

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Research Article

Yazışma adresi

Correspondence address

Mustafa Ender TERZİOĞLU
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ender2504@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30 Temmuz 2024

Kabul Tarihi / Accepted : 07 Şubat 2025

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

**Güneş Aydemir N., Yıldırım Ü.,
Gök EG., Yazısız V., Terzioğlu ME.**
Ankilozan Spondilit Hastalarında
Serum IL-17 ve TNF-Alfa Düzeyi ile
Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki

Akd Tıp D 2025;11(3): 364-370

Neslihan GÜNEŞ AYDEMİR
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Ümran YILDIRIM
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Edip Gökalep GÖK
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Veli YAZISIZ
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Mustafa Ender TERZİOĞLU
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Ankilozan Spondilit Hastalarında Serum IL-17 ve TNF-Alfa Düzeyi ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Serum IL-17 and TNF-Alpha Levels and Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis

ÖZ

Amaç

Ankilozan spondilit (AS), omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışma, IL-17 (IL-17) ve TNF-alfa (TNF- α)'nın AS patogenezindeki etkisi, hastalık aktivitesi ve süresi, tedavi şekli ve başlama süresiyle ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya AS tanısı alan 91 hasta, romatoid artrit (RA) tanısı alan 29 hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Serum TNF-alfa ve IL-17 düzeyi ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Eş zamanlı olarak hasta dosyalarında c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) - Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI skorları kaydedildi.

Bulgular

AS hastalarının %31,9'u konvansiyonel tedavi alırken, %68,1'i anti-TNF tedavisi almıştır. İnterlökin-17 ve tümör nekroz faktör-alfa düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. RA hastalarında IL-17 düzeyleri diğer gruplardan daha düşük bulunurken, konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ve RA hastalarının TNF- α düzeyleri, anti-TNF alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p değerleri; 0,012 ve 0,009). Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında IL-17 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı farklar bulunmuştur. Anti-TNF tedavi alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında ise IL-17 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları arasında BASFI ESH, CRP, IL-17 ve TNF- α düzeylerinde istatistiksel fark bulunmazken, anti-TNF tedavisi alan hastaların BASDAI puanları daha düşük bulunmuştur (p: 0,036).

Sonuç

IL-17 ve TNF-alfa gibi biyobelirteçler, tedavi etkinliğini izlemek için ve hastaya özgü tedavi seçeneklerini belirlemek için kolaylaştırıcı faktörlerdir.

Anahtar Sözcükler

Ankilozan spondilit, İnterlökin-17, Tümör Nekrozis Faktör alfa, Hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Objective

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease affecting the spine and sacroiliac joints. This study aimed to investigate the effects of IL-17 and TNF- α on the pathogenesis of AS as well as their association with disease activity and duration, treatment type, and initiation time.

Material and Methods

The study included 91 patients diagnosed with AS, 29 patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) and 31 healthy volunteers. The serum levels of TNF- α and IL-17 were measured using an ELISA kit, while the patient files concurrently recorded levels of C-reactive protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores.

Results

31.9% of AS patients received conventional treatment, while 68.1% received anti-TNF treatment. Significant differences were detected in interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels among groups. RA patients had lower IL-17 levels compared to other groups (p: 0.012), and conventional treatment-receiving AS and RA patients had lower TNF- α levels compared to anti-TNF-receiving AS patients and healthy volunteers (p: 0.009). Significant differences were found in IL-17 and TNF- α levels between conventionally treated AS patients and healthy volunteers. No significant differences were found in IL-17 and TNF- α levels between anti-TNF treated AS patients and healthy volunteers. While there was no statistical difference in BASFI, ESR, CRP, IL-17, and TNF- α levels between anti-TNF treated and conventionally treated AS patients, patients receiving anti-TNF treatment had lower BASDAI scores (p: 0.036).

Conclusion

Biomarkers such as IL-17 and TNF- α facilitate monitoring treatment efficacy and determining patient-specific treatment options.

Key Words

Ankylosing spondylitis, Interleukin-17, Tumor Necrosis Factor- α , Disease activity

GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropati (SpA) grubundan bir hastalıktır. SpA ortak klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik İnsan Lökosit Antijeni-27 (HLA-B27) ve pozitif aile öyküsü özelliklere sahip kronik, sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalık grubudur. Klinik olarak omurgada (sakroileit, spondilit) görülen, periferik eklemleri (ağırlıklı olarak alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan oligoartrit, entezit, daktilit) ve sistemik özelliğinden dolayı eklem dışı organ tutulumuna (uveit, enterik mukozal lezyonlar, deri lezyonları) yol açabilen heterojen bir gruptur (1). Günümüzde AS tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Mevcut farmakolojik tedaviler steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve tümör nekroz faktör (TNF) blokerleridir (2). Periferik tutulumlu AS tedavisinde hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlardan hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD), sulfasalazin (SLZ) kullanılmaktadır. Son yıllarda, interlökin (IL)-23 / IL-17 yolağının AS patogeneğinde önemli olduğu ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir (2, 3). IL-17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir (2). AS patogeneğinde önemli yere sahip olan IL-17 yolağı, AS'nin yeni tedavi stratejilerinde önemli hedef olarak görülmektedir. Bu biyobelirteçlerin kullanılması, hastalara özel ve etkili yeni tedavilerin geliştirilmesini hızlandırabilir (4). IL-17 inhibisyonunun AS tedavisindeki potansiyel avantajlı etkisini doğrulamak gerekmektedir. Bu tedavilerin AS kontrolündeki etkisini belirlemek için hâlâ kapsamlı kanıtlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada AS'li hastalarda serum IL-17 ve TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka kontrol çalışması için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulundan 19.01.2017 tarih 70904504/8 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışma uzmanlık tezinden üretilmiş olup, araştırma ve yayın ve etiğine, Helsinki Deklarasyon İlkeleri'ne uyularak gerçekleştirildi; katılımcılara çalışmanın amacı ve kapsamı açıklanarak her birinden onam alındı. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Haziran 2017 ile Haziran 2018 yılında Romatoloji Polikliniği'ne başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden New York AS tanı kriterlerini karşılayan 91 hasta dahil edildi (2). Bu grup çalışmamızın vaka grubunu oluşturdu. Komorbiditesi (hematolojik malignite, solid tümör, aktif enfeksiyonu vb.) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatizma Karşıtı Ligi'nin (EULAR) geliştirdiği 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre tanı konmuş 29 RA hastası, hastalık kontrol grubu olarak alındı. RA hastalarının aktivite değerlendirilmesi DAS-28 (Disease Activity Score-28 Joints) göre yapıldı

(12). Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından vaka grubu ile eşleştirilmiş 31 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sağlıklı kontroller kartopu olasılıksız örneklem yöntemi ile seçildi. Hastanede çalışan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş üzeri sağlık personelleri kontrol grubunu oluşturuldu. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), klinik değerlendirmeler için kullanıldı (5, 6). Tüm hastaların demografik verileri, hastalık süresi ve klinik özellikleri, sigara içme durumunu gösteren bilgiler kaydedildi. Yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden ve hastalardan alınan rutin kan tahlillerini verme aşamasında ekstrasdan bir tüp kan örneği alındı. Rutin biokimya paramterleri içerisinde çalışılan Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri not edildi. Serum TNF- α ve IL-17 düzeylerini ölçmek için kan örnekleri 2500 rpm'de yedi dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrılan plazma kısımları, heparinize tüplerde -80°C'de saklandı. Yeterli miktarda örnek toplandıktan sonra her biri ayrı ayrı TNF- α ve IL-17 ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Hastalar Anti-TNF tedavisine tanı konduktan sonra ilk 1 yıl içinde başladı ise bu grup erken başlangıçlı Anti-TNF tedavisi grubu olarak tanımlandı. Tanıyı takiben 1 yıldan sonra tedavi başlananlar ise geç başlangıçlı grup olarak tanımlandı. Bu ayrışma sitokinlerin serum düzeylerinde değişiminin oturması ve hastalığın konvansiyonel tedavisinin etkinliğinin 1 yılda oturması öngörülerek belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows, sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min-maks) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı, görsel (histogramlar ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler için iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalı analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı; normal dağılıma uyan veriler için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ayrı gruplar arasındaki karşılaştırma analizleri ki-kare testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi, iki yönlü p değeri 0.05'ten düşük olarak belirlendi.

BULGULAR

Bu çalışmaya AS tanısı alan 91 hasta, RA tanısı alan 29 hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Sağlıklı gönüllülerin 19'u (%61,3) kadın, 12'si (%38,7) erkek, Anti-TNF alan AS hastalarının 19'u (%30,6) kadın, 43'ü (%69,4) erkek, konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının 19'u (%65,5) kadın, 10'u (%34,5) erkek, RA hastalarının 24'ü kadın (%82,8) 5'i (%17,2) erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo I).

Tablo I. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

Gruplar		Yaş		Cinsiyet	
		Mean ±sd	Median (Min.- Maks.)	Erkek n (%)	Kadın n (%)
1: Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62)		40,9±12,1	39,5(19-72)	43(69,4)	19(30,6)
2: Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)		43,3±10,9	41(20-65)	10(34,5)	19(65,5)
3: Romatoid Artrit (N=29)		51,9±14,1	50(23-84)	5(17,2)	24(82,8)
4: Sağlıklı Gönüllüler(N=31)		38,9±14,9	38(20-74)	12(38,7)	19(61,3)
P Değerleri	Grup 1-4	0,001¹		0,001²	
	Grup 1 ve 2	0,371 ³		0,004 ⁴	
	Grup 1 ve. 3	0,001 ³		0,001 ⁴	
	Grup 1 ve. 4	0,470 ³		0,009 ⁴	
	Grup 2 ve. 3	0,013 ³		0,230 ⁴	
	Grup 2 ve. 4	0,194 ³		0,943 ⁴	
	Grup 3 ve. 4	0,001 ³		0,119 ⁴	
¹ One-way ANOVA testi ² Pearson ki-kare testi ³ Independent samples t test ⁴ Continuity correction ki-kare testi					

Çalışmaya alınan AS hastalarının 29'u (%31,9) konvansiyonel AS tedavisi alırken, 62'si (%68,1) anti-TNF tedavisi aldı. Anti-TNF tedavisi alan hastaların 21'i (%33) ilk 1 yıl içinde erken anti-TNF tedavisi alan, 41'i (%66) 1 yıldan sonra geç anti-TNF tedavisi başlanan hastalardı. Anti-TNF tedavisi alan hastaların 15'i (%24) Etanercept, 23'ü (%37)

İnfliksımab, 16'sı (%26) Adalimumab, 5'i (%8) Golimumab, 3'ü (%5) Sertolizumab tedavisi aldı. Çalışmaya katılan tüm gruplar karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarında IL-17 düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile RA hastalarının TNF- α düzeyleri anti-TNF alan AS hastaları

Tablo II. Çalışma gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

	Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62) G1	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29) G2	Romatoid Artrit (N=29) G3	Sağlıklı Gönüllüler (N=31) G4	Grup 1- 4 p
IL-17					
Mean ±sd	2,6±0,4	2,2±0,8	1,9±1,0	2,5±0,8	0,012 *
Median (Min.-Maks.)	2,6(1,3-3,4)	2,5(0,4-3,4)	2,1(0,2-3,1)	2,8(0,6-3,4)	
TNF-α					
Mean ±sd	1,8±0,8	1,5±0,9	1,3±0,8	2,1±1,1	0,009 *
Median (Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,3)	1,3(0,1-3,4)	1,4(1,7-3,5)	2,6(0,2-3,5)	
*Kruskal Wallis testi TNF-α: tümör nekroz faktör					

ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu (Tablo II). Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyleri daha düşük bulundu. Anti-TNF tedavi alan AS hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 ile TNF- α düzeyleri arasında an-

lamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,043, 0,033, 0,111 ve 0,065). Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları karşılaştırıldığında BASFİ, ESH, CRP, IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi ($p>0,05$). Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastaların BASDAİ puanı

Tablo III. Anti-TNF tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastaların karşılaştırılması

	Anti-TNF Tedavisi Alan AS (n=62)	Konvansiyonel Tedavi AlanAS (n=29)	p*
BASDAİ			
Mean ±sd	3,1±2,5	4,3±2,5	0,036*
Median (Min.-Maks.)	2,8(0-10)	4,0(0-8)	
BASFİ			
Mean ±sd	2,6±2,4	3,1±2,3	0,379*
Median (Min.-Maks.)	2,1(0-9)	3,0(0-7)	
ESH			
Mean ±sd	18,2±16,3	19,1±16,9	0,772*
Median (Min.-Maks.)	13,0(2-69)	18,0(2-80)	
CRP			
Mean ±sd	0,9±1,5	0,9±1,2	0,773*
Median (Min.-Maks.)	0,4(0-9)	0,6(0-5,5)	
IL-17			
Mean ±sd	2,6±0,4	2,2±0,8	0,168*
Median (Min.-Maks.)	2,6(1,3-3,4)	2,5(0,4-3,4)	
TNF-α			
Mean ±sd	1,8±0,8	1,5±0,9	0,078*
Median (Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,3)	1,3(0,1-3,4)	
*Mann Whitney U testi			

BASDAİ; Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index , BASFİ ; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index , ESR; Sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, IL; İnterlökin, TNF- α ; Tümör nekroz faktörü alfa

daha düşük saptanmıştır ($p=0,036$) (Tablo III). Anti-TNF tedavisine erken başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunulmadı ($p>0,05$) (Tablo IV). Anti-TNF tedavisine geç başlanan hastalar ile

konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında IL-17 düzeyleri arasında anlamlı fark varken, TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,089$). Anti-TNF tedavisine geç başlanan hastaların IL-17 düzeyi daha yüksek ölçülmüştür (Tablo IV).

Tablo IV. Anti-TNF tedavisine başlama zamanına göre çalışma gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

	Anti-TNF Tedavisine Erken Başlanan AS (N=21)	Anti-TNF Tedavisine Geç Başlanan AS (N=41)	Konvansiyonel Tedavi Alan AS (N=29)	p*
IL-17				
Mean $\pm$ sd	2,5 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,9	G1 ve G2=0,438
Median (Min.-Maks.)	2,5(1,3-3,1)	2,6 (1,6-3,4)	2,1 (0,4-3,4)	G1 ve G3=0,096
				G2 ve G3=0,010
TNF-α				
Mean $\pm$ sd	1,7 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,9	G1 ve G2=0,624
Median (Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,0)	1,3(0,1-3,4)	1,4(1,7-3,5)	G1 ve G3=0,205
				G2 ve G3=0,089
*Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör				

Bu çalışmada BASDAİ ≥ 4 olan 40 (%44) AS hastası mevcuttur. BASDAİ puanı ≥ 4 olan AS hastalarının ESH

düzeyi BASDAİ puanı < 4 olan hastalardan yüksek iken, TNF- α düzeyi düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,001$) (Tablo V).

Tablo V. BASDAİ puanı ≥ 4 ile BASDAİ puanı < 4 olan AS tanılı hastaların karşılaştırılması

	BASDAİ puanı≥4 N=40	BASDAİ puanı<4 N=51	p
Yaş			
Mean ±sd Median (Min.-Maks.)	44,1±11,0 43(26-68)	39,8±12,0 38(19-72)	0,084*
ESH			
Mean ±sd Median (Min.-Maks.)	24,7±19,6 21,5 (2-80)	13,7±11,5 10,0 (2-51)	0,004**
CRP			
Mean ±sd Median (Min.-Maks.)	1,2±1,7 0,6 (0-9)	0,7±1,1 0,4 (0-7,1)	0,209**
IL-17			
Mean ±sd Median (Min.-Maks.)	2,4±0,5 2,6 (0,7-3,4)	2,5±0,6 2,5 (0,4-3,4)	0,693**
TNF-α			
Mean ±sd Median (Min.-Maks.)	1,4±0,6 1,3 (0,1-3,1)	1,9±0,9 1,6 (0,2-3,4)	0,001**

**Independent samples t test*
*** Mann Whitney U testi*
ESH eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TNF-α: tümör nekroz faktör

TARTIŞMA

Bu çalışmada, AS hastalarında serum IL-17 ve TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgular, IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu gösterdi. RA hastalarında IL-17 düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulunurken, konvansiyonel teda-

vi alan AS hastaları ve RA hastalarının TNF- α düzeyleri, anti-TNF alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşüktü. Bu durum konvansiyonel tedavinin başladığı dönemlerde hastalığın daha erken fazda olması nedeni ile ve sonrasında cevap vermeyen hastalarda yükselmesi nedeni ile olabileceği akla gelmektedir. TNF- α ve IL-17, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıkların patogene-

inde önemli bir rol oynayan pro-inflamatuvar sitokinlerdir. Çalışmalarda IL-17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir (7, 8). TNF- α , inflamatuvar süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynayan bir sitokin olarak bilinir. Ankilozan spondilitli hastaların serumunda TNF- α ve IL-17A seviyeleri yüksek bulunmuştur (9, 10). Ayrıca TNF- α ve IL-17, ankilozan spondilitin tedavisinde hedef alınabilen önemli moleküllerdir. Anti-TNF- α antikorları ve IL-17A inhibitörleri, hastalık aktivitesini azaltmak ve semptomları kontrol altına almak için kullanılan etkili tedavilerdir (11, 12).

AS tedavisindeki esas amaç semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıklı ilişkili hayat kalitesini uzun dönemde en üst seviyede tutmaktır. Farmakolojik tedavide, aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, ilk basamak tedavi olarak kullanılan NSAİİ ve periferik tutulumu olan hastalar ek olarak SLZ gibi hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır (13-15). Türkiye'de şu anda infliximab, etanercept, adalimumab, sertolizumab ve golimumab AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır (16). Çalışmamızda konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha düşük bulundu. Anti-TNF tedavi alan AS hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Çalışmamızda anti-TNF tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında anti-TNF tedavi alan hastaların BASDAİ değerleri daha düşük bulundu. Anti-TNF tedavi alan hastaların BASDAİ değerlerinin daha düşük olmasını, Anti-TNF tedavisinin konvansiyonel tedaviye göre inflamasyonu daha çok baskılamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bundan dolayı, bu değerlerin anlamlı düzeyde değişebildiği akla gelmektedir. Çalışmamızda anti-TNF tedavisine geç başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastaların IL-17 düzeyleri karşılaştırıldığında, anti-TNF tedavisine geç başlanan hastalarda IL-17 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da bize son yıllarda spondilartropatilerin inflamasyonunda önemli bir sitokin olan IL-17'nin, anti-TNF tedavisine geç başlanan hastalarda kronik inflamasyonun daha yüksek olabileceğini akla getirmektedir ve bu durum tedaviye geç başlanan hastalarda IL-17 düzeyinin yüksekliğinin kemik değişiklikleri ve iyileşme sonucu gelişen sindesmotitlerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile RA hastalarının TNF- α düzeyleri anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu. Bu durum TNF- α 'nın inflamatuvar alanlarda kullanılmasına bağlı serum düzeylerinde düşüklük olmasına ve lokal inflamasyonun daha yoğun olmasına bağlı olabilir. Anti-TNF tedavi alan AS hastaları

ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık BASDAİ skoru yüksek olanlarda serum TNF- α daha düşük tespit edildi. Bu sonuç bize özellikle anti-TNF tedavisi alan hastalarda hastalık sürecini belirlemede BASDAİ puanı ile birlikte serum TNF- α düzeyinin kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Anti-TNF ajanların AS'de etkinliği 2014 yılında meta analizde hastalık aktivitesinde anlamlı düzelmelere sebep olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları karşılaştırıldığında BASFİ, ESH, CRP, IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastaların BASDAİ puanı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca Anti-TNF tedavisine erken başlanan AS hastaları ile Anti-TNF tedavisine geç başlanan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında fark saptanmadı. Anti-TNF tedavi alan hastalarda inflamasyon parametrelerinde konvansiyonel tedaviye göre daha fazla düzelme olmaktadır. Bu da tedavide kullanılan anti-TNF ajanlarının inflamasyonu baskılamada daha etkili olduğunu göstermekle birlikte daha geniş çaplı tedavilere ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışma ile TNF sitokinin RA hastalığındaki önemi görülmüştür. Keza IL-17 sitokinin AS hastalarında ileri dönemde sindesmotit oluşumu gibi patolojik iyileşme oluşumunda etkili olabileceği yönündeki çalışmalara paralel olabilecek şekilde geç anti-TNF başlanan hastalara IL-17 değerlerindeki yükseklik görülmesi bu konuda daha fazla çalışma yapabilmek konusunda cesaretleri artıracaktır diye düşünülmüştür.

Etik komite Onayı

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2017 /70904504/8).

Hasta Onamı

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir, Tasarım, Denetleme M.E.T, Veri Toplanması ve İşlenmesi N.G.A, Analiz ve Yorumlama Ü.Y, Literatür Taraması E.G, Eleştirel İnceleme V.Y

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Proje Numarası: TTU-2017-2607

1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology 2006; 20(3):401-17.
2. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism 1984; 27(4):361-8.
3. Groen SS, Sinkeviciute D, Bay-Jensen AC, Thudium CS, Karsdal MA, Thomsen SF, Schett G, Nielsen SH. Exploring IL-17 in spondyloarthritis for development of novel treatments and biomarkers. Autoimmunity Reviews 2021; 20(3):102760.
4. Danve A, O'Dell J. The ongoing quest for biomarkers in Ankylosing Spondylitis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015; 18(8):826-34.
5. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J rheumatol 1994; 21(12):2281-5.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. The Journal of rheumatology 1994; 21(12):2286-91.
7. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M-H, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. Journal of Biological Chemistry 2003; 278(3):1910-4.
8. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity 2000; 13(5):715-25.
9. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, Lee HT, Chen MH, Tsai CY, Chou CT. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. Journal of the Chinese Medical Association 2012; 75(7):303-8.
10. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. Rheumatology international 2009; 29:1343-7.
11. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. Clinical rheumatology 2011; 30:269-73.
12. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston J. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2009; 60(6):1647-56.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. The Lancet 2007; 369(9570):1379-90.
14. Garg N, Van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? Best practice & research Clinical rheumatology 2014; 28(5):663-72.
15. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(6):978-91.
16. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları/Current treatment approaches in patients with ankylosing spondylitis. Dicle Tıp Dergisi 2015; 42(1):123.
17. Aksu K. Ankilozan spondilit tedavisinde sertolizumab pegol. RAED Journal/RAED Dergisi. 2015.