



Aksiyal Spondiloartrit Hastalarında Serum Endokan Seviyesinin ve Hastalık Aktivitesiyle İlişkisinin Araştırılması

Sevgi Gündüz¹, İbrahim Gündüz², İbrahim Kaplan³, Mehmet Çağlayan⁴

1 Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastahanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Elazığ, Türkiye

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD, Elazığ, Türkiye

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Diyarbakır, Türkiye

4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 22.08.2023; Revizyon: 16.10.2023; Kabul Tarihi: 22.10.2023

Öz

Amaç: Spondiloartrit (SpA) terimi; ortak klinik, genetik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri olan bir grup hastalığı tanımlayan ortak bir terimdir. Hastaları takipte kullanılabilecek duyarlı bir biyobelirteç maalesef yoktur. Yapılan çalışmalarla endokanın akut ve kronik enflamasyonun değişik basamaklarında önemli görevler üstlendiği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada aksiyel SpA (axSpA) tanılı hastalarda serum endokan düzeylerini, bu düzeylerin klinik ve laboratuvar parametreler ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya “Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)” tarafından axSpA için geliştirilmiş ASAS sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış axSpA hastaları ve bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri kayıt edildi. Eş zamanlı alınan serumda endokan düzeyleri “enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA)” ile ölçüldü.

Bulgular: Spondiloartrit grubu ile kontrol grubu arasında serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (p: 0,084). Alt grup analizinde de 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (p:0,175). Serum endokan düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında pozitif korelasyon (r:0,335 ve p:0,009), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasında negatif korelasyon (r:-0,32 ve p:0,010) görüldü. Serum endokan düzeyleri ile sabah tutukluğu süresi arasında anlamlılık düzeyine yaklaşan negatif korelasyon görüldü (r: -0,294 p: 0,022).

Sonuç: Serum endokan düzeyleri değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Serum endokan düzeyleri bazı laboratuvar parametreleri arasında korelasyon görüldü. Bu moleküllerin axSpA patogenezindeki rolünün, tanı ve takipte kullanılmasının yerinin daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Aksiyel spondiloartrit, ankilozan spondilit, endokan

DOI: 10.5798/dicletip.1412069

Correspondence / Yazışma Adresi: İbrahim Gündüz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD, Elazığ, Türkiye e-mail: abrahim724gunduz@hotmail.com

Investigation of Serum Endocan Level and Its Relationship with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis

Abstract

Aim: The term spondyloarthritis (SpA); It is a collective term describing a group of diseases with common clinical, genetic, laboratory and radiological features. Unfortunately, there is no sensitive biomarker that can be used in the follow-up of patients. Studies have shown that endocan plays an important role in different stages of acute and chronic inflammation. In this study, we aimed to investigate serum endocan levels and the correlation of these levels with clinical and laboratory parameters in patients diagnosed with axial SpA (axSpA).

Methods: AxSpA patients diagnosed according to the ASAS classification criteria developed for axSpA by the "Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)" and healthy volunteers without known disease were included in the study. Demographic, clinical features and laboratory data were recorded. Endocan levels in serum taken simultaneously were measured by "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)".

Results: There was no statistically significant difference in serum endocan levels between the spondyloarthritis group and the control group (p: 0.084). In the subgroup analysis, there was no statistically significant difference between the 3 groups (p:0.175). There was a positive correlation between serum endocan level and hemoglobin level (r:0.335 and p:0.009), and a negative correlation (r:-0.32 and p:0.010) between erythrocyte sedimentation rate (ESR). Negative correlation was observed between serum endocan levels and the duration of morning stiffness, approaching the level of significance (r: -0.294 p: 0.022).

Conclusion: When serum endocan levels were evaluated, no statistically significant difference was observed between the patient and control groups. There was a correlation between serum endocan levels and some laboratory parameters. We think that more comprehensive clinical studies are needed to better understand the role of these molecules in the pathogenesis of axSpA and their use in diagnosis and follow-up.

Keywords: Axial spondylarthritis, ankylosing spondylitis, endocan.

GİRİŞ

Spondiloartrit (SpA) terimi; ortak klinik, genetik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri olan bir grup hastalığı tanımlayan ortak bir terimdir¹. SpA hastaları klinik prezantasyonlarına göre baskın olarak periferik SpA ve baskın olarak axSpA olan hastalar olarak sınıflandırılabilir ve bu iki alt tip arasında bir miktar örtüşme görülebilir². AxSpA hem radyografik olmayan aksiyel spondiloartritli (nr-AxSpA) hem de radyografik aksiyel spondiloartritli (r-AxSpA:AS) hastaları kapsar¹. Klinik pratikte hastaları takipte kullanılacak hastalık aktivasyonunu gösterebilecek istenilen düzeyde duyarlı bir biyobelirteç henüz yoktur.

Endokan (endothelial cell specific molecule 1-ESM-1), yakın zamanda tanımlanmış bir insan endotel hücrelerine özgü dermatan sülfat proteoglikandır³. Beşinci kromozomun uzun kolunda yer alan üç ekzon ve araya giren iki

intron içeren tek bir gen, endokanı kodlar. Endokan 165 aminoasitten oluşan bir protein çekirdeği ve buna kovalent olarak bağlı dermatan sülfat kısmından oluşan 20 kDa ağırlığında bir proteoglikandır^{4,5}. Endokan vasküler endotel tarafından eksprese edilir ve salınımı çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir⁵. Endokan, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve neovaskülarizasyon gibi enflamasyonda önemli olan biyolojik süreçlerde yer alır³. İnflamatuar sitokinlerden interlökin-1 (IL-1) ve TNF- α endokan ekspresyonunu indüklediğinden, endokan kan seviyeleri, tedaviye yanıtı, enflamasyonun varlığını ve enflamasyonun şiddetini yansıtabilir³. Serum endokan düzeyinin inflammatuar romatizmal hastalıklar olan Behçet hastalığında^{6,7}, juvenil idiyopatik artritte⁸, romatoid artritte⁹ ve psöriaziste¹⁰ arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada kronik, inflamatuvar bir hastalık olan ve fonksiyonel kayıplara neden olan axSpA'da serum endokan düzeylerinin ve bu düzeylerin klinik bulgular olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Çalışmaya Şubat 2021- Nisan 2021 tarihleri arasında ASAS 2009 aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterlerini karşılayan axSpA tanısı almış, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, 20-55 yaş arası hastalar alınmıştır. Ayrıca yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu, bilinen hastalığı olmayan gönüllü sağlıklılar alındı.

Çalışmaya başlamadan önce "Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı" 07 Ocak 2021 tarih 267 karar numarası ile alınmıştır.

Çalışmaya malignensi öyküsü olan hastalar, otoimmün veya otoinflamatuvar başka bir hastalığa sahip olan hastalar, endokan düzeyini etkileyebilecek hastalığa sahip olan hastalar ve çalışmaya katılımı kabul etmeyen hastalar alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılarak yazılı onam alındı. Hastaların axSpA açısından demografik ve klinik özellikleri, ekstraartiküler tutulumlarının varlığı ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Hastalık aktivasyon değerlendirmesi olarak "Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi" (BASDAI) ve "Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru (ASDAS)-CRP" sorgulaması yapıldı^{11,12}. Fonksiyonel kapasite 10 sorudan oluşan "Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)" ile değerlendirildi¹³. Ayrıca hastaların fonksiyonel işlevleri 18 sorudan oluşan ve "Evet/Hayır" yanıtlarından oluşan "AS yaşam kalitesi anketi" ile değerlendirildi.

Kan Örneklerinin Eldesi ve Laboratuvar Verileri

Hasta ve kontrol grubunda eş zamanlı bakılmış ise tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, ÜRE,

kreatinin, AST, ALT ve herhangi bir zamanda bakılmış olan HLA-B27 sonucu kayıt edildi. Radyolojik görüntüleme varsa pelvis AP grafisi ve sakroiliak eklem MRG bulguları kayıt edildi.

Serum endokan düzeyleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında daha önce -80 derecede saklanan hasta serumlarında ELİSA yöntemi ile (Rel Assay Diagnostics marka Human ENDOKAN ELİSA KİT kullanılarak) ölçüldü. Sonuçlar ng/L şeklinde ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde "IBM SPSS 21.0 for Windows" istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren; iki grup arasındaki karşılaştırmada Bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen iki seçenekli gruplamların karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren; ikiden çok seçenekli gruplamların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, Normal dağılım göstermeyen; ikiden çok seçenekli gruplamların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Korelasyon analizi yine parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanamamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizinden biri seçilerek yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınarak, $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler: Çalışmaya 30 biyolojik ajan tedavisi alan axSpA hastası, 30 NSAİİ kullanan axSpA hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik özellikleri tablo-1'de gösterilmiştir. NSAİİ tedavisi alan hastaların en düşük çalışma oranına sahip olduğu görüldü (NSAİİ kullanan grup %26, biyolojik

grubunda %50 kontrol grubunda %73 ve p:0,001*) (Tablo 1).

Tablo I: Demografik ve Klinik Özellikler

Demografik Özellik	Biyolojik	NSAİİ	Kontrol	P değeri
Yaş	34,37±9,5	34,73±10,78	33,97±8,31	0,953
Cinsiyet: Erkek n (%)	23 (%76,7)	15(%50)	19 (%63,3)	0,101
VKI (kg/m ²)	25,31±3,79	25,83±5,21	25,67±2,85	0,880
Çalışma durumu: Çalışıyor n (%)	15 (%50)	8 (%26,7)	22 (%73,3)	0,001*
Bel ağrısı süresi (yıl)	12,03±5,7	9,40±6,4		0,025*
Semptom tanı arasındaki süre (yıl)	4,63±4,03	4,03±3,9		0,561
Sabah tutukluğu süresi (dakika)	43±31	50±39		0,450
Topuk ağrısı n(%)	20(%67)	21(%70)		0,781
Periferik artrit n(%)	14 (%47)	10(%33)		0,292
Psöriazis n(%)	4(%13)	0(%0)		0,112
Daktilit n(%)	2(%7)	1(%3)		1,0
İnflamatuvar barsak hastalığı n(%)	0(%0)	1(%3)		1,0
Üveit öyküsü n(%)	6(%20)	2(%7)		0,254
Aile öyküsü n(%)	14(%47)	9(%30)		0,184
NSAİİ yanıtı n(%)	20(%67)	30(%100)		0,001*
HLA B-27 pozitifliği n(bakılmışlar içinde (%))	17(%70)	12(%63)		0,594

VKI: Vücut kitle indeksi, NSAİİ: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar, HLA: İnsan Lökosit Antijenleri

BASDAİ skoruna göre aktif olan (≥4) hasta sayısı istatistiksel açıdan NSAİİ alan hasta grubunda daha çoktu (p:0,02*). ASDAS-CRP skoruna göre de NSAİİ alan hasta grubunda aktif olan hasta sayısı anlamlı derecede daha fazlaydı (p: 0,013*). Yüksek değerlerin kötü yaşam kalitesini ifade ettiği AS yaşam kalitesi anketi sonucu NSAİİ alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,045*) (Tablo 2).

Tablo II: BASDAİ, ASDAS-CRP, BASFİ, AS Yaşam Kalitesi İ.

Klinik parametre	Biyolojik	NSAİİ	P değeri
BASDAİ Skoru	3,2±1,92	4,3±1,79	0,02*
BASDAİ ≥4	10(%33)	19(%63)	0,039*
ASDAS-CRP Skoru	2,3±0,85	2,8±0,61	0,013*
ASDAS-CRP	İnaktif	3(%10)	0(%0)
	Orta	7(%23)	4(%13)
	Yüksek hastalık	16(%53)	22(%73)
	Çok yüksek	4(%13)	4(%13)
BASFİ Skoru	3,5±2,29	4,4±1,67	0,074
AS yaşam kalitesi anketi	9,3±5,4	11,9±4,1	0,045*

BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru, CRP: C reaktif protein, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, AS: ankilozan spondilit.

Laboratuvar-Radyolojik Özellikler Bulguları: axSpA ve kontrol grubu ile laboratuvar parametrelerinin

karşılaştırması tablo 3'de gösterilmiştir. Hasta grubunda CRP değeri istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p:0,010). Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Serum endokan düzeyleri açısından bakıldığında axSpA grubunda endokan düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi (p:0,084).

Tablo III: SpA ve Kontrol Grubu Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar parametresi	Hasta (n:60)	Kontrol (n:30)	p değeri
CRP (üst sınır:0,5)	0,33	0,3	0,010*
Median (min-max)	(0,22-7,0)	(0,23-1,1)	
Sedimentasyon (mm/s)	6	4	0,119
Median (min-max)	(1-50)	(2-19)	
WBC	7600	7900	0,761
Median (min-max)	(4700-14800)	(4300-9800)	
Hemoglobin	14,0	14,95	0,494
Median (min-max)	(9,5-16,5)	(10-18)	
Trombosit	299000	289000	0,234
Median (min-max)	205000-480000)	(177000-455000)	
Endokan düzeyi (ng/dl) (min-max)	104,09 (76,10-1461,20)	150,39 (80,49-1899,14)	0,084

CRP: C reaktif protein, WBC: Kan lökosit sayısı

Laboratuvar verilerinin alt grup analizinin yapıldığı istatistik verileri tablo-4’de gösterilmiştir. NSAİİ kullanan grupta CRP değeri ve ESH değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırası ile p:0,032* ve p:0,038*). Hemoglobın değeri NSAİİ kullanan grupta diğer iki gruba göre gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (sırası ile p:0,015* ve p:<0,001*).

Serum endokan düzeyleri alt grup analizinin yapıldığı istatistik verileri tablo 4’te yer almıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (p:0,175) ancak her iki hastalık grubunda (hem biyolojik alan grupta hem NSAİİ kullanan grupta) serum endokan düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edildi.

Tablo IV: Laboratuvar Parametrelerinin Biyolojik, NSAİİ ve Kontrol Alt Grup Analizi

Laboratuvar parametresi	Grup	Kıyas grubu	P değeri
CRP (üst sınır:0,5)	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,032*
		Biyolojik kullanan SpA	0,603
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,251
Sedimentasyon (mm/s)	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,038*
		Biyolojik kullanan SpA	0,211
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,708
WBC	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,741
		Biyolojik kullanan SpA	0,728
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,295
Hemoglobın	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,015*
		Biyolojik kullanan SpA	<0,001*
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,190
Trombosit	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,076
		Biyolojik kullanan SpA	0,055
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,989
Endokan düzeyi (ng/dl)	NSAİİ kullanan SpA	Kontrol	0,149
		Biyolojik kullanan SpA	0,623
	Biyolojik kullanan SpA	Kontrol	0,607

CRP: C reaktif protein, NSAİİ: Non Steroidal Antiinflatuar İlaçlar, SpA: Spondiloartrit, WBC: Kan lökosit sayısı,

Serum Endokan Düzeylerinin Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu: Laboratuvar, radyolojik parametrelerin demografik ve klinik aktivite indeksleri ile korelasyonu tablo 5’de yer almaktadır. Endokan düzeyi ile hastalık süresi arasında korelasyon görülmedi. Serum endokan düzeyinin sabah tutukluğu süresi ile anlamlılık düzeyinde negatif korelasyonu saptandı.

Tablo V: Laboratuvar, Radyolojik Parametrelerin Demografik ve Klinik Aktivite İndeksleri ile Korelasyonu

		Sabah tutukluğu süresi	BASDAI skoru	ASDAS CRP	BASFI skoru	AS Y.K. anketi	BASMI skoru
Endokan düzeyi (ng/dl)	Rho-R	-,294*	-0,120	-0,219	0,034	0,04	0,167
	p	0,022	0,359	0,093	0,796	0,737	0,202

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru, CRP: C reaktif protein, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, AS Y.K.: ankilozan spondilit yaşam kalitesi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks.

Serum endokan düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu tablo 6’de gösterilmiştir. Serum endokan düzeyi hemoglobın düzeyi arasında pozitif korelasyon (r: 0,335** ve p:0,009), ESH arasında negatif korelasyon (r:-0,32* ve p: 0,010) görüldü.

Tablo VI: Laboratuvar Parametrelerinin Serum Endokan düzeyi ile Korelasyonu

		CRP	ESH	WBC	HGB	PLT
Endokan düzeyi (ng/dl)	Rho-R	0,117	-0,32*	0,212	0,335**	0,105
	p	0,375	0,010	0,103	0,009	0,424

CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, WBC: Kan lökosit sayısı, HGB: Hemoglobın, PLT: Trombosit

Psöriazis eşlik eden hastaların endokan düzeyi daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi (p: 0,170). Üveit eşlik eden hastaların serum endokan düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte daha düşüktü (p: 0,732).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre axSpA hastaları ile kontrol grubu arasında serum endokan düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Spondiloartritlerin takibinde akut faz reaktanlarının duyarlılığı düşüktür¹⁴. SpA hastalarının sadece %40-75'inde yüksek ESH ve CRP düzeyleri görülmüştür¹⁴⁻¹⁶. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP veya ESH yüksekliği; NSAİİ alan hasta grubunda %53, biyolojik alan grupta %40, genel axSpA grubunda %46 oranındaydı. Bu da SpA hastalarında ESH ve CRP'nin klinik takipte ve tedavi kararını vermede yetersiz olduğunu, daha sensitif ve spesifik biyobelirteçlerin bulunması gerektiğini ve laboratuvar bulgulara ek olarak hastaların klinik bulgular ile değerlendirilmesinin daha sağlıklı olacağını göstermektedir.

Gecikmiş ve yetersiz tedavi alan spondiloartrit hastalarının ciddi klinik ve ekonomik yükünün olduğu gösterilmiştir¹⁷. Adalimumab tedavisi alan hastalarda iş verimliğinin %24,4 oranında arttığı gösterilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda NSAİİ alan hastaların klinik değerlendirmede daha aktif olduğunu ve daha düşük oranda çalışma oranına sahip olduğunu tespit ettik, dolayısıyla bu veri yetersiz tedavi alan hastaların hastalık aktivitesine bağlı daha yüksek oranda iş gücü kaybı yaşadığını ve daha yüksek ekonomik yüke neden olduğunu desteklemektedir.

Balta ve arkadaşlarının psöriazis vulgaris hastalarında yapmış olduğu çalışmada serum endokan düzeyi psöriazis hastalarında daha yüksek saptanmış¹⁰. Endokan düzeyleri ile PASİ cilt skoru, hsCRP ve ESH korele bulunmuş. Ancak bu çalışmada spondiloartrit grubu hastalıklardan olan psöriatik artrit dışlama kriteri olarak belirtilmiş. Yine psöriazis hastalarında Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum endokan düzeylerinin hastalık aktivitesi ile anlamlı düzeyde korele olduğu

görülmüş¹⁹. Bizim çalışmamızda da psöriazis tanısı olan hastaların serum endokan düzeyi psöriazis tanısı olmayan hastalara göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemesinin nedeni psöriazis tanısı olan hastalarımızın sayısının az olmasından kaynaklı olabilir (sadece 4 hastamızda psöriazis vardı).

Endokan düzeyinin vasküler hasar ile giden durumlarda arttığı bilinmektedir. Balta ve arkadaşlarının Behçet hastalarında serum endokan düzeyini değerlendirdiği çalışmada serum endokan düzeyi Behçet hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi, ESH ve CRP düzeyi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş⁷. Ayrıca artrit olan hastalarda daha yüksek olduğu ve üveit varlığında ise endokan düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiş. Balta ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamız da üveiti olan hastaların serum endokan düzeyi daha düşük saptanmış ancak istatistiksel açıdan bu fark anlamlı çıkmamıştır. Bu çalışmada sistemik tedavi alan hastalar çalışmalara alınmamıştır bizim yaptığımız çalışmada sistemik tedavi alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle çalışmamızda serum endokan düzeyi sistemik tedaviden etkilenmiş ve düşük çıkmış olabilir.

Karotis intima media kalınlığının kardiyovasküler hastalıkları göstermede etkili olduğu ve serum endokan düzeyinin intima media kalınlığı ile korele olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalarda serum endokan düzeyi ile intima media kalınlığının korele olduğu gösterilmiştir^{9,20}. Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kardiyovasküler hastalıkların arttığı bilinmektedir ve genelde karotis intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ölçülmediği için

korelasyonunu yapamadık. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Kadayıfçı ve arkadaşlarının anti-TNF tedavisi alan ve almayan ankilozan spondilit hastalarının alındığı çalışmada serum endokan düzeyi anti-TNF alan hastalarda daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiş²¹. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu olmadığından sağlıklı kontrollere göre serum endokan düzeyi kıyası yapılmamış. Bizim çalışmamızda da biyolojik tedavi alan hastalarda serum endokan düzeyi NSAİİ kullanan gruba göre daha yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ancak her iki hastalık grubunda (hem biyolojik alan grupta hem NSAİİ kullanan grupta) serum endokan düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit ettik. Normalde enflamasyon durumunda arttığı gösterilen endokan düzeyinin anti-TNF alan hastalarda daha düşük çıkması beklenirken, bizim çalışmamızda daha düşük çıkması endokan düzeyini etkileyen farklı yolların olabileceğini düşündürmüştür.

Serum endokan düzeyi ile hemogloblin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r:0,335$ ve $p:0,009$), ESH arasında negatif korelasyon ($r:-0,32$ ve $p:0,010$) gördük. Hemogloblin düzeyi ile olan pozitif korelasyon çalışmamızda SpA grubunda endokan düzeyinin düşük çıkmasıyla, dolayısıyla inflamasyonla negatif korelasyonu ve SpA hastalarında görülen kronik hastalık anemisi ile açıklanabilir. Serum endokan düzeyleri ile sabah tutukluğu süresi arasında negatif korelasyon saptandı ($r: -0,294$ $p: 0,022$). Tüm bu bulgular aktif axSpA hastalarda daha düşük serum endokan düzeyinin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmaya alınan olgu sayısının nispeten az olması, hastaların çalışmaya alınmaları esnasında tedavi altında olmaları, tedavi öncesi ve sonrası serum endokan düzeylerinin

değerlendirilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada axSpA hastalarının serum endokan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden istatistiksel açıdan farklı olmadığı ancak daha düşük olduğu tespit edildi. Bir takım laboratuvar ve klinik parametreler ile serum endokan düzeyi korelasyon saptandı. Daha net sonuçlara ulaşabilmek için daha yüksek vaka sayılarına sahip ve tedavi öncesi ve sonrası serum endokan düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sunum: 26-30 Ekim 2022 tarihlerinde 22. Ulusal Romatoloji Kongresinde “poster” olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya başlamadan önce “Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı” 07 Ocak 2021 tarih 267 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017; 390: 73–84.
2. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991; 34: 1218–27.
3. Kali A, Rathan Shetty KS. Endocan: A novel circulating proteoglycan. Indian J Pharmacol. 2014; 46: 579–83.
4. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating

- dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol.* 2013; 2013: 1–11.
5. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996; 271: 20458–64.
6. Kul A, Ateş O, Alkan Melikoğlu M, et al. Endocan Measurement for Active Behçet Disease Ayhan. *Arch Rheumatol.* 2017; 32: 197–202.
7. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 291–6.
8. Yılmaz Y, Berru Durmuş R, Saraçoğlu B, et al. The assessment of Serum Endocan levels in children with Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Rheumatol.* 2018; 33: 168–73.
9. Tuzcu G, Uslu AU, Tuzcu A, et al. A novel marker relationship between carotid intima-media thickness and disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Human endothelial cell-specific molecule-1. *Turkish J Med Sci.* 2019; 49: 1599–605.
10. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: Correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1066–70.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2286–91.
12. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 18–24.
13. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2281–5.
14. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. van der Tempel H van der LS. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999; 26: 980–4.
15. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M SK. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J.* 2004; 97: 350–3.
16. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53: 425–7.
17. Yi E, Ahuja A, Rajput T, George AT, Park Y. Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatol Ther.* 2020; 7: 65–87.
18. Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Van Der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010; 37: 385–92.
19. Toprak AE, Ozlu E, Ustunbas TK, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, serum endocan, and nesfatin-1 levels in patients with psoriasis vulgaris undergoing phototherapy treatment. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 1232–7.
20. Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Angiology.* 2016; 67: 749–55.
21. Kadayifci FZ, Gezmen Karadag M. The relationship of serum endocan levels and anti-TNF-alpha therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol.* 2018; 5: 1–4.