

# Ankilozan spondilit hastalarında serum irisin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

## Evaluation of the relationship between serum irisin levels and disease activity in ankylosing spondylitis patients

Esra Erpek<sup>1</sup>, Dilek Solmaz<sup>1</sup>, Hale Bülbül<sup>2</sup>, Leyla Didem Kozacı<sup>3</sup>, Neslihan Karaca<sup>4</sup>, Servet Akar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Aksiyal spondiloartrit başlıca aksiyal iskeleti ve sakroiliyak eklemleri tutan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada, ankilozan spondilitli (AS) hastalarda irisin düzeyini değerlendirmek, sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve bu adipomiyokin ile AS arasındaki aktivite, fonksiyon ve yapısal hasar arasındaki ilişkiyi test etmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılan 97 hasta ve 48 sağlıklı kontrol çalışmaya ardışık olarak dahil edildi. ELISA yöntemiyle serum irisin, interlökin (IL) 6, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümleri yapıldı. Hastalık aktivite ve fonksiyonel değerlendirmeleri, spinal radyografik skorlamaları yapıldı. Laboratuvar tetkikler ile hastalık aktivasyon ve radyolojik parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** AS ve kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulundu. Sigara kullanımı AS grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,004$ ). Serum irisin düzeyleri arasında AS ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmadı [100,0'a (65,9) karşılık 103,0 (45,5)  $p=0,997$ ]. Bununla birlikte serum IL-6, hs-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ortalamaları; hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti. AS grubunda serum irisin düzeyleri ile enflamatuvar belirteçler, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi, Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite skoru CRP skorları arasında anlamlı korelasyon görülmedi, mSASS skoru ile irisin düzeyi arasında düşük-orta seviyede korelasyon bulundu ( $r: 0,362$ ,  $p=0,005$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada sağlıklı kontrollerle AS hastalarının serum irisin düzeyleri arasında fark ve irisin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bağlantı saptamadık.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, irisin, miyokin

### Abstract

**Objective:** Axial spondyloarthritis is a chronic inflammatory disease primarily affecting the axial skeleton and the sacroiliac joints. In this study, we aimed to assess irisin levels in patients with ankylosing spondylitis (AS), compare them with healthy individuals, and explore the relationship between this adipomiyokine and activity, function, and structural damage in AS.

**Methods:** Ninety-seven patients classified as AS according to the modified New York criteria and 48 healthy controls were consecutively enrolled in the study. Serum irisin, interleukin (IL) 6, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) measurements were performed using the ELISA method. Disease activity, functional assessments, and spinal radiographic scoring were conducted. The relationship between laboratory parameters, disease activation, and radiological parameters was evaluated using the Spearman correlation test.

**Results:** The age and gender distributions of AS and controls were found to be similar. Smoking was significantly higher in the AS group ( $p=0.004$ ). No significant difference in serum irisin levels was observed between AS and controls [100.0 (65.9) versus 103.0 (45.5),  $p=0.997$ ]. However, serum IL-6, hs-CRP, and erythrocyte sedimentation rate averages were significantly higher in the patient group. There was no significant correlation between serum irisin levels in the AS group and inflammatory markers, Bath Ankylosing Spondylitis Functional index, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index, and Ankylosing Spondylitis Disease Activity score CRP scores, while a low to moderate correlation was found with the mSASS score ( $r: 0.362$ ,  $p=0.005$ ).

**Conclusion:** In this study, we did not find a significant difference in serum irisin levels between healthy controls and AS patients, nor did we observe a significant connection between irisin levels and disease activity.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, irisin, myokine

### İletişim / Correspondence:

Dr. Esra Erpek, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 555 610 43 44 E-posta: esraerpek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3540-4905

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2024

**Atıf / Cite this article as:** Erpek E, Solmaz D, Bülbül H, Kozacı LD, Karaca N, Akar S. Evaluation of the relationship between serum irisin levels and disease activity in ankylosing spondylitis patients. Ulus Romatol Derg 2024;16(1):1-6



## Giriş

Aksiyal spondiloartrit (axSpA) başlıca aksiyal iskeleti ve sakroiliyak eklemleri tutan kronik enflamatuvar bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Yeni sınıflamaya göre hastalık radyografik axSpA (r-axSpA) diğer adıyla ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik-axSpA (nr-axSpA) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.<sup>[2]</sup> Hastalık gelişiminde en önemli genetik risk faktörü HLA-B27'dir, ek olarak ERAP ve interlökin (IL)-23 reseptör polimorfizmleri de hastalık ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[3,4]</sup> AxSpA'da enflamasyon gelişiminde ve sürmesinde rolü olan ana proenflamatuvar sitokin yolları tümör nekrosis faktör (TNF) ve IL-23/IL-17'dir.<sup>[5,6]</sup> Bu kronik enflamatuvar süreç içerisinde gözlenen sistemik enflamasyon ek olarak artmış kardiyovasküler (KVS) risk ile karşımıza gelmektedir.<sup>[7,8]</sup>

İrisin, adipositler ve kas hücreleri tarafından salgılanan bir adipomiyokindir ve enerji metabolizmasını düzenleme potansiyeline sahiptir. Miyokinlerin otokrin/parakrin yolla lokal ve endokrin yolla uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> İrisin peroxisome proliferative activated receptor gamma koaktivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan da sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur.<sup>[10]</sup> İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini artırdığı, vücut ağırlığını ve bu şekilde obezite ve insülin rezistansını azalttığı düşünülmektedir.<sup>[10]</sup> İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Yapılan çalışmalarda irisin molekülünün; enflamasyon, anjiyogenez, oksidatif stres, endotel hücre disfonksiyonu, lipid ve kemik metabolizması gibi çeşitli süreçlerde yararlı rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>[13-17]</sup> 2022'de Rafaat Ibrahim ve ark.<sup>[18]</sup> tarafından yapılan hayvan deneyinde 30 sıçanda deneysel olarak romatoid artrit (RA) indüklenmiş ve izlemde 14. günde, artrit kronik faza geçtikten sonra 4 hafta süresinde günlük irisin subkütan enjeksiyon tedavisi uygulandığında tedavi sonrası eklem dokusunda RIPK-3, MLKL, HMGB1, MCP1, IL-6, CHIT1, PN ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde belirgin düşüş saptanmıştır. Sonuç olarak irisinin; deneysel olarak indüklenen RA'da immüno-enflamatuvar, nekroptotik moleküler ve biyokimyasal sinyal yollarını modüle ederek terapötik anti-enflamatuvar ve antioksidan etkiler sergilediği çıkarımı yapılmıştır.<sup>[18]</sup> Yine yapılan çalışmalarda irisinin, enflamatuvar hücrelerin aterosklerotik lezyonlara alınmasını inhibe ederek ve ayrıca makrofajların proenflamatuvar (M1) fenotipinden anti-enflamatuvar (M2) fenotipine geçişi uyararak vasküler enflamasyona karşı anahtar rol oynadığı açıklanmıştır.<sup>[19,20]</sup>

İrisinin axSpA'daki durumunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AxSpA'lı hastalarda yapılan iki çalışmada; azalmış serum irisin düzeyinin yüksek hastalık aktivitesi, artmış subklinik ateroskleroz varlığı ve yüksek KVS hastalık riski ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>[21,22]</sup>

Bu çalışmada, AS kohortumuzdaki hastalarda serum irisin düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmeyi ve serum irisin düzeyi ile aktivite, fonksiyon ve yapısal hasar arasındaki ilişkiyi test etmeyi amaçladık. Ayrıca iki grup arasındaki irisin düzeyini karşılaştırarak KVS hastalıklar üzerine irisinin etkisi olup olmadığını yorumlamayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya bir üniversite hastanesi romatoloji polikliniğinde takip edilen modifiye New York kriterlerine<sup>[2]</sup> göre AS olarak sınıflandırılan 97 hasta ve 48 yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu kişi kontrol grubu olarak alındı. Örneklem büyüklüğü tip 1 hata 0,05 ve tip 2 hata %80 kabul edilerek hesaplandı. Örneklem büyüklüğü hesabı MedCalc hazır programında "sampling comparison of two means" yöntemi ile daha önce kronik böbrek yetmezliğinde irisin düzeylerini araştıran çalışmanın<sup>[23]</sup> verileri kullanılarak yapıldı. Bu şekilde AS ve sağlıklı kontrol olarak belirlenen gruplara en az 45 kişinin alınmasının yeterli olduğu bulundu. Artmış KVS riskin radyografik axSpA grubunda daha fazla çalışma ile tanımlanmış olması nedeni ile çalışmaya radyografik axSpA hastaları dahil edildi.<sup>[24]</sup> İrisin düzeylerini etkileyebilecek diabetes mellitus, ciddi hiperlipidemi (total kolesterol >300 mg/dL; trigliserid >400 mg/dL), koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği, serebro vasküler hastalık öyküsü olan veya lipid düşürücü ilaç kullanan, ileri derece obez (VKİ >35) hastalar ile, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, gebelik, kontrolsüz hipertansiyon, böbrek yetmezliği (glomerular filtrasyon hızı 60 mL/dk altı), bilinen malignite olan hastalar ve AS için anti-TNF ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (147/2013).

Yapılandırılmış bir anket formu kullanılarak demografik, klinik, radyografik ve laboratuvar parametreleri elde olundu. Tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri ve AS'li hastalarda spinal mobilite ölçümleri yapıldı. Muayene sonrası tüm hastalardan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI),<sup>[25,26]</sup> Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi (BASFI)<sup>[27]</sup> formları dolduruldu. Ek olarak aktivite için Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite (ASDAS)-C-reaktif protein (CRP)<sup>[28]</sup> hesaplandı. Varsa hastaların direkt grafileri modifiye stoke AS spine score

(mSASSS)<sup>[29]</sup> sistemine göre skorlandı, grafilerde spinal sindesmofit olup olmadığı da kaydedildi. Tüm hastalardan sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C’de muhafaza edildi. Serum irisin, yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ve IL-6 düzeyleri ticari olarak bulunabilecek araştırma amaçlı sandviç ELISA Kiti (PeloBiotech, Planegg - Germany) kullanılarak çalışıldı. Ek olarak hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid değerleri de çalışıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 (IBM, Chicago, IL, USA) hazır paket programı yardımıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca [çeyrekler arası aralık (IQR)], kategorik değişkenler yüzde şeklinde özetlendi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım değerlendirildikten sonra t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılırken kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo analiz yöntemleri (ki-kare) kullanıldı. Korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon testi uygulandı.

### Bulgular

AS ve kontroller arasında yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve VKİ açısından bir fark saptanmadı, sigara kullanımı AS grubunda anlamlı olarak yüksekti (p=0,004) (Tablo 1). Hasta grubunun ortanca (IQR) semptom başlama yaşı 27 (13), ortalama tanı yaşı 32 (13) idi. Hasta ve kontrol gruplarının

demografik, klinik, ve radyolojik bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hasta grubunda altı hastanın kontrollü hipertansiyonu, bir hastanın oral antidiyabetik ile kontrollü diyabeti, bir hastanın antihiperlipidemik kullanımı ve bir hastanın koroner arter hastalığı vardı. Kontrol grubunda komorbiditesi olan hasta yoktu.

Hasta ve kontrol grupları arasında irisin seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Bununla birlikte serum IL-6, hs-CRP, ESH ortalamaları; beklenildiği gibi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer metabolik testlerin kontrol grubunda yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

AS grubunda serum irisin düzeyleri ile enflamatuvar belirteçler, BASFI, BASDAI, ASDAS CRP skorları arasında anlamlı korelasyon görülmedi, mSASS skoru ile irisin düzeyi arasında düşük-orta seviyede korelasyon bulundu (r: 0,362, p=0,005) (Tablo 3).

Serum irisin düzeyleri aktiviye (BASDAI <4 vs BASDAI ≥4) ve sindesmofit varlığına göre değerlendirildiğinde fark olmadığı görüldü (Şekil 1).

### Tartışma

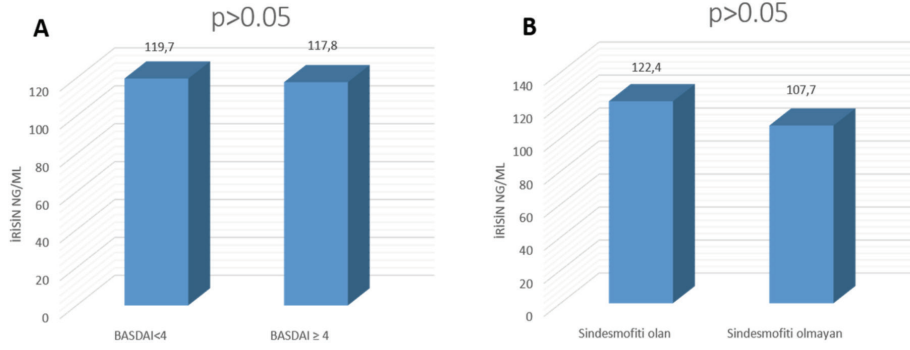
Bizim popülasyonumuzda irisin düzeyleri kontrollerle benzer şekilde bulunmuştur. Literatürde AxSpA ve RA hastalarında kontrollere göre daha düşük düzeyler bildirilmiştir.<sup>[21,22,30,31]</sup>

Özellikle AxSpA grubunun değerlendirildiği iki çalışmada hasta grubunun özelliklerine bakıldığında dışlama kriterleri açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. Yüz on dokuz hasta

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik, hastalık ilişkili klinik, ve radyolojik bulguları

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
Yaş, ortanca (IQR)	37 (15,5)	41 (5,2)	0,61
Erkek cinsiyet n (%)	76 (78,4)	36 (75,0)	0,65
Tanı süresi, ortanca (IQR)	8,5 (10)		
Eğitim süresi, ortanca (IQR)	11 (3)	11 (7)	0,41
Herhangi bir dönemde sigara kullanımı n; %	70; 76,1	24; 52,2	0,004
Sigara hiç kullanmamış n; %	22; 23,9	22; 47,8	
Sigara halen kullanıyor n; %	48; 52,2	20; 43,5	
Sigarayı bırakmış n; %	22; 23,9	4; 8,7	
VKİ, ortanca (IQR)	26,8 (3,1)	27,3 (2,6)	0,50
BASDAI, ortanca (IQR)	4,7 (3,4)		
BASFI, ortanca (IQR)	2,9 (5,1)		
BASMI, ortanca (IQR)	3,4 (2,6)		
ASDAS-CRP, ortanca (IQR)	2,9 (1,4)		
mSASSS (n=58) , ortanca (IQR)	2 (20)		

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, BASFI: Bath ankilozan spondilit hastalık fonksiyonel indeksi, BASMI: Bath ankilozan spondilit hastalık metrolojik indeksi, CRP: C-reaktif protein, IQR: çeyrekler arası aralık, mSASSS: Modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi,



**Şekil 1.** A. Hastalık aktivitesine göre serum irisin değerleri, B. Sindesmofiti varlığına göre serum irisin düzeyleri  
BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının bazı laboratuvar verileri serum miyokin düzeyleri

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
İrisin, ortanca (IQR) (ng/mL)	100,0 (65,9)	103,5 (45,5)	0,997
IL-6, ortanca (IQR) (pg/mL)	4,3 (1,9)	2,1 (0,5)	<0,001
Hs-CRP (<1,0 mg/L), ortanca (IQR) (µg/mL)	2,0 (3,7)	0,3 (0,5)	<0,001
ESH, ortanca (IQR) (mm/h)	15,5 (16)	8,5 (13)	<0,001
Trigliserid (<150 mg/dL), ortanca (IQR) (mg/dL)	102,5 (66,2)	145 (106,5)	0,011
Total kolesterol (<200 mg/dL), ortanca (IQR) (mg/dL)	183 (51)	205,5 (35)	0,017
Kreatinin (0,6-1,3 mg/dL), ortanca (IQR) (mg/dL)	0,7 (0,2)	0,8 (0,2)	0,017
Ürik asit, ortanca (IQR) (mg/dL)	4,6 (1,8)	5,1 (1,9)	0,016

AS: Ankilozan spondilit, hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, IL: İnterlökin, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

**Tablo 3.** İrisin ve diğer hasta ve hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu

İrisin	R	P
Hs-CRP	0,092	0,16
CRP	0,130	0,67
ESH	0,063	0,25
IL-6	0,047	0,67
Vücut ağırlığı	-0,041	0,62
VKİ	0,055	0,51
BASDAI	0,008	0,50
BASFI	0,095	0,86
ASDAS-CRP	0,084	0,77
mSASSS	0,362	0,005

ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP: C-reaktif protein, BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, BASFI: Bath ankilozan spondilit hastalık fonksiyonel indeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, IL: İnterlökin, mSASSS: Modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

ve 30 kontrolün dahil edildiği birinci çalışmada dışlama kriteri belirtilmeyip sadece hastaların kontrollerle VKİ ve yaş açısından benzer olduğu belirtilmiştir.<sup>[21]</sup> Yedi yüz yirmi beş axSpA hastasının dahil edildiği diğer çalışmada ise kontrol grubu bulunmamaktadır ve dışlama kriteri olarak diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği varlığı kabul edilmiştir.<sup>[22]</sup> Bizim çalışmamızın ise kronik hastalık varlığı,

metabolik durum ve biyolojik tedavi kullanma yönünden sıkı dışlama kriterleri mevcuttu. AxSpA varlığı dışında kontrol grubu ile oldukça benzer grup elde edilmişti ve irisin düzeyine etki edecek obezite, hiperlipidemi, biyolojik ilaç kullanımı gibi durumlar ortadan kaldırılarak irisinin hastalıkla değişiminin daha iyi değerlendirilmesi sağlandı.

2020 yılında Nam ve ark.'nın<sup>[21]</sup> yaş ve VKİ açısından benzer; 119 AS'li ve 30 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada hastaların irisin düzeyinin kontrollerden anlamlı olarak düşük olduğu (p=0,013) bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Aynı yazarlar ayrıca hastalık aktivitesinin irisin ile direkt korelasyonu gösterememekle birlikte, BASDAI ≥4 olan hastalarda serum irisin düzeylerinin BASDAI <4 olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (p=0,011).<sup>[21]</sup> 2022 yılında yayınlanan çalışmada, Remuzgo-Martínez ve ark.<sup>[22]</sup> 725 AS hastasını içeren İspanyol kohortunda serum irisin düzeyleri yanında genetik polimorfizleri de gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmada HLA-B27 negatif, sakroiliiti olan, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAID) ve konvansiyonel olarak hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlarla (DMARD) tedavi edilen (biyolojik ajanlara göre) hastalarda irisin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmış; Bath AS hastalık metrolojik indeksi, vizüel analog skala global hasta ve hekim skorları

ile de irisin arasında negatif ilişki görülmüştür. Ayrıca düşük irisin seviyesinin karotiste plak varlığı ve aterosjenik indeksi yüksek olması ile ilişkili bulunması nedeniyle serum irisin düzeylerinin axSpA hastalarında subklinik ateroskleroz, yüksek KVS risk ve daha şiddetli hastalık varlığına işaret edebileceği ileri sürülmüştür.<sup>[22]</sup> Remuzgo-Martínez ve ark.<sup>[22]</sup> irisin ile ESH ve CRP arasında ilişki bulamamıştır ve enflamasyonun diğer göstergeleri olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile ilişkisine bakılmamasını kısıtlılık olarak belirtmişlerdir.

Bu hasta gruplarına biyolojik tedavi alan hastalar da dahil edilmiştir. Gelişmiş tedavilerin etkileri axSpA ve RA grubunda detaylı olarak verilmiştir. Silva ve ark.<sup>[30]</sup> biyolojik ajan kullanan RA hastalarında irisin düzeyinin konvansiyonel DMARD'la tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Remuzgo-Martínez ve ark.<sup>[22]</sup> çalışmasında da IL-17 tedavi alan grupta anti-TNF alan gruba göre anlamlı olarak irisin düzeyi yüksek bulunmuş (sırasıyla  $2,76 \pm 0,74^e$  karşın  $2,23 \pm 0,98$ ,  $p=0,05$ ) ve tüm tedaviler değerlendirildiğinde de konvansiyonel DMARD ve NSAID alan grupta irisin düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür.<sup>[22]</sup> On yedi hidradenitis suppurativa tanılı hasta üzerinde yapılan irisin düzeyinin tedavi klinik yanıtı ile korelasyonunu ve anti-TNF kullanımının irisin düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışmada ise hastaların bazal ve 16 haftalık adalimumab tedavisi sonrası irisin düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi sonrası irisin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiği klinik yanıt ile irisin düzeyinin uyumlu olduğu görülmüştür.<sup>[32]</sup>

Yine çalışmamızda irisin ile enflamasyonun ana göstergelerinden birisi ve aynı zamanda bir miyokin olan IL-6 arasındaki ilişki araştırılmış ancak irisin ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ancak çalışmamızda hastaları yapısal hasar yönünden değerlendirdiğimizde sindesmotif varlığı ile serum irisin düzeyleri arasında ilişki saptamazken, mSASSS skoru ile arasında düşük seviyede bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Tanımlayıcı olarak yapılan bu değerlendirmede yapısal hasar ilişkisini değerlendirmek uygun olmayacaktır. Progresyon ile ilişkinin değerlendirilmesi için takip verileri ile izlem sonuçları faydalı olabilecektir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri egzersiz düzeylerinin ve beslenme alışkanlıklarının analiz edilen değişkenler arasında olmamasıdır. Ayrıca hastalarımızın hastalık sürelerinin ve kısıtlılık düzeylerinin de homojen olmaması; yaşam alışkanlıklarını ve dolayısıyla irisin düzeylerini etkilemiş olabilir.

### Sonuç

Bu çalışmada sağlıklı kontrollerle AS hastalarının serum irisin düzeyleri arasında fark ve serum irisin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bağlantı saptamadık. Bu durumdan irisinin bir enflamatuvar marker olarak AS'de kullanılamayacağı sonucu çıkartılabilir. Ayrıca bu durum AS'li hastalarda ek risk faktörleri ve gelişmiş tedavi durumu kontrol edildiğinde artmış KVS riskten adipo-miyokin olarak irisin sorumlu olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Yapısal hasar ile olan çelişkili bulgularının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (147/2013).

**Hasta Onayı:** Hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: D.S., L.D.K., N.K., E.E., S.A., Dizayn: D.S., H.B., N.K., E.E., S.A., Veri Toplama veya İşleme: D.S., H.B., L.D.K., E.E., S.A., Analiz veya Yorumlama: D.S., L.D.K., N.K., E.E., S.A., Literatür Arama: D.S., H.B., L.D.K., E.E., S.A., Yazan: D.S., H.B., L.D.K., N.K., E.E., S.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
3. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016;48:510-8.
4. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS); Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730-8.
5. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
6. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(Suppl 6):vi29-34.
7. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:62.

8. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:612-20.
9. Liu S, Cui F, Ning K, et al. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:962968.
10. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. Irisinemia: a novel concept to coin in clinical medicine? *Ann Nutr Metab* 2013;63:60-1.
11. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:96-101.
12. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E769-78.
13. Boström P, Wu J, Jedrychowski M, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
14. Fu J, Li F, Tang Y, et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022453.
15. Ou-Yang WL, Guo B, Xu F, et al. The Controversial Role of Irisin in Clinical Management of Coronary Heart Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:678309.
16. Askin L, Uzel KE, Tanriverdi O, Turkmen S. Serum Irisin: Pathogenesis and Clinical Research in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Innov Appl* 2020;4:195-200.
17. Giardullo L, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Mansueto N, Cantatore FP. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021;35:20587384211015034.
18. Raafat Ibrahim R, Shafik NM, El-Esawy RO, et al. The emerging role of irisin in experimentally induced arthritis: a recent update involving HMGB1/MCP1/Chitotriosidase I-mediated necroptosis. *Redox Rep* 2022;27:21-31.
19. Zheng G, Li H, Zhang T, et al. Irisin protects macrophages from oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Saudi J Biol Sci* 2018;25:849-57.
20. Li H, Wang F, Yang M, Sun J, Zhao Y, Tang D. The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic Potential for Obesity. *Int J Endocrinol* 2021;2021:6572342.
21. Nam B, Jo S, Lee S, Kim TH. AB0116 Decreased Serum Level of Irisin in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1358.
22. Remuzgo-Martínez S, Rueda-Gotor J, Pulito-Cueto V, et al. Irisin as a Novel Biomarker of Subclinical Atherosclerosis, Cardiovascular Risk and Severe Disease in Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol* 2022;13:894171.
23. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;8:e64025.
24. Toussiro E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. *Current Insights. Front Med (Lausanne)* 2021;8:782150.
25. Akad K, Solmaz D, Sari I, et al. Performance of response scales of activity and functional measures of ankylosing spondylitis: numerical rating scale versus visual analog scale. *Rheumatol Int* 2013;33:2617-23.
26. 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. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
27. 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.
28. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-8.
29. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
30. Silva J, Santo RCDE, Freitas E, et al. THU0080 Serum irisin and myostatin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:263.
31. Soliman SA, Gad R, Senosy T, Higazi AM, Elshereef E. Serum irisin level in rheumatoid arthritis patients: relationship to disease activity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk factors. *Egypt Rheumatologist* 2022;44:109-14.
32. Cacciapuoti S, Scala E, Luciano MA, et al. Irisin, a novel metabolic biomarker in hidradenitis suppurativa: correlation with clinical responsiveness to anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Ital J Dermatol Venerol* 2023;158:124-7.