kriterlerini karşılamayan ancak manyetik rezonans görüntülemesinde sakroiliitin gösterilebildiği SpA olgularını ifade eder. Bu hastaların bir kısmında ileride radyografik sakroiliit, yani klasik AS gelişmektedir (3).

AksSpA'lı hastalarda hastalık aktivitesi için takipte kullanılan ESR ve CRP gibi akut faz reaktanlarının (AFR) hastalık aktivitesini yansıtmada yetersiz olduğu düşünülmektedir. Hastalarının bir bölümünde alevlenme dönemlerinde bile ESR ve CRP normal sınırlarda gözlenmiştir (4). Bu da daha spesifik bir marker araştırılması ihtiyacını doğurmuştur.

PGRN nöron hücreleri, glia hücreleri, kondrositler, lökositler ve epitelial hücrelerden salgılanan bir büyüme faktörüdür. TNF- α reseptörlerinin endojenligandıdır. TNF- α reseptörlerine bağlanarak, TNF- α 'nın etkilerini antagonize eder ve anti-inflamatuvar etki gösterir. Yara iyileşmesi, tümör regenezis gibi durumlarda da görev alır (5).

Son zamanlarda özellikle enflamatuvar hastalıklarda, PGRN anti-enflamatuvar etkisi nedeni ile araştırılmaya başlanmıştır. Literatürde psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı, sjögren hastalığı, multipl skleroz, romatoidartrit, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus gibi hasta gruplarında PGRN ile ilgili çalışmalar mevcuttur fakat AksSpA hastalarında yapılmış hiç çalışma yoktur. PGRN'nin TNF- α reseptörlerine bağlanarak etki göstermesi, AksSpA hastalarında da TNF- α inhibitörlerinin güncel

tedavide kullanılması ve bu yolağın hastalık patogenezindeki önemi,PGRN'nin bu hastalarda hastalık seyrinde ilişkili bir marker olabileceğini bize düşündürdü.

Bu çalışmada AksSpA'lı hasta grubunda serum PGRN düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı, aynı zamanda AksSpA'lı hastalardaki hastalık aktivitesi ile PGRN düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartrit

2.1.1.Tanım

Spondilartritler (SpA) ortak klinik, radyolojik, labaratuvar ve genetik özelliklere sahip olan romatizmal hastalık grubudur. Karakteristik olarak inflamatuvar bel ağrısı, sakroileit, daha çok alt ekstremitayı tutan oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriazis ortak klinik özellikleridir(6).AS, reaktif artrit (ReA), psöriatkartrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit (enteropatikartrit; IBA), juvenilidiyopatikartrit ve undiferansiyespondiloartritler (uSpA)SpA grubunda bulunan hastalıklardır (7).Baskın klinik tabloya göreSpA'laraksiyal (sakroiliak eklem, omurga tutulumu) ve periferik(periferikartrit, entesit ve daktilit) hastalık olmak üzere iki gruba ayrılırlar (8).

AS AksSpA' lerin en sık görülen, prototipik hastalığıdır.Etyolojisinde birçok faktör suçlansa da hala net olarak bilinmemektedir (9). Hastalık genellikle 20' li yaşlarda başlar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve daha fazla yapısal hasarla ilerler. AS' nin en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterde bel ağrısıdır. Başlıca sakroiliak ekleminde inflamasyonyapması,omurgadainflamasyon ve yeni kıkırdak kemik oluşumu temel histopatolojik özelliğidir(10).

Hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasıyla tanı konulması arasında yaklaşık olarak 8-10 yıl gecikme söz konusudur. Bu gecikmenin altında hastalığın sinsi başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki güçlükler ve radyolojik bulguların direk grafide görünebilir hale gelmesi için uzun bir sürenin geçmesi gerekliliği sayılabilir. Hastalara erken tanı koyarak daha erken ve etkin tedavi başlanması amacıyla çalışmalar sürmektedir(11).

2.1.2.Tarihçe

AksSpA'lerin prototipi olan AS, Yunanca eğilmiş, köprüleşmiş anlamına gelen “ankylos” ve omurlardaki inflamasyon anlamına gelen “spondilit” kelimelerinden oluşmaktadır. (12).Romatoidartrit (RA) ile ortak periferiksinovit bulguları olması nedeniyle RA varyantı olarak kabul edilmiş ve uzun bir süre “RomatoidSpondilit” olarak adlandırılmıştır. 1963 yılında hastalığın adlandırılmasıgünümüzde bilindiği şekliyle “AnkilozanSpondilit” olarak Amerika Romatizma Birliği tarafından değiştirilmiştir(13).1974 yılında ise ilk kezMoll ve ark. tarafındanortak radyolojik ve klinik özellikle sahip hastalık grubundan bahsedilerek“seronegatifspandiloartrit” terimi kullanılmıştır(14).

2.2. Epidemiyoloji

AS genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır,hastaların %80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce ortaya çıkar, yaklaşık %5'indeise belirtiler 45 yaşından sonra görülebilir(15).AS erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülürken, AksSpA'lı hastalardafarklı olarak cinsiyet dağılımı benzer oranlardadır. AksSpA ekspresyonunda da cinsiyetler arasında farklılıklar gözlenir (11). Erkeklerde radyolojik değişiklikler daha şiddetlidir, bambu omurga dahil daha fazla yapısal değişiklik görülür. Kadınlarda ise periferik tutulum daha sık görülmektedir. Kadınlarda hastalığın ilerleyişi daha yavaştır bu da geç tanı almalarına sebep olabilir(16,17).

AksSpA' nınprevalansıHLA B27 prevalansıile kabaca paralellik gösterir.HLA-B27 sıklığı arttıkça AksSpAprevalansında buna paralel olarak artış gözlenmektedir (18).HLA-B27 sıklığı kuzey ülkelerinde daha yüksektir ve Haida yerlilerinde HLA-B27 prevalansı %50 ve AS prevalansı yaklaşık %6'dır, AS'nin görülme sıklığı dünya genelinde bölgesel değişiklik gösterse de prevalansı genel olarak %0.1 ile %1.4 arasındadır. Japonya'da (%1) ve Arap toplumlarında (%2-5) ise HLA-B27 nadir görülmektedir (19).Ülkemizde yapılan bir çalışmada ASAS kriterlerine göre AksSpAprevalansı %0,46 olarak raporlanmaktadır(20).

2.3. Etyopatogenez

SpA'nin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol oynadığı düşünülmektedir(21). Patolojide inflamasyon, erozyon ve yeni kemik oluşumu olarak üç temel aşama mevcuttur. Sinovit, pannus oluşumu, mikroid kemik iliği, kıkırdak yıkımı, entezit, intraartiküler fibrozis ve ankiloz AS'de görülebilen değişikliklerdir(22).

AS sıklıkla sakroiliak eklemden başlayarak torako-lumbal ve servikal vertebralara ilerler. İnflamasyon, kıkırdak erozyonu ve skleroz sonucu eklem aralığındaki yapılarda kemikleşme görülür. Omurgada anulus fibrosus liflerinin dış kısmında görülen kemikleşme sonucu ilerlemiş hastalıkta aksiyal iskeletin ve periferik eklemlerin tam füzyonu görülebilir. Bu görünümdeki omurga “bambu kamışı” olarak adlandırılır(23,24).

AksSpA'da inflamasyonun en sık görüldüğü yerler; sakroiliak eklemler, intervertebral diske komşu vertebra gövdeleri, entez bölgeleri, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal sistem ve gözdür. Erken evre sakroiliit, sinovit ve mikroid görünümlü kemik iliği görülürken daha sonraları pannus ve granülasyon dokusu oluşur. Sakroiliak eklemden alınan biyopsilerde TNF- α ve TGF- β ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (25,26).

Son yıllarda AksSpA hastalık oluşumundan sorumlu immün yanıtta iki temel yolağın yer aldığı görüşü öne çıkmaktadır. Bunlar; TNF- α aksı ve IL-23/IL-17 aksıdır. Miyeloid hücrelerde katlanmamış protein yanıtının aktive olması ile IL-23 üretimi uyarılmaktadır. IL-23 stimülasyonu ile T helper (Th)-17 hücrelerinden IL-17 salgılanmaktadır(27). IL-17 ve TNF- α yolları arasındaki bağlantı net olarak bilinmemektedir. Bir hayvan modelinde IL-23'ün aşırı ekspresyonu entezit oluşumunu indüklemiştir. Bu nedenle IL-23'ün insanlarda da entezit gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (28). IL-23'ün osteoartritli hastalara göre AS'li hastaların omurgasındaki subkondral kemik iliğinde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (29).

2.3.1. Genetik faktörler

Spondiloartritler için majör genetik faktör, class I MHC molekülü olan HLA-B27'dir. Günümüzde 70'den fazla alleli tanımlanmış olan HLA-B27'nin B*2705, B*2702 ve B*2704 alt tipleri hastalık gelişimi ile ilişkili bulunmuş, B*2706 ve B*2709 alt tiplerinin ise oldukça düşük bir riske sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki AS' de daha belirgindir. Genetik etkinin yaklaşık üçte birinden HLA-B27 sorumludur(30).

AS ile HLA-B27 arasındaki kuvvetli ilişki 1973 yılından beri bilinmektedir. Farklı etnik gruplarda değişmekle birlikte AS hastalarının %90'ından fazlasının HLA- B27 taşıdığı bilinmektedir. Ülkemizdeki AS'li hastaların yaklaşık olarak %70'inin HLA-B27 pozitif olduğu bildirilmiştir(31). Bununla birlikte HLA-B27'nin pozitif olduğu kişilerin çoğu sağlıklıdır ve AS gelişme riski % 1.3 gibi düşük bir değerdir. Bu da hastalık gelişimindeki diğer genetik ve çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir (15).

AksSpAAS'ye kıyasla daha az oranda HLA-B27 pozitifliği gösterir. AS'de %82-%90 arasında değişen bu oran AksSpA'da %58-%75 arasında saptanmıştır (32).

ReA olgularının %70-80'inde HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif olgularda sakroileit ve spondilit daha fazla görülür (33).

2.3.2. Enfeksiyöz ajanlar

İntestinal disbiyozisin SpA oluşumunda konakçının genetiği ile birlikte etkili olduğu gösterilmiştir. SpA alt gruplarında intestinal florada bulunan bakterilerin sağlıklı kişilere göre değişen oranlarda bulunması, HLA-B27 taşıyıcısı ratlarda steril ortamda AS gelişmemesi, ortama kommensal bakteriler eklendiğinde ise AS benzeri klinik tablonun gelişmesi bu görüşü desteklemektedir(34).

ReA etyolojisinde en sık tetikleyici mikroorganizmalar ürogenital enfeksiyonlar için Chlamydia, gastrointestinal enfeksiyonlar için ise Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter gibi gram negatif bakterilerdir (33). AS' de

reaktif artritte olduğu gibi hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Bağırsak florasında kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak aminoasit dizisine sahip KlebsiellaPneumonia şüpheli görülmüş fakat netlik kazanmamıştır (35).

2.4. Tanı ve Sınıflandırma

Radyografik değişiklikler SpA’lardayapısal hasarı gösterir ve görünür hale gelmesi için belirli bir süre geçmesi gerekir. AS hastalarında sakroiliakgrafiler çoğu hastada erken dönemde normal olabilir ve yıllarca normal kalabilir. MRG ile inflamasyon radyografik sakroiliit gelişmeden yıllar önce saptanabilmektedir (36).

Direkt grafilerdesakroiliiti olmayan fakat MRG ile sakroileitin gösterilebildiği hastalar ‘preradyografik’ ya da ‘non-radyografik’ AksSpA olarak adlandırılır. Bu hastalarda zaman içinde radyografik sakroiliit gelişmektedir. Mevcut kriterlerin yetersiz kalması üzerine ASAS tarafından Nr-AksSpA’nın da dahil olduğu aksiyalSpA ve periferelSpA için yeni kriterler geliştirilmiştir. ASAS AksSpA kriterlerine göre AksSpA; AS ve Nr-AksSpA hastalarını kapsamaktadır. (Tablo 1) (37).

Tablo 1. ASAS AksiyalSpA sınıflandırma kriterleri (2009)

<45 yaş, ≥ 3 ay süren kronik bel ağrısı	
Görüntülemelerde sakroileit +	HLAB27 +
≥ 1 SPA özelliği	≥ 2 SPA özelliği
SPA özellikleri -Enflamatuar bel ağrısı -Artrit -Entezit (topuk) -Üveit -Daktilit -Psöriazis -Crohn/Kolit -NSAID’e iyi yanıt -SpA aile öyküsü -HLA-B27 -CRP yüksekliği	
Görüntülemelerde sakroileit -MRG ‘de SPA ile ilişkili sakroileiti gösteren aktif enflamasyon -Modifiye NY Kriterlerine göre kesin sakroileit	

AS tanısında günümüzde Modifiye New York kriterleri kullanılır. Kesin AS tanısı için radyolojik kriterler olmalı ve klinik kriterlerden en az biri pozitif olmalıdır. Kriterlerin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir (8).Modifiye New York kriterleri duyarlı olmasına rağmen radyolojik sakroiliit kriteri gerekliliğinden dolayı radyografik bulguların henüz oluşmadığı hafif veya erken formları tanımada yeterli bulunmamaktadır,hastalarda tanı konulmasında gecikmeye ve erken evre hastalarda tanının atlanmasına neden olmaktadır (Tablo 2)(38).

Tablo 2.Modifiye New York kriterleri,1984

KLİNİK KRİTERLER
-3 aydan daha fazla süredir egzersizle düzelen ancak istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik -Lomber omurganın hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planda kısıtlanması -Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda daralma
RADYOLOJİK KRİTERLER
-Sakroileit evre ≥ 2 çift bilateral veya evre 3-4 unilateral
Kesin AS: Bir Radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

2.5. Klinik Bulgular

2.5.1. AnkilozanSpondilit

AnkilozanSpondilit (AS); etiyolojisi bilinmeyen, en sık sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ayrıca diğer eklemleri, entezis bölgelerini etkileyebilen ve eklem dışı tutulum da yapabilen otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin klinik belirtileri genellikle geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (2).

2.5.2.Non-Radyografik Aksiyelspondiloartrit

ASAS AksSpA kriterlerinin getirdiği en önemli noktalardan bir tanesi Nr-AksSpA kavramının geliştirilmesi olmuştur (38). Nr-AksSpA, SpA semptom ve bulguları olmasına karşın radyografik sakroiliit gelişmediği için Modifiye New York kriterlerini karşılamayan, ancak MRG ile kemik iliği ödemi(aktif sakroileit)

saptanabilen preradyografik evredeki SpAhastalarını ifade eder. Bu tanım ile ileride AS gelişebilecek hastaların erken tespit edilmesi hedeflenmektedir(3).

Nr-AksSpAhastalarıAS'ye klinik olarak çok benzese de, bazı farklılıklara sahiptir. AS'yegöre kadın prevalansı daha yüksek ve serum CRP düzeyleri daha düşüktür. Tedavi gereksinimlerinin benzer olmasına karşın anti-TNF yanıtının AS grubuna göre daha zayıf olduğu gösterilse de aktif olgularda tedavi yanıtı benzerdir. CRP yüksekliği ve MRG ile şiddetli aktif inflamasyon olan olgularda, ileride klasik AS'a dönüşme olasılığı daha yüksektir. (3) Almanya' da yapılan bir çalışmada iki yıl sonunda Nr-AksSpA tanısı ile izlenen 95 hastanın %11.6' sı iki yıl sonunda AS ye progrese olmuştur ve yüksek CRP düzeyi AS' ye ilerlemede en güçlü belirleyici olarak saptanmıştır (39).

AS ve Nr-AksSpA arasındaki ilişki için üç ayrı görüş vardır. İlkinde; Nr-AksSpA' nın AS nin daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. Buna kanıt olarak da AFR'nınNr-AksSpA hastalarında daha düşük bulunması gösterilmiştir. İkincisinde; Nr-AksSpA' nın AS' ninöncü formu olduğu öne sürülmüş, bu teoriye kanıt olarak da Nr-AksSpAhastalarının zamanla AS' ye dönüşebilmeleri ve daha kısa hastalık süresine sahip olmaları gösterilmiştir. Üçüncüsünde ise; Nr-AksSpA ve AS' nin farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüş. Buna dayanak olarak da her iki grupta cinsiyet dominansının farklı bulunmasıgösterilmiştir (40)

2.5.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SpA'ların en önemli ortak klinik özelliklerisakroiliit ve spondilitşeklinde görülen aksiyel iskelet tutulumudur. Hastalar bu nedenle çoğunlukla bel veya kalça ağrısı ile kliniğe başvururlar(41).Bel ağrısı genelde 40 yaşındanönce başlar,inflamatuar tiptedir, sinsi başlangıç gösterir. Genellikle lokalize edilemeyen, derinden hissedilen künt karakterde bir ağrıdır. Gecenin ikinci yarısında şiddetinin artması, sabah tutukluğunun 30 dakikadan uzun sürmesi, egzersizleagrının şiddetinin azalması ve NSAİD'lere iyi yanıt göstermesi tipik özellikleridir(42).Kronik bel ağrısı

olan hastalarda SpA görülme olasılığı %5 iken, inflamatuvar bel ağrısı olanlarda bu oranartarak %14'e çıkar(43).

SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen inflamatuvar bel ağrısının mekanik bel ağrısından ayrımı önem kazanmıştır, inflamatuvar bel ağrısı için günümüzde üç kriter seti (Calin kriterleri, Berlin kriterleri, ASAS kriterleri) mevcuttur(44,45).

Tablo 3.İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri

Calin İBA Kriterleri	Berlin İBA Kriterleri	ASAS İBA Kriterleri
-Sinsi başlangıç -Başlama yaşı<40 -3 aydan uzun süren bel ağrısı -Sabah tutukluğu(30 dk en az) -Egzersizle iyileşme	-Sabah tutukluğu ≥ 30 dk -Bel ağrısının egzersiz ile düzelmesi, istirahat ile düzelmemesi -Gece uyandıran ağrı(gecenin 2. Yarısında) -Yer değiştiren kalça ağrısı	-Sinsi başlangıç -Gece ağrısı(kalkmakla ağrıda iyileşme) -Başlama yaşı ≤ 40 -Egzersiz ile düzelme -İstirahat ile düzelme
5 kriterden 4'ü	4 kriterden 2'si	5 kriterden 4'ü

ASAS inflamatuvar bel ağrısı kriterleri;40 yaş altında başlangıçsinsi başlangıç, egzersiz ile düzelme, istirahat ile düzelme, gece ağrısı (yataktan kalkma ile düzelen) olmak üzere5 kriterden 4'ü mevcutsa pozitif kabul edilir. ASAS kriterlerinin sensitivitesi %77, spesifitesi%91.7'dir (45).

Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski PsA'lıolguların %67'sinde gözlenir(46).AksSpAsakroileitiAS'ye göre daha hafif seyreder (47).

Tendon, fasya, ligaman veya eklem kapsülünün kemiğe yapışığı yerdeki inflamasyonentezit demektir. PeriferikentezitSpA'ların önemli bir klinik özelliğidir, tüm SpA formlarında görülebilmektedir.Klinikte en sık aşiltendiniti ve plantarfasiit şeklinde görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğundan şikayet ederler. Uzun süre hastalığın tek bulgusu olabilir.Periferikentezit ağrılı seyreder. Ağrı istirahat ile azalır, palpasyon ile artar. Aşiltendonu ve patellartendon gibi yüzeyselentez bölgeleri tutulduğunda belirgin yumuşak doku şişliği gözlenebilir (48).

Manubriosternal ve kostokondral eklemler, humerusuntüberositasmajoru, iç ve disepikondil, kristailiaka, spinailiakaanteriorssüperior, femuruntrokantermajorü ile medial ve lateralkondilleri, aşiltendonununinsersiosu, kalkaneusunplantarfasyası, vertebralarınspinöz çıkıntıları, tuberositasiskium, spinailiakaposteriorsüperiorentezitin sık görüldüğü yerlerdir (49).

Daktilit (sosis parmak), SpA için spesifik olmasa da çok karakteristiktir. AS' de nadir görülmesine rağmen ReA, PsA' de daha sık görülür. Sinovitten farklı olarak inflamasyon eklemlerle sınırlı değildir, bütün parmağıilgilendirir; sinovit, tenosinovitentezit ve yumuşak doku şişliğininkombinasyonudur. Parmak tamamen fleksiyona getirilemez (50).

AksSpA hastalarında artrit alt ekstremite büyük eklemlerini asimetrik ve oligoartiküler olarak tutma eğilimindedir. AS'deperiferikartritin erken evrelerde ortaya çıkması ilerleyici hastalık için bir göstergedir.Omuz ve kalça eklemleri AS' de aksiyal iskelet dışında en sık tutulan eklemlerdir(51).AS hastalarının yaklaşık 1/3' ünde kalça tutulumu görülür ve kötüprognozla ilişkilidir.Juvenil başlangıçlı olgularda kalça tutulumu daha sık görülür ve kalça artroplasti gereksinimi erişkin çağda başlayanlara göre daha sıktır(52).

Osteoporoz AS'li hastalarda sık görülür ve hastalığın erken döneminde gelişmektedir. Sistemik osteoporoz ile yeni kemik oluşumu eş zamanlı gözlenir. Omurgadaki rijidite artışı sebebiyle AS'li hastalarda minimal bir travmayla bile kırık gelişebilir. Şiddeti ya da karakteri değişen boyun bel ağrısı ile başvuran AS'li hastalarda vertebralfraktür akla gelmelidir(53).

Tablo 4.SpondilartropatilerinMuskuloskeletalManifestasyonları (48)

	AS	ReA	PsA	IBH/SpA
Prevelans	%0.8	%0.1	%0.2-0.4	IBH'nın %20
Başlangıç Yaşı	Genç yetişkin	Genç yetişkin	35-45 Y	Her yaş
E/K oranı	4:3	5:1	1:1	1:1
HLAB27	%90-95	%80	%40	%30
Sakroileit	+++	+	++	++
	%100	%40-60	%40	%20
Periferalartrit	Simetrik	Asimetrik	Asimetrik	Simetrik
	Arasına	Sık	Sık	Sık
	Asimetrik	Asimetrik	Asimetrik	Asimetrik
Entezit	Alt ekstremit	Alt ekstremit	Tüm eklemler	Alt ekstremit
	Sık	Çok sık	Çok sık	Nadir
+nadir; ++ sık; +++ çok sık ASankilozanspondilit; Reareaktif artrit;IBH/SpAinflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili spondiloartrit; PsApsöriatkartrit				

2.5.4.Eklem dışı bulgular

AksSpA hastalarında en sık görülen eklem dışı bulgu akut anteriorüveittir,hastaların %20-30' unda görülür. HLA-B27 pozitif hastalarda daha sık görülür. Yapışıklıklara yol açabildiğinden erken tanı konularak tedavi edilmesi önemlidir. Genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobive gözde sulanma görülür. Ataklar genellikle tedaviyle kısa sürede kontrol altına alınır ama hastaların yaklaşık 1/3' ünde tekrar eden ataklar görülür. Başlangıçta unilateral tutulum olmakla birlikte relapslar ardından bilateral tutulum görülebilir. En önemli komplikasyonu sineşidir. Psöriyatkartrit veya enteropatikartritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, posteriorkompartmanı tutma ve bilateral olma eğilimindedir(54).

Göz tutulumu ile artiküler tutulum şiddeti arasında korelasyon yoktur. Üveit gelişimi uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. Üveit atakları genellikle birkaç haftada, sekelsiz iyileşebilir fakat geç veya yetersiz tedavi sonucunda anterior veya posteriorsineşi, katarakt, glokom gibi sekeller oluşabilir(55).

ReA'li hastalarda en sık göz tutulumu steril akıntılı konjunktivittir. Çoğu kez kendiliğinden iyileşirken kornealülserasyonlara kadar ilerleyebilir. Konjunktivit ile üveit klinik olarak çok benzeyebileceğinden deneyimli bir göz uzmanı tarafından ayrıntılı muayene edilmelidir(56).

Asendanaortit, aort yetmezliği, kardiyak ileti defektleri, kardiyomegali ve perikarditAS'de görülebilen kardiyovasküler tutulumlardır. Daha çok hastalığın geç döneminde görülür(57).Kardiyovasküler tutulumu HLA-B27(+) hastalarda daha sık rastlanır(58).

AS hastalarının %1.3-30'unda pulmonerapikalfibrozis görülür, uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlılığa bağlı restriktif tip akciğer hastalığı görülebilmektedir(59).

SpA'lı hastalarda %60'a varan oranda asemptomatikinflamatuvarbağırsak hastalığı varlığı tespit edilmiştir. Kronik bağırsak inflamasyonu olan SpA'lıhastaların %6 kadarında takiplerde Crohn hastalığı gelişmiştir(60).Bağırsak tutulumu genellikle asemptomatik seyreder.AS hastalarının çoğunda asemptomatikileal ve kolonikmukozalülserasyonlarendoskopide saptanabilir. Hastaların yaklaşık yarısında mukozalülserasyonlar görülür (61).Kolonoskopiyle görülen lezyonlar nadiren ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür (62).

AS'de analjezik nefropatisi dışında nadir görülen renal hastalıklar; IgAnefropatisi ve amiloidozdur.IgAnefropatisihematüri ve protenüri olan hastalarda düşünölmelidir. Amiloidoz ise uzun süreli aktif hastalığı olanlarda gelişir, nefrotik sendrom kliniğıyle seyreder ve son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir (63).

2.5.5. Radyolojik bulgular

AksSpA'nın tanısı ve takibinde en sık kullanılan görüntöleme yöntemleri konvansiyonel radyografi ve MRG'dir. Kemik sintigrafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi de kullanılabilen diğer görüntöleme yöntemleridir.Klinik uygulamada standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir. Sakroiliak eklemdede inflamasyon, sakroiliit ileindexsmofit ve ankiloza sebep olan vertebralarda yeni kemik oluşumu AS'nin tipik bulgularıdır. Hastalığın erken döneminde konvansiyonel radyografi duyarlılığı düşüktür (64).

Konvansiyonel radyografi:

Direk grafiler kolay ulaşılabilir olsa da en önemli dezavantajı, yumuşak doku kontrastı oluşturmadağından inflamasyon gibi yumuşak doku patolojilerini tespit edememesi ve geç dönemde bulgu vermesidir. Direk grafilerle kemiğin yapısal anormallikleri (erozyon, ankiloz) gösterilebilir, osteopeni ve osteoporoz gibi değişiklikler de saptanabilir. Sakroiliak eklemde iliak kanadında kıkırdak daha ince olduğundan, AS'li hastalardaki en erken radyografik bulgu iliak kanatta subkondral kemikte oluşan düzensizlikler, erozyon ve sklerozdur. Erozyonlar ilerledikçe, eklem aralığında genişleme olarak görülür daha sonra fibroz doku ve kemik ankilozu meydana gelerek eklem aralığında kapanma meydana gelir (65).

Sadece kronik dönem kemik değişiklikleri gösterebilmesi ve evrelemede yorumlayıcı kişiye göre farklılıklar olması direkt radyografların AksSpA hastalarında tanısız alanda kullanımı sınırlandırmaktadır fakat yine de kronik değişikliklerin tespiti için ve oturmuş hastalığı olanlarda tercih edilen bir yöntemdir(66).

Tablo 5.New York kriterlerine göre sakroileitevrelemesi

Evre 0: Normal
Evre 1: Şüpheli
Evre 2: Minimal değişiklik- eklem aralığında değişiklik olmaksızın lokalize erozyon ya da skleroz alanları
Evre 3: Belirgin değişiklik-eklem aralığında daralma/genişleme, belirgin erozyon alanları veya parsiyel ankiloz
Evre 4: Total ankiloz

Bilgisayarlı tomografi:

Sakroiliak eklemden yapısal kemik değişikliklerini (erozyon, skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu) saptamada oldukça etkili bir görüntüleme yöntemidir. BT eklemlerdeki yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG' den daha üstün olmasına rağmen, eklem kıkırdağını, ödemi ve enflamasyonu değerlendirmede yetersiz kalır (67).

BT sakroiliit tanısında konvansiyonel radyograflardan daha duyarlıdır. Buna rağmen BT konvansiyonel radyograflara göre daha fazla radyasyon riski taşıdığı,

maliyetin yüksek olduğu ve çekimi daha zor olduğu için sakroiliit tanısı koyarken ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi değildir(68,69).

Manyetik rezonans görüntüleme:

MRG akut ve kronik sakroiliak değişiklikleri aynı anda gösterebilen tek görüntüleme yöntemidir. Sakroiliit tanısı koymada konvansiyonel radyografilere, kemik sintigrafisine ve BT' ye göre MRG'nin üstünlüğü kanıtlanmıştır. Kemik iliği ve yumuşak dokuda inflamasyonu saptamak için elimizdeki en duyarlı yöntemdir. Kontrast madde kullanmadan elde edilen görüntülerin sakroiliak eklem patolojisini başarılı şekilde ortaya koyabildiği gösterilmiştir(70). Direk grafi tanı koymak için yeterliyse ileri bir görüntüleme istenmesi önerilmemektedir. Sakroiliak değişiklikler belirgin değilse ve AS'den şüpheleniliyorsa ileri basamak görüntüleme yöntemi MRG' dir(71).

Kronik dönem yapısal lezyonları göstermede yağ baskılı T1 ağırlıklı sekanslar daha duyarlıdır. AS hastalarında spinal tutulum % 70'lere varan orandadır. Tek başına omurgada patoloji görülme oranı ise; yaklaşık %25 dir(72). Suya duyarlı olan sekanslarda (T2 yağ baskılı veya STIR) enflamatuar lezyonlar daha iyi seçilirken, anatomik yapılar T1 sekanslarda daha iyi seçilebilmektedir. Aktif enflamatuar lezyonlar olarak tanımlanan değişikliklerin en önemlisi kemik iliği ödemi veya osteittir. Bunlar aktif sakroiliit tanısı için oldukça önemlidir(73).

AS hastalarının çoğunda hastalık süresi uzadıkça omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler gözlenir. AS ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), osteodestruktif (erozyonlar) ve hiperproliferatif (entezopati, vertebralardakareleşme, disk kalsifikasyonu, sindesmofitler, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) değişiklikler olarak sınıflanabilir. Ankiloz, anterior ve posterior ligamanların inflamasyonu sonucu oluşur. Erken dönemde vertebrakorpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyon görülür ve bu köşelerin parlak görünmesine Romanus belirtisi denir. Yeni kemik oluşumu ile bu erozyonlar kapatılır. Böylece korpusta 'kare vertebra' denilen görünüm oluşur. Sindesmofitler anulus fibrozusun çeper kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Köprü oluşturacak şekilde vertebrakorpusları zamanla birinden diğerine uzanım gösterir.

Anulus erozyon sonucuvertebra köşelerinden ayrılır ve erozyon yerinde sindesmofit gelişir. Bunların vertebrakorpuslarınınlateralden yaygın biçimde tutması ve kıvrımlı bir görünüm alması sonucu 'bambu kamışı' görünümü ortaya çıkar. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erozyon oluşumu iken daha sonra eklem açıklığı tamamen kapanarak ankiloz gelişir (74,75).

Omurgada spondilit, spondilodiskit, faset, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerin artriti omurgada görülebilen diğer lezyonlardır. Entezit de yaygındır ve supraspinöz ve interspinözligamentleri etkileyebilmektedir(65).

Pozitif MRG için lezyon tek kesitte en az iki farklı noktada veya tek noktada en az ardışık iki kesitte görülmelidir. Hasta değerlendirilirken klinik durum ve görüntüleme birlikte değerlendirilmelidir. SpA dışı kronik bel ağrısı olan veya asemptomatik hastalarda %10 oranında SakroiliakMRG’de kemik iliği ödemi saptanabildiği unutulmamalıdır (76).

Ultrasonografi:

Ultrasonografi SpA olgularının tanısında ve takibinde son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Ultrasonografi ve powerdoppler ultrasonografi erken yumuşak doku enflamasyon bulgularını göstermede çok başarılıdır. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, radyasyon içermemesi önemli avantajlarıdır. Periferik eklem tutulumu ve entezitin değerlendirilmesinde daha çok kullanılmaktadır(77). Dezavantajı ise ultrason dalgaları kemiğe penetrasyon göstermediğinden kemik iliği ödemi değerlendirilemez(78).

Sintigrafi:

Sintigrafi inflamasyon ile dolaylı ve sınırlı olarak ilişkilidir. Akut sakroiliiti saptamada sintigrafinin duyarlılığı yaklaşık %50-55 ve özgüllüğü %80 civarındadır. Sintigrafide radyasyon maruziyetinin olması önemli dezavantajıdır. Eğer MRG için kontrendikasyon yoksa akut sakroiliit tanısında sintigrafinin rolü yoktur. MRG mevcut değilse çok sınırlı bir rolü vardır (79).

2.5.6. Fizik muayene bulguları

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok kullanılan testler sakroiliak kompresyon, FABERE ve Gaenslen testidir. Sakroiliak eklem duyarlılığını saptamak için hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken kristailiakaanterior superiorler üzerine, aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır veya hasta yan yatarken iliak kemik üzerine basınç uygulanır. Hasta yüzükoyun yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında ağrı duyabilir. Sırtüstü yatarken bir kalça sabitleştirilip karşı koksofemoral eklem fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyon (FABERE) yapmaya zorlanırken sakroiliak eklem bölgesinde ağrı duyabilir. Muayene masasının ayak ucuna gluteal bölgeler gelecek şekilde sırtüstü yatan hastanın bir kalçası hiperfleksiyonda, diğeri ise hiperekstansiyonda olursa yine sakroiliak eklemde ağrı ortaya çıkabilir. Muayene masasının yan kenarına yakın yatan hastaya aynı taraf bacağı aşağı doğru uzatması söylenip bacak ekstansiyona zorlandığı zaman o taraf sakroiliak eklemde ağrı ortaya çıkabilir (Gaenslen testi) (80).

Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde limitasyon saptanır. Bel fleksiyonunu değerlendirmesinde parmak ucu yer mesafesi ile değerlendirilir, ancak kalça hareketi ile kompanze edilebilir. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik olarak önemlidir. Servikal tutulumda ekstansiyon kısıtlanır ve genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Görüş alanı daralması rotasyonun tutulması ile olur. Göğüs genişlemesi ise kostosternal ve kostovertebral eklem tutulumu ve torakalvertebra tutulumu için ölçülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleoler mesafe ölçülür(81).

Lomber intervertebral eklemlerin hareket kısıtlılığının saptamak amacıyla Modifiye Schober testi kullanılır. Modifiye Schober testinde ise Venüs gamzelerinin (her iki spinailiaka posterior superioru birleştiren çizgi hizası) 5 cm altı ve 10 cm üstü işaretlenir. Hastanın dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir, işaretlenen bu mesafede oluşan fark ölçülür. Modifiye Schober testinde 5 cm'den az artış saptanması spinal mobilitede azalma olduğunu gösterir (82).

Spinal lateral fleksiyonun değerlendirilmesinde dizler ekstansiyondayken hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır. Elin orta parmak

hizası işaretlenir. Hasta yapabildiği kadar lateral fleksiyon yapar ve orta parmak hizası tekrar işaretlenir. İki ölçüm arasındaki fark kaydedilir. Sağ ve sol lateral spinal fleksiyon için elde edilen sonuçların aritmetik ortalaması sonucu verir(83).

Servikal omurga tutulumu çene sternum mesafesi, hasta duvara yaslandığında ölçülen oksiput duvar ve tragus duvar mesafeleri, hasta dik pozisyonda otururken gonyometre ile ölçülen servikal rotasyon ölçümleri ile değerlendirilir (83).

Göğüs ekspansiyonunda azalma önemli bulgulardandır. Göğüs çevresi, hasta ayakta ve ellerini başının arkasında birleştirmiş pozisyonda iken, dördüncü interkostalaralardan veya kadınlarda meme altı hizasından ölçülür. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında derin ekspiryum ve derin inspiryum arasındaki fark ölçülür. Bu ölçümün 5 cm'nin altında olması patolojiktir (83).

İntermalleolar mesafe ölçümü; hasta dizler ekstansiyonda ve ayak başparmakları yukarı bakacak şekilde supin pozisyonda yatar, bacaklarını olabildiğince açar veya hastadan ayakta iken bacaklarını açabildiği kadar açarak, medial malleoller arası mesafe ölçülür (83).

ASAS spinal mobilite ölçümlerinde takip parametresi olarak BASMI'yi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrolojik İndeks) önermiştir. BASMI; servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lateral spinal fleksiyon, intermalleolar mesafe ölçüm değerleri ve modifiy Schöber testinden oluşmaktadır (84).

Entesitlerin muayenesi için kostokondral ve manubriosternal birleşim, iski alt tuberosita, büyük trokanter, spinöz prosesler, iliak krista, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir(85).

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genelde düşük omuz, artmış kifoz ve azalmış lordoz görülür. Ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyon postüründedir. Diyafragmatik solunum sebebiyle oluşan futbol topu karın görülür(86).

2.5.7. Laboratuvarbulguları

Genellikle tam kan sayımı ve biyokimya testlerinde anormallik saptanmaz. Hastaların %75'inde ESH ve CRP yüksek olabilir ama hastalık aktivasyonu ile tam olarak korele değildir. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz yanıtlarının normal olması aktif hastalığı ekarte ettirmez. Periferikartriti ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgularda akut faz yanıtları sadece aksiyal tutulumu olan olgulara göre daha yüksek seyreder(87).

Serum amiloid A (SAA)seviyelerinin SpA'lı hastalarda yükseldiği ve CRP, ESH ve BASDAİ değerleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(88).

Renal tutulum mevcut değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normal beklenir(89).

SpA'lı hastalarda proinflatuvarsitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-17 ve IL-23 arasında IL-1 β hariç diğerlerinin serum seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (90,91). Günümüzde tedaviye yanıtın en önemli belirleyicileri CRP, SAA ve IL-6 olarak değerlendirilmektedir ve yüksek CRP seviyelerinin sakroiliakeklem ve omurgadaki radyografik progresyon ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (92-94).

2.5.8. Prognoz

Hastalığınerken döneminde kalça tutulumunun görülmesi, ESH'nin>30 mm/s olması, NSAİD'lereyanıtsızlık, lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık, daktilit, mono/oligoartrit, hastalık başlangıç yaşının <16 olması, diyare, üretrit, psöriyazis, enflamatuvar bağırsak hastalığının olması kötü prognoz belirleyicilerindendir (95).

2.5.9. Değerlendirme ve izlem

BathAnkilozanSpondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ); son 1 haftadakisemptomlar hakkında 6 sorudan oluşan visuelanalog skaladır (VAS). Yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklem ağrısı / şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah

tutukluğu sorgulanır. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 skorun ortalaması alınır (soru 5 ve 6). Toplamda 0-50 arasında çıkan skor 5'e bölünerek 0 ile 10 arasında sonuç elde edilir (96).

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) fonksiyonel durum tespiti için kullanılır. Son 1 haftadaki fonksiyonel kapasite değerlendirilir. Günlük aktiviteler ile ilgili 8 soru ve günlük yaşam aktivitelerini yapabilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastaların belirtilen işleri yaparken ne kadar zorlandıklarını VAS üzerinde işaretlemeleri söylenir. 10 sorunun ortalaması alınarak 0-10 arasında BASFI skoru elde edilir (97).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) spinal mobilitenin metrolojik ölçümlerinde takip parametresi olarak kullanılır. İyileşmeye duyarlı olması ve radyolojik sonuçlar ile korele olması ile aksiyal tutulumun değerlendirilmesinde uygun bir yöntemdir. Lomber lateral fleksiyon, Modifiye Schober ölçümü, servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi ve intermalleoler mesafe ölçümü BASMI' de ölçülen parametreleridir (98).

ASAS' ın 2009 yılı rehberinde yeni geliştirilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) yayınlanmıştır. Onluk skala üzerinden bel ağrısı, sabah tutukluğu, hastanın geneldurumu, periferik ağrı/şişlik, hastanın CRP veya ESR hesaplanarak yorumlanır. Bu ölçeğe göre 1,3' den düşük değerler inaktif hastalığı, 1,3-2,1 arası değerler orta derecede aktif hastalığı, 2,1-3,5 arası değerler yüksek ve 3,5 ve üzeri değerler çok yüksek hastalık aktivitesini işaret etmektedir. Yapılan çalışmalara göre AksSpA ve Nr-aksiyalSpA'da hastalık aktivite düzeyini belirlemede başarılı bulunmuş ve geçerliliği onaylanmıştır (66).

BASFI, BASDAI, ASDAS ve BASMI skor hesaplama formları ek olarak eklenmiştir.

2.6. Tedavi

Erken teşhis ve hasta eğitimi tedavideki temel basamaklardır. Tanı konulduktan sonra en kısa sürede hasta hastalığı hakkında bilgilendirilmeli ve uygun

yaşam tarzı geliştirilmeye çalışılmalıdır. Hasta uyumu tedavi başarısı için çok önemlidir (99).Yüksek hastalık aktivitesi, radyolojik hızlı progresyon ve hızlı fonksiyon kaybı olan olgularda tedavinin erken başlaması çok önemlidir. Ağrının, halsizliğin ve tutukluğun giderilmesi, yapısal hasarın oluşumunun yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesi tedavide temel amaçtır (100).

Tedavide hedef öncelikle remisyon sağlamaktır. İkinci hedef ise düşük hastalık aktivitesi olarak kabul edilmektedir (101)

2.6.1. Nonfarmakolojikt tedavi

Fizyoterapi ve rehabilitasyona tanı konar konmaz başlanmalıdır. Fizyoterapi hastaların klinik durumuna, ihtiyaçlarına ve beklentilerine göre planlanmalıdır. Yaşam boyu uygulanacak düzenli egzersiz tedavinin olmazsa olmazıdır. Fleksibilite, germe ve solunum egzersizlerinden başka havuz ve yer egzersizleri yanındarekreasyonel aktiviteler önerilmektedir. Fizik tedavi modaliteleriadjuvan tedavi olarak kullanılabilir (102).

Sigaranın bırakılması tüm hastalara önerilmelidir. Sigarayı bırakmanın ve karbonhidrattan fakir beslenmenin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (103).

2.6.2. Medikal tedavi

AksSpA tedavisi için ilk basamakta NSAİD ve non-farmakolojik tedavi(hasta eğitimi,egzersiz) gelmektedir (100).

2.6.2.1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non-steroidantiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) ön planda aksiyal tutulumun olduğu hastalarda ağrıyı ve tutukluğu azaltmada başarılıdır. NSAİD kullanan hastaların % 60' ından fazlasında bel ağrısında klinik olarak anlamlı düzelme

görülmüştür(104). Tüm NSAİD' ler, AksSpA' da terapötik dozlarında (tavsiye edilen maksimum dozda) benzer klinik etkinliğe sahiptirler(105).

Gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler, NSAİD tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir. NSAİD' lergastrointestinaltoksisite yapabilirler.Gastroduodenalülserasyon, gastrointestinal obstrüksiyon, kanama ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal yan etkilyapabilirler (106).

Hastalar genellikle tedavinin ilk 2 haftasında tedaviye yanıt verir. Etkinliğin değerlendirilmesinde; en az 2 NSAİD'in tolere edilen maksimum dozda ve toplamda en az 4 hafta kullanılması önerilmektedir. NSAİD kullanım şeması hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. Hasta remisyondaysa doz azaltılabilir ya da ilaca ara verilmesi denenebilir. AksiyalSpA'lı hastalarda NSAİD'ler hastalığın erken döneminde kullanılmaya başlanırsa tedavinin daha etkili olduğu görülmektedir (107-109).

Sürekli NSAİD kullanımının, lüzum halinde kullanıma kıyasla CRP yüksekliği olan hastalarda azalmış radyografik progresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (110,111).Sürekli NSAİD kullanımına hastanın semptomlarına göre karar verilmelidir. Semptomlar NSAİD kesildikten veya dozu azaltıldıktan sonra tekrarlıyorsa sürekli kullanım önerilebilir (112).

2.6.2.2. Glukokortikoidler

Lokal steroidler esas olarakperiferik tutulumun (artrit, entezit, daktilit) tedavisi için önerilir ancak aktif sakroileiti olanlarda BT rehberliğinde enjeksiyon tedavisinde de kullanılabilirler(113).

2.6.2.3. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (diseasemodifyingantirheumaticdrugs[DMARD])

Konvansiyonel DMARD'larınaksiyalSpA'da etkisiz olduğu gösterilmiştir. ASAS/EULAR tarafından tamamen aksiyal hastalığı olan hastalarda konvansiyonel

DMARD kullanımı önerilmemektedir. Periferikartriti olan hastalarda SSZ bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (112).

2.6.2.4. Anti-TNF (biyolojik ajanlar)

TNF- α inhibitörlerinin hastalık aktivitesini hem AS hem de Nr-AksSpA' da azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. AksSpA hastalarında yüksek miktarda salgılanan TNF- α , sakroileit ve kemik erozyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde AksSpA için kullanılan TNF- α inhibitörleri; infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab'tır. TNF- α inhibitörleri AS ve Nr-AksSpA'da benzeretkinliğesahiptir. Yapılan bir meta analizde AS' li hastalarda etanersept, adalimumab ve infliksimabarasında etkinlik farkıolmadığı gösterilmiştir (114).

AksiyalSpA' da TNF- α blokerleri ile iyi tedavi yanıtının göstergeleri genç yaş, kısa hastalık süresi, düşük fonksiyonel yetersizlik düzeyi, yüksek akut faz reaktanları ve MRG' de aktifinflamasyon belirtileridir (115). Erken ve aktif hastalığı olanlar, anti TNF- α tedavisine ilerlemiş hastalığı olan hastalara kıyasla daha iyi yanıt verir (116).

2.6.2.5. Diğer biyolojik ajanlar

Anti-IL-17A monoklonal antikoru Sekukinumab, AksSpA hastalarında TNF inhibitörlerine alternatif bir ajandır. Sekukinumab ile tedavi edilen hastalarda TNF inhibitör tedavisinin aksine,latent tüberküloz reaktivasyonuna dair bir veri yoktur. Bu nedenle tüberküloz riski yüksek olan hastalardasekukinumab tercih edilir. Psoriatikartrit ve AksiyalSpA'nın aksine, sekukinumabınCrohn hastalığı olan hastalarda etkisiz olduğu, sekukinumab ile diğer anti-IL-17 ajanlarının inflamatuvar bağırsak hastalığını indüklediği yada şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Bu nedenle, olası inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (117).

2.7.Progranulin

PGRN çoğunlukla kondrositler, nöronlar, makrofajlar, epitelyal, hematopoetik ve immün sistem hücreleri tarafından salgılanan granulin epitelin prekürsör, proepitelin, akrogranin gibi isimlendirmelere sahip olan bir büyüme faktörüdür (118). Kronik inflamasyon, obezite, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (119).

PGRN otoimmün hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Meme, over kanseri, kolanjio karsinom progranulinin rol oynadığı malignitelere örnektir (120,121). Son yıllarda PGRN' nin romatoid artrit, enflamatuar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, psoriasis gibi immün aracılı enflamatuar hastalıklarla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar giderek artmaktadır. Ayrıca diyabetes mellitus ve insülin direncini arttırdığını gösteren veriler de mevcuttur (122).

Progranulin, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör (TNFR)'nin CRD2 ve CRD3 alt birimine bağlanarak TNF- α ile TNFR arasındaki etkileşimi inhibe eder. Bu etkileşimi bozması, TNF- α 'nın neden olduğu inflamasyonu azaltmaktadır (123).

PGRN, TNF- α 'ninkine benzer afinite ile TNFR1'e bağlanır, TNF α 'den çok daha yüksek afinite ile TNFR2'ye bağlanır. TNFR1 reseptörüne bağlanması ardından uyarlayıcı proteinlerle enflamatuar sinyal yolağı aktive olur. Bunun tersine TNFR2 etkileşimi ise anti enflamatuar ve koruyucu etkilere sahiptir (123).

TNFR ile PGRN arasındaki ilişki granulin F, A, C alanları ile sağlanmaktadır. PGRN derivativesi olan Atsttrin molekülü Granulin F, A, C alanlarını içerir ve TNFR 1 ve 2 ye bağlanarak TNF ile indüklenen inflamasyonu inhibe ederek yüksek anti enflamatuar etkiden sorumludur (123,124).

Bazı çalışmalarda PGRN'in meme kanseri hücrelerinin apoptozisini engellediği, invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı, kemoterapötik ilaçlara direnç oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Over ve multiple myelom gibi malignitelere tümör gelişimini hızlandırdığı, bunun dışında epitelizasyon ve yara iyileşmesini

hızlandırdığı, kıkırdak doku gelişimini sağladığı ve erken embriyogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (125-127).

Ek olarak PGRN genindeki mutasyonlar ile frontotemporal demans hastalıkları arasında ilişki son yıllarda dikkat çekmektedir. Frontotemporal demans hastalarında hem serumda hem de serebral sıvıda azalmış PGRN seviyeleri bildirilmiştir. Frontotemporal demans hastalığının yanı sıra diğer nörodejeneratif hastalıklar, Crutzfeldt-Jakob hastalığı, motor nöron hastalıkları, Multipl Skleroz ve Alzheimer hastalıklarında PGRN ekspresyonu özellikle aktive mikrogliya hücrelerinde eksprese edilmektedir (128,129).



3. MATERYEL VE METOD

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine, Mart-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Kurulu (ASAS) klasifikasyon kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı almış ve biyolojik tedavi altında olmayan 45 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi. Sözlü ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18-65 yaş arası
2. Kooperasyon kurulabilen
3. Uluslararası SpA klasifikasyon kriterlerine (ASAS) göre aksiyal SpA tanısı almış hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Biyolojik ajan tedavisi altında olmak
2. >7.5 mg/gün kortikosteroid tedavisi alıyor olmak
3. İnflamatuvar barsak hastalığı ve/veya malignensi öyküsü olmak
4. Overlap veya çakışma sendromlu olmak
5. Otoimmün veya otoinflamatuvar başka bir hastalığa sahip olmak
6. Diabetes mellitus, akut enfeksiyon, troid disfonksiyonlu hastalar
7. Serebrovasküler bir hastalığa sahip olmak
8. Periferik Spondiloartrit hastası olmak

3.2.Klinik Veriler

Hastaların ad, soyad, cinsiyet, yaş, boy, kilo,meslek, medeni hal, menopoz durumu, hastalık süresi,ailede hastalık öyküsü, periferikartrit, hassas ve şiş eklem sayısı,üveit öyküsü, ilaç kullanım öyküsü,sigara kullanımı not edildi. Hasta grubundan anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı. ESH, CRP ve HLAB27 değerleri kaydedildi.

3.2.1. Hastalık aktivitesi

Hastalık aktivitesi BASDAI, BASFI, BASMI ve ASDAS-CRP kullanılarak değerlendirildi. Hastaların mevcut cevapları üzerinden BASDAI ≥ 4 olan değerler aktif hastalık olarak değerlendirildi, BASDAI < 4 ise inaktif hastalık olarak değerlendirildi.

3.3.Kan Örnekleri Ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya katılan her iki gruptaki bireylerin periferikvenöz kanları biyokimyatüplerine konularak 1000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak ependorflara konuldu. Dicle Üniversitesi Tıp FakültesiTibbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. Hasta grubuna ait ayrıca, poliklinik muayenesi esnasında rutin olarak bakılan, akut faz belirteçleri olan periferik kan ESH, CRP ve WBC değerleri de kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarının dondurucuda muhafaza edilen serum örnekleri ilgili kit prosedürlerine göre ölçülerek serum Progranulindüzeyleri, pg/ml olarak tespit edildi. Sonuçlar kaydedildi. (Elabscience USA PGRNELisakit lot numarası 2BVBFERSIL)

3.4.İstatistiksel Analiz

Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılıma uymayan veriler median ve %25-%75 persentille

[interquartilerange(IR)] olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı KomogorowSmirnow testi ile değerlendirildi. Parametrik test koşullarını karşılayan verilerde Student's t testi, karşılamayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Korelasyon analizinde Pearsonrank korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik guven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Tüm hesaplamalarda SPSS (Statistical PackageforSocialSciences) for Windows Version 18.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

AksiyelSpA hastalarından çalışmaya alınan 45 hastadan 2 hasta teknik nedenlerden dolayı çalışma dışında bırakılırken, kontrol grubundan 45 hastadan 2 hasta hipotroidizm tanısı almaları nedeniyle çalışma dışı bırakılarak toplam 86 hasta çalışmaya dahil edildi.

AksiyelSpA grubunda 16 kadın 27 erkek hasta bulunmaktayken, kontrol grubunda 25 kadın 18 erkek hasta bulunmaktaydı. Her 2 grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken (sırasıyla $p=0.075$, $p=0.052$), BKİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p=0.007$) (Tablo 1). BKİ açısından grup içi kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında aksiyelSpA grubunda kadınlarda BKİ median değeri 24.35 (20.90-26.80 IQR) iken erkeklerde bu değer 25.20 (22.30-29.60 IQR) olarak hesaplandı. AksiyelSpA grubunda BKİ açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.171$), kontrol grubunda kadın ve erkek hastalar arasında BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu $p=0.005$.

AksiyelSpA grubundan 1 hasta menopozdaydı. Yine bu hasta grubunda 18 hasta sigara kullanıyorken, 25 hasta sigara kullanmamaktaydı. 14 hastada psöriasis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit veyaSpA açısından aile öyküsü olduğu belirlenirken, 29 hastada aile öyküsü bulunmamaktaydı.

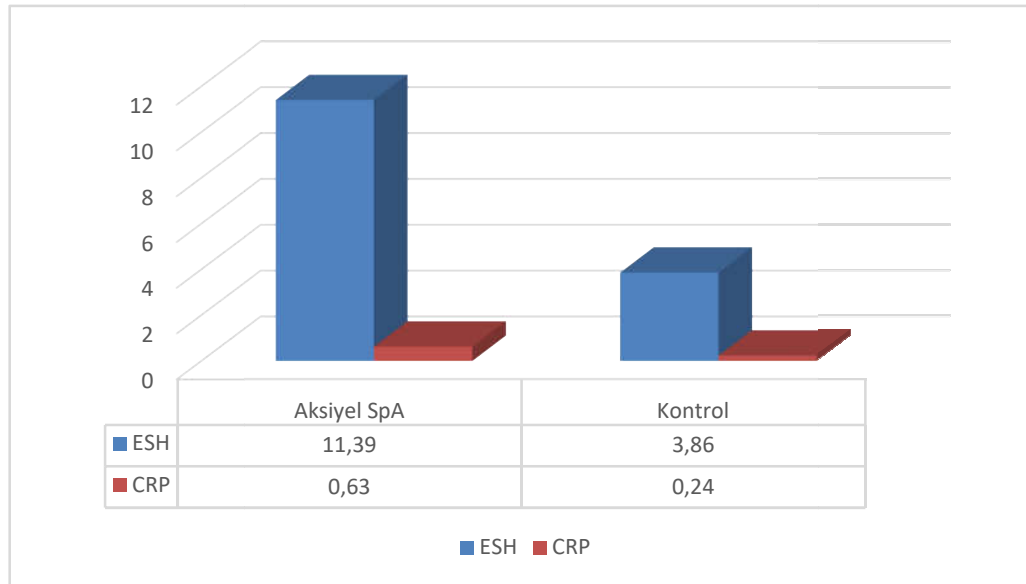
AksiyelSpA hasta grubunda hassas ve şiş eklem tespit edilmedi. BASDAI ortalaması 3.84 ± 1.58 olarak tespit edilirken, BASMI ve BASFI ortalamaları sırasıyla 1.27 ± 1.43 ve 2.31 ± 1.65 olarak hesaplandı. Hastalık süresi ortalama 63.13 ± 61.51 olarak belirlendi. (Tablo 6)

Tablo 6. Katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri

	AksiyalSpA n=43	Kontrol n=43	P
Yaş (ort±standart sapma)	35.02±7.67	32.51±4.96	0.075
Cinsiyet K/E	16/27	25/18	0.052
BKİ (ort±standart sapma)	25.30±4.66	23.18±1.98	0.007
BASDAI (ort±standart sapma)	3.84±1.58	-	
ASDAS-CRP (ort±standart sapma)	2.65± 0.62	-	
BASFI (ort±standart sapma)	2.31± 1.65	-	
BASMI (ort±standart sapma)	1.27± 1.43	-	
Eritrosit sedimentasyon hızı mm/h (ort±standart sapma)	11.39± 10.66	3.86±1.75	0.001
C-reaktif protein mg/dl (ort±standart sapma)	0.63±0.50	0.24±0.10	0.001
Progranülinpg/ml (ort±standart sapma)	5156.72±1274.34	4836.50±1422.10	0.275

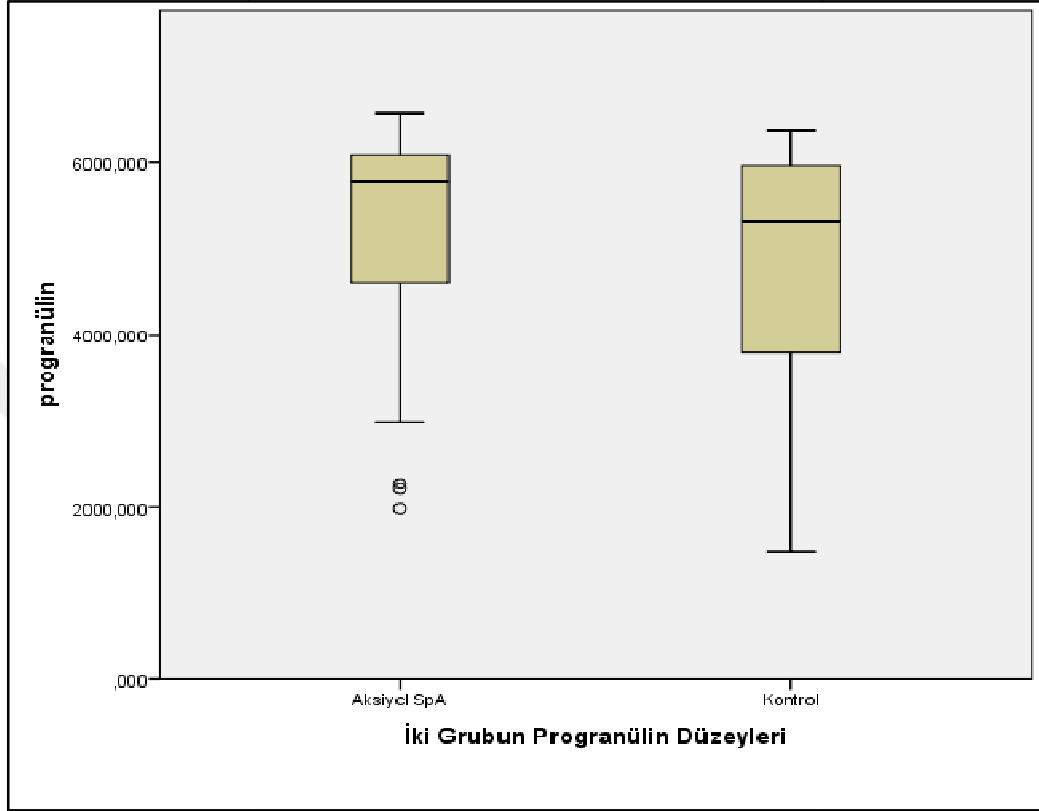
HLA B-27 açısından bakıldığında 23 hasta HLA B-27 pozitifken, 20 hasta HLA-B27 negatif. BASDAI<4 inaktif hastalık olarak kabul edilirken bu hastaların sayısı 23, aktif hastalığa sahip BASDAI≥4 olan hasta sayısı 20 olarak tespit edildi.

Laboratuvar parametreleri açısından incelediğimizde her iki grup arasında ESH (p=0.001) ve CRP (p=0.001) ortalama düzeyleri açısından aksiyalSpA grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. İki grupta ESH ve CRP düzeyleri

Ortalama serum progranülin düzeyleri aksiyalSpA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi $p=0.275$. (Şekil 2)



Şekil 2. Her iki grup progranülin düzeyleri (pg/ml)

AksiyalSpA hasta grubunda kadın ve erkek hastalar arasında ESH, CRP, progranülin düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında kadınlarda ESH median değeri 13 mm/h iken (5-24 IQR), erkeklerde bu düzey 5 mm/h (2-11 IQR) olarak saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında ESH düzeyleri açısından kadınlar lehine anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.011$). CRP düzeyleri açısından kadınlarda serum CRP median değeri 0.34 (0.34-0.83 IQR) olarak hesaplanırken, erkeklerde de bu değer 0.34 (0.34-1.04 IQR) olarak hesaplandı. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0.246$). Aynı grupta kadınlarda serum progranülin düzeyi median değeri 4266.06 pg/ml (3001-5910 IQR) olurken, bu düzey erkek hastalarda 5876 pg/ml (5159-6237 IQR) olarak saptandı. Erkek hastaların progranülin düzeyleri kadın hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.004$). Şekil 3’de kadın ve erkek hastalarda serum progranülin

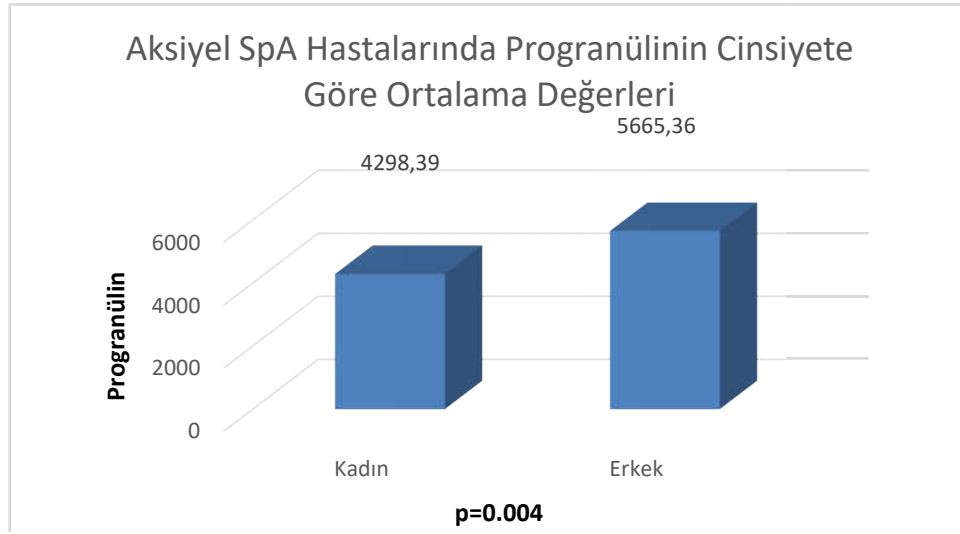
düzeyleri ortalaması gösterilmiştir. Yine kadın ve erkek hastalar ASDAS-CRP açısından karşılaştırıldığında kadın hastalarda ASDAS-CRP median değeri 2.85 (2.52-3.15 IQR) iken, erkek hastalarda bu değer 2.6 (2.1-3.2) olarak tespit edildi. ASDAS-CRP açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0.371$). BASDAI açısından kadın ve erkek hastalar incelendiğinde kadın hastalarda BASDAI median değeri 4.45 (3.31-5.73 IQR) iken erkek hastalarda bu değer 3.65 (2.75-4.40 IQR) olarak hesaplandı. AksiyalSpA grubunda kadın ve erkek hastalarda BASDAI skorları açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı $p=0.05$.

Tablo 7.Kadın ve Erkek SpA Hastalarında Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

	Kadın	Erkek	P
BASDAI(median IQR)	4.45(3.31-5.73)	3.65(2.75-4.40)	0.05
ASDAS-CRP(median IQR)	2.85(2.52-3.15)	2.6 (2.1-3.2)	0.371
ESH(median IQR)	13(5-24)	5 (2-11)	0.011
CRP(median IQR)	0.34(0.34-0.83)	0.34(0.34-1.04)	0.246
PGRNpg/ml (median IQR)	4266.06(3001-5910)	5876(5159-6237)	0.004

IQR: Inter quartilerange

Kontrol grubunda kadın ve erkek katılımcılar arasında progranülin düzeylerini karşılaştırdığımızda kadınlarda serum progranülinmedian değeri 5088 (4225-5808 IQR) iken erkeklerde bu değer 5793 (2877-6035 IQR) olarak tespit edildi. İki grup arasında serum progranülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı $p=0.712$.



Şekil 3. AksiyelSpA hastalarında cinsiyete göre progranülin düzeyleri

AksiyelSpA hastaları HLA-B27 pozitifliğine göre karşılaştırıldığında HLA-B27 pozitif hastalarda serum ESH median değeri 8 mm/h (4-18 IQR) olarak tespit edilirken, HLA-B27 negatif olan hastalarda bu düzey 8.5 mm/h (4-18 IQR) olarak hesaplandı. İki grup arasında ESH düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı $p=0.854$. HLA-B27 pozitif ve negatif olan hastalar arasında CRP, progranülin ve ASDAS-CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8. HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda laboratuvar değerleri

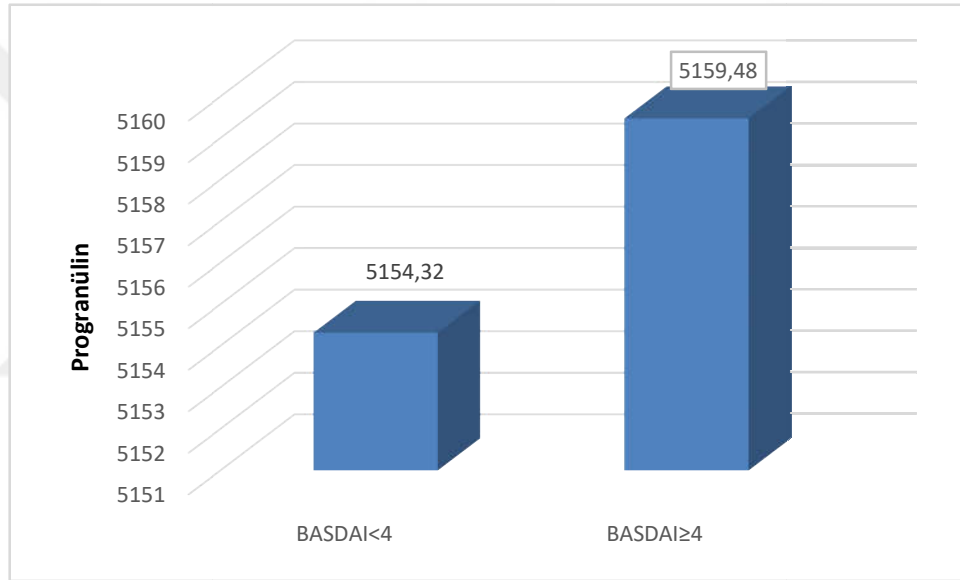
	HLA-B27 pozitif	HLA-B27 negatif	P
CRP (median IQR)	0.34 (0.34-1.02)	0.34 (0.34-0.55)	0.619
Progranülinpg/ml (median IQR)	5318 (4702-6162)	5876 (4396-6111)	0.817
ASDAS-CRP (median IQR)	2.6 (2.2-3.2)	2.75 (2.4-3.1)	0.575

IQR: Inter quartilerange

AksiyelSpA hastaları BASDAI<4 ve BASDAI≥4 şeklinde aktif ve inaktif hastalığa sahip katılımcılar olarak iki gruba ayrıldığında, aktif hastalık grubunda ESH serum median düzeyi 4 (3-13 IQR) mm/h iken, inaktif hasta grubunda ESH median değeri 9 (4-21 IQR) mm/h olarak saptanmıştır. İki grup arasında ESH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır $p=0.145$. Yine aynı grupta aktif hastalıklı bireylerde CRP median değeri 0.34 (0.34-0.50 IQR) mg/dl olarak hesaplanırken, inaktif hastalıklı bireylerde CRP median değeri 0.48 (0.34-2.91 IQR) olarak ölçülmüştür. Aktif hastalıklı bireylerde inaktif hastalıklı bireylere göre CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır $p=0.041$. Aktif ve inaktif hastalıklı iki grup ASDAS-CRP açısından karşılaştırıldığında ise aktif hastalıklı

grupta ASDAS-CRP median değeri 2.95 (2.70-3.37 IQR) olarak belirlenirken, inaktif hasta grubunda bu değer 2.4 (1.8-2.9 IQR) olarak belirlenmiştir. Aktif hastalıklı grupta ASDAS-CRP düzeyleri inaktif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur $p=0.001$.

Aktif ve inaktif hastalığa sahip aksiyalSpA hastaları serum progranülin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aktif hastalıklı hastalarda serum progranülin düzeyleri 5159.48 ± 1248.41 pg/ml olarak hesaplanırken, inaktif hasta grubunda bu değer 5154.32 ± 1324.48 olarak ölçülmüştür. Aktif ve inaktif hastalıklı bireyler arasında serum progranülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır $p=0.990$. Şekil 4

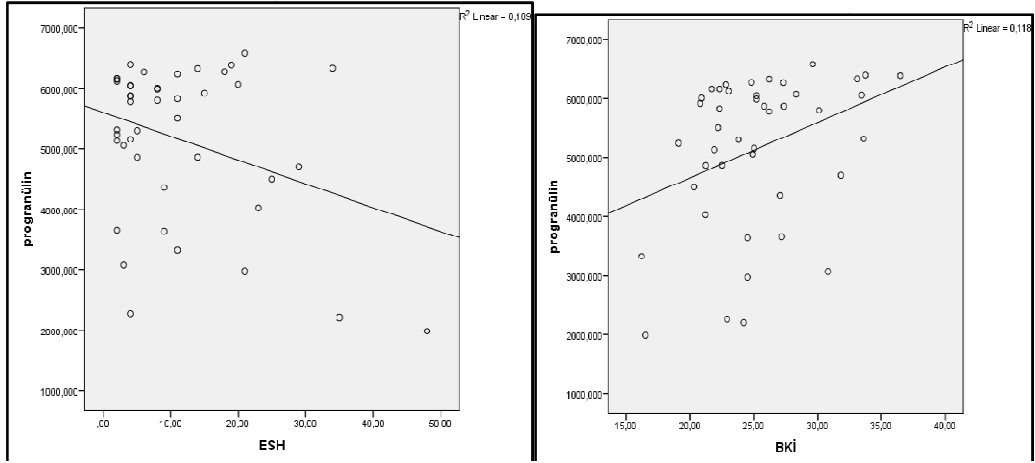


Şekil 4. Hastalık aktivitesine göre ortalama serum progranülin düzeyleri

AksiyalSpA grubunda serum progranülin düzeylerinin ESH, CRP, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP ve BKİ ile korelasyonlarına baktığımızda progranülin düzeyleri ESH ile negatif ($r = -0.330$, $p = 0.031$), BKİ ile pozitif yönde koreleydi ($r=0.343$, $p=0.024$). Serum progranülin düzeylerinin CRP, BASDAI, BASFI, BASMI ve ASDAS-CRP ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı. Tablo 9

Tablo 9. Progranülin düzeylerinin klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonu

	ESH r p	CRP r p	BASDAI r p	ASDAS-CRP r p	BMI	BASMI r p	BASFI r p
Progranülin	-0.330 0.031	0.121 0.438	-0.163 0.297	-0.130 0.407	0.343 0.024	0.116 0.460	-0.156 0.317



Şekil 5. Progranülinin ESH ve BKI ile korelasyon grafikleri

5. TARTIŞMA

Aksiyalspondiloartritli hastalarda serum progranülin düzeylerini araştırdığımız çalışmamızda aksiyalSpA grubu ile kontrol grubu arasında serum progranülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulamazken, hasta grubunda serum progranülin düzeyleri ile ESH arasında negatif bir korelasyon tespit ettik. Yine aksiyalSpA grubunda erkek hastalarda serum progranülin düzeylerinin kadın hastalara göre daha yüksek olduğunu bulduk. Literatürde inflamatuvarromatizmal patolojilerde serum PGRN düzeylerinin araştırıldığı pek çok literatür bulunmaktadır ancak SpA'lı hastalarda PGRN düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışma olması açısından araştırmamızın ayrı bir önem arz ettiği kanaatindeyiz.

Tanaka ve arkadaşlarının 68 SLE hastasını içeren çalışmalarında, SLE hastalarının serum progranülin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu düzeylerin SLE hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) ve anti ds DNA düzeyleri ile korele olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar serum progranülin düzeylerinin tedavi sonrası değiştiğini öne sürmüşler ve progranülin düzeylerinin SLE hastalarında hastalık aktivitesinin belirlenmesinde iyi bir biomarker olabileceğini ve hatta TLR 9 sinyalizasyonunu etkilemek suretiyle SLE patogenezinde rol alıyor olabileceğini iddia etmişlerdir (130).

Ichimura ve arkadaşlarının 60 sistemik skleroz hastası ve 16 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında serum progranulin düzeyleri ve cilt örneklerinde progranülin ekspresyon düzeyleri araştırılmış, özellikle inflamatuvar cilt tutulumu olan erken dönem diffüz kutanöz skleroderma hastalarında serum PGRN düzeylerinin artmış olduğu ve CRP ile korele olduğu bildirilmiştir (131).

Zhao ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada PGRN defisiti olan farelerde artmış kartilaj yıkımı ve osteoartrite ilerleyiş tespit edilirken, rekombinant PGRN proteininin intraartiküler enjeksiyonunun kartilaj yıkımını azalttığı ve osteoartrite karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (132).

Yamamoto ve arkadaşlarının RA, OA ve kontrol hastalarını içeren çalışmalarında RA hastalarında serum progranulin düzeyleri OA ve kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Hatta araştırmacılar RA hastalarında serum progranulin düzeylerinin TNF α ve sTNFR2 düzeyleri ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada serum progranulin düzeylerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği de öne sürülmüştür. Bu çalışmada önceki çalışmalara göre elde edilen progranulin düzeylerine göre daha düşük konsantrasyonlarda progranulin düzeylerinin hesaplanmasının farklı ELİSA kullanımından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (133).

Tang ve arkadaşları rekombinant PGRN uygulanmasının kollajenin tetiklediği artrit düzelmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir, bunun nedeni olarak PGRN'in TNFR'ye bağlanması olabileceğini iddia etmişlerdir (134).

Pek çok çalışmada PGRN'nin TNF reseptöre bağlandığı ve sinyal iletimini bloke ettiği gösterilmiştir (130). PGRN proteaz enzimleri olan elastaz ve proteinaz 3 ile granüline dönüştürülür. Progranulin ve granulinin birbirine zıt etkileri bulunmaktadır. PGRN inflamasyonu önlerken, granulin enflamasyonun ilerlemesine sebep olur. TNF'nin iki farklı reseptörü bulunmaktadır. TNFR 1 ve TNFR 2. TNFR 1 hem çözünebilir hem de transmembran TNF ile bağlanırken, TNFR 2 primer olarak transmembran TNF ile bağlanır (135).

Progranulin TNFR1'in antagonisti gibi davranırken TNFR2'nin potansiyel agonistidir. TNF nin neredeyse altı yüz katından daha fazla affiniteyle TNFR 2'ye bağlanır. PGRN TNFR ile etkileşerek antiinflamatuvar etkiler göstermekle beraber hayvan modellerinde OA ve inflamatuvar artritlerde protektif etki gösterdiği iddia edilmiştir. Hatta PGRN'in inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis, SLE gibi hastalıklarda da koruyucu ve terapötik etkileri olduğu öne sürülmüştür (123,136).

TNFR 1 inflamatuvar ve doğal immun cevaplarda pek çok hücre tipi tarafından eksprese edilirken, TNFR 2 daha çok immun, nöronal, endotrakeal hücrelerce eksprese edilerek homeostatik ve regülatuar etkiler gösterir (137).

Thurner ve arkadaşları pek çok primervaskülitte progranulin antikorları tespit etmişler ve bu antikorların PGRN'i nötralize ederek serum düzeylerini etkileyebileceklerini öne sürmüşlerdir (138)

Yine Thurner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PsA hastalarının %19'unda progranülin antikoru saptanırken, sadece psöriasisi olan hastaların hiçbirinde bu antikorlara rastlanmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte entezit, daktilit gibi klinik bulguların eşlik ettiği PsA hastalarında daha fazla sıklıkta bu antikorların bulunduğu tespit edilmiştir. Progranülin antikoru pozitif PsA hastalarında serum progranülin düzeylerinin diğer PsA hastaları ve kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (139).

Wei ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada İBH olan bireylerin intestinal doku örneklerinde progranülin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı durum kolit gelişmiş farelerde de gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada PGRN eksikliği olan farelerde kolitin diğer farelere göre daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. TNFR 2 eksikliği bulunan farelerde progranülinin koruyucu etkisinin ortadan kalktığı da bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında PGRN için İBH'nin tedavisinde kullanılabilme ihtimali öne sürülmüştür (140).

Çalışmamızda serum PGRN düzeylerinin BKİ ile pozitif yönde bir ilişkisi olduğunu tespit ettik. Benzer şekilde Youn ve arkadaşlarının Tip 2 diabetes veya glukoz intoleransı olan hastalar ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum progranülin düzeylerinin BKİ ile omental dokuda makrofaj infiltrasyonu ile ve CRP düzeyleri ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Artmış serum progranülin düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yazarlar kronik inflamasyonun ve inflamatuvar belirteçlerdeki düşüş ve yükselmelerin adipoz doku ve obezite ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Obezite ile beraber adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunun arttığı ve bu infiltrasyonun progranülin monositler için kemoatraktan olarak davranmaya ittiği belirtilmiştir. Kaldı ki immunohistokimyasal çalışmalarda adiposit ve stromal vasküler fraksiyonda progranülinin artmış ekspresyonları gösterilmiştir (141).

Aynı çalışmada serum progranülin düzeyleri CRP ile pozitif korele olarak bulunmuş, bu anlamda PGRN'nin obezite ve ilişkili durumlarda kronik inflamatuvar cevabı göstermede CRP gibi önemli bir biomarker olabileceği öne sürülmüştür. Biz de çalışmamızda serum PGRN düzeylerini ESH ile negatif korele bulduk. Hasta grubumuzda ASDAS-CRP ortalaması 2.65 yani yüksek hastalık aktivitesine işaret etmekteydi ESH ile progranülin düzeyleri arasındaki negatif korelasyonun olası bir

nedeni yüksek hastalık aktivitesinde PGRN antikorlarının artarak progranülin düzeylerini baskılaması olabilir. Zira Thurner ve arkadaşları SLE, sistemik vaskülitler ve romatoid artritte hastalık aktivitesi arttıkça progranülin antikorlarının yükselebileceğini iddia etmişlerdir (138). Zira entezit ve daktilitin eşlik ettiği PsA hastalarında eşlik etmeyen hastalara göre daha düşük progranülin düzeylerinin saptanmış olduğu çalışma (139) da bu ihtimali akla getirmekle beraber çalışmamızda progranülin antikorlarına bakmamış olmamız bu negatif korelasyonu kesin bir şekilde bu açıklamaya dayandırmamıza engel olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda serum progranülin düzeylerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği iddia edilmiş olmasına rağmen (141), Biz aksiyal SpA'lı erkek hastalarda PGRN düzeylerini kadın hastalara göre daha yüksek düzeyde tespit ettik. Bu grupta kadın ve erkek hastalar arasında BKI açısından anlamlı farklılık olmamasına rağmen bu sonuçla karşılaştık. Kadın hastalarda BASDAI ortalama değerinin erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmesi, aktif hastalık nedeniyle kadınlarda PGRN'e karşı gelişmiş antikorların serum PGRN düzeylerini azaltmış olması ile açıklanabilir ancak çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri olan serum PGRN antikorlarının ölçülmemiş olması bu açıklamamıza net bir kanıt sunamaz.

Progranülinin bilinen antiinflamatuvar etkileri ve TNF reseptörlerini bloke edebildiği yönünde çalışmalar (135), inflamatuvar romatizmal bir patoloji olan aksiyal SpA'da bu belirteci çalışmamızın en önemli sebeplerindendir, zira literatürde ankilozanspondilit ve diğer aksiyal SpA gruplarında progranülinin çalışıldığına dair herhangi bir çalışma bulamadık. Bu anlamda çalışmamız aksiyal SpA hastalarında serum progranülin düzeylerinin çalışıldığı ilk çalışmadır. Hasta sayımızın rölatif olarak azlığı ve hastalarda progranüline karşı oluşan antikorları ölçmemiş olmamız çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarındandır. Bu anlamda bu hasta grubunda daha yüksek katılımcıyla yapılacak ve serum PGRN düzeyleri ile beraber PGRN'e karşı gelişen antikorların da ölçüldüğü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır ancak çalışmamız aksiyal SpA hastalarında PGRN düzeylerini ölçen ilk çalışma olması nedeniyle yapılacak yeni çalışmalara önemli katkı sunmakta ve en azından yapılacak yeni çalışmalarda PGRN antikor düzeyinin ölçülmesi gerektiği konusunda yol gösterici çalışmalardan biri olacaktır kanaatindeyiz.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve hastaların çalışmaya alınma esnasında her ne kadar biyolojik ajan kullanımı olan hastalar dışlanmış olsa da NSAI tedavi altında olmaları çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Daha geniş katılımlı ve ilk tanı esnasında progranülin düzeylerinin ve hastalık aktivite indekslerinin hesaplanması, tedavinin laboratuvar sonuçları üzerine olan etkisini minimize edebilirdi ya da ilk tanı almış hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası progranulin düzeylerinin karşılaştırılması çalışmayı kesitsel çalışma olmaktan çıkarıp prospektif bir çalışma boyutuna taşıyabilirdi. Bu şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası farkların tespiti ile AksiyalSpAhastalığının patogeneze daha fazla katkı sağlanabilirdi. Progranulin antikoru çalışmamış olmamız çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. İlerde yapılacak çalışmalarda PGRN, PGRN antikoru, TNF- α birlikte çalışılabilirse PGRN hastalık aktivitesiyle ilişkisi daha iyi değerlendirilebilir. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması için progresif dizaynda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

7.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda aksiyalSpA hastalarında kontrol grubuna göre PGRN seviyesi daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
2. AksiyalSpA grubunda erkek hastalarda PGRN kadın hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
3. AksiyalSpA grubunda progranülin düzeyleri ESH ile negatif, BKİ ile pozitif yönde koreleydi.
4. Serum progranülin düzeylerinin CRP, BASDAI, BASFI, BASMI ve ASDAS-CRP ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı.
5. Kontrol grubunda kadın ve erkek katılımcılar arasında serum progranülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

8. KAYNAKLAR

1. Gran JT, Husby G (1995). HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *Journal of medical genetics*, 32(7), 497.
2. Altan L., Aksiyal spondiloartritde güncel tedavi seçenekleri, *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi* 2005 ;51:33-39
3. Figen YARGUCU ZİHNİ, Gökhan KESER. Nonradiografik Aksiyal Spondiloartrit Kavramı. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2015;8(1):38-43
4. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):966-70.
5. Thurner L, Fadle N, Regitz E, Kemele M, Klemm P, Zaks M, et al. The molecular basis for development of proinflammatory autoantibodies to PGRN. *J Autoimmun*. 2015;61:17–28.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401-417.
7. M. Dougados, s. Vanderlinden, r. Juhlin, b. Huitfeldt, b. Amor, a. Calin, a. Cats, b. Dijkmans, i. Olivieri, g. Pasero, e. Veys, and h. Zeidler, “The European spondylarthropathy-study-group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy,” *Arthritis Rheum.*, vol. 34, no. 10, pp. 1218–1227, 1991.
8. M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt, J. Braun, C. T. Chou, E. Collantes-Estevez, M. Dougados, F. Huang, J. Gu, M. a Khan, Y. Kirazli, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. J. Sørensen, S. Ozgocmen, E. Roussou, R. Valle-Oñate, U. Weber, J. Wei, and J. Sieper, “The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection,” *Ann. Rheum. Dis.*, 68 (6), . 777–783, 2009.
9. S. van der Linden and D. Van der Heijde, “Ankylosing spondylitis. Clinical features,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 24(4), 663–76.
10. R. J. U. Lories, F. P. Luyten, and K. de Vlam, “Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis,” *Arthritis Res. Ther.* 2009, 11(2), 221.
11. E. Feldtkeller, M. A. Khan, D. van der Heijde, S. van der Linden, and J. Braun, “Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs.

- positive patients with ankylosing spondylitis.” *Rheumatol. Int.* 2003, 23(2), 61–66.
12. Fellmann, J., [Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis]. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* = *Revue suisse de médecine Praxis*, 1991. 80(21): 576-579.
 13. (Bruce Rothschild, E.F., in *Oxford textbook of axial spondyloarthritis*, J.S. Robert D. Inman, Editor. 2016, Oxford University Press: United States.)
 14. Moll, J.M.H., *Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome*. *Medicine* (Baltimore), 1974(5): 343-64.
 15. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM et al. 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: 361-8.
 16. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr., Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):633-8.
 17. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):110-8
 18. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15(suppl 1): 10–12.
 19. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(6):525-7.
 20. Tuncer, T., et al., *Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study*. *Arch Rheumatol*, 2018. 33(2): 128-136.
 21. Mauro D. Ciccia F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Dec;33(6):101493
 22. Benedek, T.G., How did ankylosing spondylitis become a separated disease? *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009. 27(4): S3.
 23. Pahwa, D., A. Chhabra, and M.K. Arora, *Anaesthetic management of patients with ankylosing spondylitis*. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2013.3(1): 19-24.
 24. Taurog, J.D., A. Chhabra, and R.A. Colbert, *Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis*. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(26): 2563-2574.

25. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):499-505.
26. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):571-91.
27. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R95.
28. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
29. Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1522-9.
30. Brown, M.A., et al., Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis & Rheumatology*, 1997. 40(10): 1823-1828.
31. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, Konice M, Aral O, Ocal L. Low frequency of HLA-B*27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine.* 2008 May;75(3):299-302.
32. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:546.
33. Kobayashi S, Kida I. Reactive arthritis: recent advances and clinical manifestations. *Intern Med* 2005;44:408-12.
34. Ciccio F, Ferrante A, Triolo G. Intestinal dysbiosis and innate immune responses in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jul;28(4):352-8.
35. Gomez-Simmonds, A. and A.C. Uhlemann, Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis*, 2017. 215(suppl_1): S18-S27.
36. 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.* 2005, 52(4), 1000-1008.

37. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J, Assessment of SpondyloArthritisinternational S. [ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009;68(7):591-597
38. Sieper J and van der Heijde D. Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65, :543–551
39. 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.* 2011, 70(8), 1369–1374.
40. 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.* 2013, 40(12), 2038–2041.
41. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flow cytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):17- 22
42. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.
43. Rudwaleit M, van der heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535-43.
44. M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, and J. Braun, “Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria,” *Arthritis Rheum.* 2006, vol. 54(2), 569–578.
45. J. Sieper, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Brandt, R. Burgos-Vagas, E. Collantes-Estevez, B. Dijkmans, M. Dougados, M. a Khan, M. Leirisalo-Repo, S. van der Linden, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. Olivieri, and M. Rudwaleit, “New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS).,” *Ann. Rheum. Dis.* 2009, 68(6), 784–788.

46. Battistone M MB, Reda DJ. Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies: Analysis of data from a large multicenter cohort [abstract] *Arthritis Rheum* 40(suppl):65, 1997 1997
47. Arnett FC, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997; 1197-1208; 1997.
48. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):311-7
49. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32
50. VanderCruyssen, B., et al., The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(8): 1072-7.
51. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998;316:234-8.
52. B. VanderCruyssen, E. Muñoz-Gomariz, P. Font, J. Mulero, K. de Vlam, A. Boonen, J. Vazquez-Mellado, D. Flores, N. Vastesaeger, and E. Collantes, "Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery.," *Rheumatology (Oxford)*., 49, no. July 2009, 73-81, 2010.
53. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):509-16
54. N. Zeboulon, M. Dougados, and L. Gossec, "Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review.," *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67(7), 955-959.
55. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487-91
56. Keat A, Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (Eds). *Rheumatology*. London: Mosby, 2007:1089-96.
57. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnahan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993;71(15):1337-40.
58. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Annals of internal medicine* 1997;127:621-9.

59. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538-41.
60. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewe RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):523-38.
61. 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.
62. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71.
63. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with.
64. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology*; 2011;2:1145-551
65. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:301-11.
66. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;
67. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:697-735
68. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1998;27:311-20.
69. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1007-19.
70. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-58.
71. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 126

72. Maksymowych WP. MRI in ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2009
73. Blum, U., et al. "Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast-enhanced MRI." *The Journal of rheumatology* 1996;23:2107-15.
74. Puhakka KB, Jurik AG, Schiøttz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. *Rheumatology*. 2004;43(2):234-7.
75. Carmona R, Harish S, Linda DD, Ioannidis G, Matsos M, Khalidi NA. MR imaging of the spine and sacroiliac joints for spondyloarthritis: influence on clinical diagnostic confidence and patient management. *Radiology*. 2013;269(1):208-15.
76. Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49.
77. Unlü, Ercüment, Omer Nuri Pamuk, and Necati Cakir. "Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?" *The Journal of rheumatology* 2007;34:110-6.
78. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:693-700.
79. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1535-40.
80. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006; 78:12-23
81. Davis and Gladman: Editorial. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol* 2007;34:666-670.
82. Khan MA.: Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*, Third edition vol. 2, Edinburgh, Mosby, Elsevier Limited, 2003, 1161-1181
83. Ryall NH, Hellivell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation*. 10(3): 265-301, 1998.

84. Jenkinson TR, Malloie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garret SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
85. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*, 11(4):244-50, 1999.
86. Khan MA. Ankylosing spondylitis. In. Klippel JH, ed. *Primer on rheumatic diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997, 189-193
87. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:249-53.
88. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J* 2007;48:218-24.
89. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al: Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61:8-18
90. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
91. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in these ronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1128-32.
92. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):387-403
93. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):135-45
94. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2007;48(2):218-24
95. Amor B, Santos RS, Nahal R. Predictive factors for the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21: 1883-7
96. Bobek, D., et al., [Scoring of disease activity using BASDAI and ASDAS method in ankylosing spondylitis]. *Reumatizam*, 2012. 59(1): 5-10.
97. Roussou, E. and S. Sultana, The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptom experienced by patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*, 2010. 29(8): 869-74.

98. Jenkinson, T.R., et al., Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. The Journal of Rheumatology, 1994. 21(9): p. 1694-1698.
99. Doğanavşargil E.: Spondilartritler. Karaaslan Y (Editör). Klinik Romatoloji. Hekimler yayın birliği, Ankara, 1996, s.175-97
100. Braun, J., van den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E. et al. (2011) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 70: 896–904.
101. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
102. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis. 2012;15(3):229-38.
103. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-98.
104. Amor, B., Dougados, M., Listrat, V., Menkes, C., Roux, H., Benhamou, C. et al. (1995) Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? Rev Rhum Engl Ed 62(1): 10–15.
105. Dougados, M., Simon, P., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Maksymowych, W., Sieper, J. et al. (2011) ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/
106. Lanza, F., Chan, F. and Quigley, E. (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 104: 728–738.
107. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017.
108. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):101-7.
109. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. J Rheumatol. 2015;42(4):665-81.

110. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-65.
111. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1623-9.
112. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
113. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, and Sieper J. (2012) Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis - results of a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 71(Suppl. 3): 247.
114. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation.
115. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman R, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. (2011) Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 70: 973–981.
116. Song I, Hermann K, Haibel H, Althoff C, Listing J, Freundlich B, et al. (2010a) Effects of Etanercept vs. Sulfasalazine on acute inflammatory lesions as detected by whole body MRI in early axial spondyloarthritis - a 48 week randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 69(Suppl. 3): 58
117. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Dermatol Treat*. 2018;29(1):13. Epub 2017 May 31.
118. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab*. 2012;15(1):38–50.
119. Kojima Y, Ono K, Inoue K, Takagi Y, Kikuta K, Ichiro, Nishimura M, et al. PGRN expression in advanced human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):102–8.
120. Diaz-Cueto L, Arechavala-Velasco F, Diaz-Arizaga A, Dominguez-Lopez P, Robles-Flores M. PKC Signaling is Involved in the Regulation of Progranulin (Acrogranin/PC-Cell-Derived Growth Factor/Granulin-Epithelin Precursor) Protein Expression in Human Ovarian Cancer Cell Lines. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012;22(6):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665040>

121. Serrero G, Ioffe OB. Expression of PC-Cell-Derived Growth Factor in Benign and Malignant Human Breast Epithelium. *Hum Pathol.* 2003;34(11):1148–54.
122. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. Vol. 101, *Cytokine.* 2018. 48–55.
123. Tang W, Lu Y, Tian QY et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is a therapeutic agonist in inflammatory arthritis in mice. *Science.* 2011;332:478–484.
124. Doss C G P. TNF/TNFR: drug target for autoimmune diseases and immune-mediated inflammatory diseases. *Front Biosci* [Internet]. 2014;19(7):1028. Available from: <http://www.bioscience.org/2014/v19/af/4265/list.htm>
125. Serrero G. Autocrine growth factor revisited: PC-cell-derived growth factor (PGRN), a critical player in breast cancer tumorigenesis. Vol. 308, *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2003. 409–13.
126. Bateman A, Bennett HPJ. The granulin gene family: From cancer to dementia. *BioEssays.* 2009 (31): 1245–54.
127. Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J, Bateman A. Cellular localization of gene expression for PGRN. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2000;48(7):999–1009. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10858277&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/B460BCAF-231D-4B5D-BB43-62E6844FF5E7>
128. Vercellino M, Grifoni S, Romagnolo A, Masera S, Mattioda A, Trebini C, et al. Progranulin expression in brain tissue and cerebrospinal fluid levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2011;17(10):1194–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613335>
129. Baker CA, Manuelidis L. Unique inflammatory RNA profiles of microglia in Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2003;100(2):675–9. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0237313100>
130. Tanaka A, Tsukamoto H, Miloma H et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R244
131. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K et al. Progranulin Overproduction Due to Fli-1 Deficiency Contributes to the Resistance of Dermal Fibroblasts to Tumor Necrosis Factor in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2015; 67(12): 3245–3255.
132. Zhao YP, Liu B, Tian QY et al. Progranulin protects against osteoarthritis through interacting with TNF- α and β -Catenin signalling. *Ann Rheum Dis.* 2015 74(12): 2244–2253.

133. Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G et al. Increased serum GP88 (progranulin) concentrations in Rheumatoid Arthritis. *Inflammation* 2014;37(5):doi 10.1007/s.10753-014-9911-4
134. Tang, W., Y. Lu, Q.-Y. Tian, et al. 2011. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science* 332(6028): 478–484.
135. Mac Ewan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular Signalling*. 2002;14:477-492. Latta M, Hettinghouse AS, Liu C. Targeting tumor necrosis receptors in ankylosing spondylitis. *Ann. NY Acad Sci.* 2019; 1442(1):5-16
136. Wei J, Fu W, Ding YJ et al. Progranulin protects against early OA in Mouse and rat models. *Arthritis Res Ther* 2017; 19:280. Jion J, Li G, Hettinghouse A et al. Progranulin a key player in autoimmune diseases. *Cytokine* 2018; 101:48-55
137. Hauwermeinen VF, Vondenbroucke RE, Liber C. treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR 1. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2011; 22:311-319
138. Turner L, Preuss KD, Fadle N et al. Progranulin antibodies in autoimmune diseases. *J autoimmun* 2013;42:29-38.
139. Turner L, Zaks M, Preuss KD et al. Progranulin antibodies entertain a proinflammatory environment in a subgroup of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R211
140. Wei F, Zhang Y, Jian J, Mundra JJ et al. PGRN protects against colitis progression in mice in an IL-10 and TNFR2 dependent manner. *Scientific Reports*. 2014: DOI: 10.1038/srep07023.
141. Youn BS, Bang SI, Kloting N et al. Serum Progranulin Concentrations May Be Associated With Macrophage Infiltration Into Omental Adipose Tissue. *Diabetes*. 2009; 58:627-636.

9. EKLER

Ek-1. BASDAIAnket Formu

BASDAI

Bath Ankylosing Spondylitis
Disease Activity Index
in Turkish language



Adı-Soyadı: _____

Tarih: _____

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine bir işaret kotunuz.



1	Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yok Çok şiddetli	Evaluation by doctor ☐
2	Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yok Çok şiddetli	☐
3	Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizi ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yok Çok şiddetli	☐
4	Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yok Çok şiddetli	☐
5	Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yok Çok şiddetli	☐
6	Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?	2 saat veya daha fazlası	☐

BASDAI =

$$BASDAI = (1+2+3+4+\frac{5+6}{2}) / 5$$

Ankylosing Spondylitis International Federation

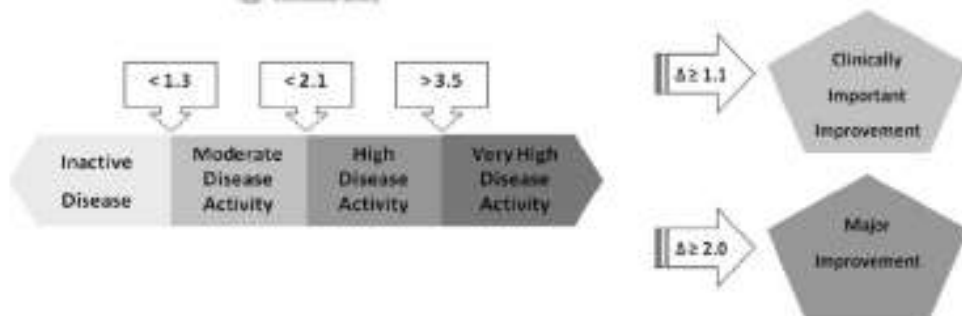
World-wide network of societies of patients suffering from ankylosing spondylitis or related diseases

www.spondylitis-international.org

Ek-2. ASDAS-CRP Formu



Quick ASDAS-CRP Calculation Form



Name : _____

Date : ____/____/____

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

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

None

Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

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

0

1

2 or more
hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

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

Not active

Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

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

None

Very severe

5) C-reactive protein (mg/L)?

Ek-3. BASMIFormu

	Mild 0	Moderate 1	Severe 2
Cervical rotation (Mean of L & R)	> 70 degrees	20 – 70 degrees	< 20 degrees
Tragus to wall (Mean of L & R)	< 15cm	15 – 30 cm	> 30 cm
Lumbar side flexion (Mean of L & R)	> 10cm	5 – 10 cm	< 5 cm
Lumbar flexion (modified schobers)	> 4 cm	2 – 4 cm	< 2 cm
Inter malleolar distance	> 100cm	70 – 100 cm	< 70 cm

Ek-4. BASFIFormu

Adı-Soyadı:	Tarih:
BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks)	
Gecmiş bir hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine birer bir işaret koyunuz.	
** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.	
1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tırtı giymek	
Kolay	Mümkün Değil
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, bekleme öne doğru eğilmek	
Kolay	Mümkün Değil
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak	
Kolay	Mümkün Değil
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak	
Kolay	Mümkün Değil
5. Sirt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak	
Kolay	Mümkün Değil
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak	
Kolay	Mümkün Değil
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak	
Kolay	Mümkün Değil
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak	
Kolay	Mümkün Değil
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)	
Kolay	Mümkün Değil
10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak	
Kolay	Mümkün Değil
TOPLAM: 1 1 1 1 1	

Şekil 7: BASFI formu