



T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİNDESMOFİT GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ ÇEŞİTLİ BİYOBELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞBA BAŞOĞLU TÜYLÜ

İZMİR 2013



T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİNDESMOFİT GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ ÇEŞİTLİ BİYOBELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞBA BAŞOĞLU TÜYLÜ

Tez Danışmanı

Doç.Dr.İSMAİL SARI

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ankilozan Spondilit	4
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Etyopatogenez.....	8
2.1.2.1. HLA ve Ankilozan Spondilit	8
2.1.2.2. Diğer Genetik Faktörler ve Ankilozan Spondilit	9
2.1.2.3. Mikroorganizmalar ve Ankilozan Spondilit	10
2.1.2.4. Sitokinler ve Ankilozan Spondilit	11
2.1.3. Enflamasyonun histopatolojisi	11
2.1.4. Klinik Bulgular	12
2.1.5. Sınıflandırma Kriterleri.....	14
2.2. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme	15
2.3. Ankilozan Spondilitte Kemik Yapım Yıkım Mekanizmaları	18
2.3.1. RANKL.....	20

2.3.2. Wnt İnhibitörleri, Dkk-1, Sklerostin	21
2.3.3. Katepsin K	22
2.3.4. BMP	22
2.3.5. AHSG / Fetuin-A.....	23
2.4. Ankilozan Spondilitte Osteofit Oluşum Mekanizmaları.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Örneklem Boyutunun Hesaplanması	25
3.2. Hasta ve Kontrol Grubu	25
3.3.Radyolojik Değerlendirme.....	26
3.4. Laboratuvar Ölçümleri.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. Sindesmofiti Olan ve Olmayan Hastalarla Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması	28
4.2. Sindesmofit Pozitif ve Negatif As Hastalarının Karşılaştırılması	30
4.3. Korelasyon Analizi	32
4.4. Regresyon Analizi.....	32
4.5. ROC Analizi	33
5. TARTIŞMA	34
6. KAYNAKLAR	37

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatiler.....	4
Tablo 2: AS prevalansı ve insidansının coğrafi bölgelere göre dağılımı	7
Tablo 3: Modifiye New York Kriterleri	15
Tablo 4: <i>Bath</i> Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi	16
Tablo 5: <i>Bath</i> Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi.....	17
Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	30
Tablo 7: Sindesmofiti olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri	31

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil 1 : Spondiloartropati ailesi	5
Şekil 2 :Kemik yıkım süreci	18
Şekil 3 : Kemik yapım süreci	19
Şekil 4 : RANKL ile OPG ve DKK-1 ilişkisi	20
Şekil 5 : WNT yolağı	23
Şekil 6 : Osteofit oluşum mekanizmaları	24
Şekil 7 : Çalışma grubundaki hastaların ve kontrol grubunun dağılımı	28
Şekil 8 : Gruplar arasında fetuin-A seviyelerinin dağılımı	29
Şekil 9 : Sindesmofiti olan ve olmayan grupların fetuin-A seviyelerinin grafiksel gösterimi	32
Şekil 10 : Sindesmofiti olan ve olmayan hastalarda fetuin-A'ya ilişkin ROC eğrisi grafiğı.....	33

KISALTMALAR

AHSG:	Alfa-2 Heremans Schmid Glycoprotein- fetuin-A
ANKH:	İnorganik pirofosfat düzenleyici gen
ANTXR2:	Antraks toksin reseptör 2
AS:	Ankilozan spondilit
BASDAI:	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI:	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI:	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks
BASRI:	<i>Bath</i> Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BMP-7 :	Bone morphojenik protein-7
DFI:	<i>Douglas</i> Fonksiyonel İndeksi
DKK-1:	Dickkopf-1
EA:	Enteropatik artrit
ERAP1:	Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz1
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GA:	Güven Aralığı
HLA:	Human Leukocyte Antigen–İnsan Lökosit Antijeni
hs- CRP:	High sensitive C-reaktif protein
IFN γ	interferon gamma
Ig:	İmmunglobulin
IGF:	insuline like growth factor
IL:	İnterlökin
IL-R:	İnterlökin-reseptör
LRP:	lipoprotein reseptör

MHC:	Major histokompatibilite kompleks
MICA:	Major histokompatibilite kompleks 1 ile ilişkili A geni
mNY :	Modifiye New York
NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA:	osteoartrit
OPG:	osteoprotegrin
OR:	Odds Ratio
PGE2:	prostaglandin E2
PsA:	Psöriatik Artrit
PTH:	parathormon
RA:	Romatoid Artrit
RANKL:	Receptor activator nuclear factor kappa B ligand
ReA:	Reaktif Artrit
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SiE:	Sakroilyak eklem
SpA :	Spondilartropati
SPSS:	Statistical Package of Social Science
SS:	Standart Sapma
SSZ:	Sulfasalazin
TGFβ:	Transforming growth factor- β
TNFα:	Tümör nekrozis faktör-alfa
uSPA:	Undifferansiye Spondiloartit
VAS:	Görsel Analog Ölçek
WNT:	wingless proteins

TEŞEKKÜR

Üyesi olmaktan gurur duyduğum Dokuz Eylül İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine; en başta hayatım boyunca duruşu, samimiyeti, bilgisi, şefkati, hiç solmamasını temenni ettiğim gülen yüzüyle örnek alacağım sayın Prof. Dr. Fatoş Önen'e çok teşekkür ederim.

Benim için tez danışmanı olmaktan çok daha ötesi olan Doç. Dr. İsmail Sarı'ya çok teşekkür ederim. Çalışmalarımızda bana her zaman abilik yaptığınız, bakış açımı bilime döndürmenin kolay yollarını gösterdiğiniz için size minnettarım. Benim için çok değerlisiniz.

Desteklerini ve samimiyetlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Nurullah Akkoç, Prof. Dr. Servet Akar ve Doç. Dr. Merih Birlik 'e teşekkürler.

Tezimin biyokimya çalışmalarında destek olan Prof.Dr.Didem Kozancı'ya teşekkürler. Satırların yetersiz olduğu, teşekkürlerden fazlasını hak eden Dr. Dilek Solmaz; hakkın ödenmez, seni çok seviyorum.

Hayatımın tüm süreçlerinde olduğu gibi tez sürecimde de sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen, hep yanımda olan biricik eşim Dr. Abdurrahman Onur Tüylü ve canım aileme kalpten teşekkürler.

Dört yılda edindiğim kardeşlerim Dr.Aslıgül Dünya Erdal ve Dr.Aybüke Olgun'a desteklerinden ötürü çok teşekkürler. Sizlere sahip olduğum için çok şanslıyım.

Büyük dahiliye ailesi, Uzm Dr. Pınar Çetin, Dr. Özge Dokuzlar, eş kıdemlilerim ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürler. Bu güzel ailenin üyesi olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duydum, bundan sonra da bu gururu taşımaya devam edeceğim.

Dr.Tuğba BAŞOĞLU TÜYLÜ

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİNDESMOFİT GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ ÇEŞİTLİ BİYOBELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda ankilozan spondilit (AS) hastalarında kemik döngüsü ile ilişkili çeşitli biyobelirteçleri ve bunların yeni kemik oluşumu (sindesmofit) ile ilişkisini araştırdık.

Yöntem: Çalışmamıza 94 AS hastası (sindesmofiti olmayan: 49 hasta, %67,3 erkek, 40,7±8,7 yıl; sindesmofiti olan: 45 hasta, %71,1 erkek, 43,9±9,9 yıl) ve 68 sağlıklı gönüllü (44,2±10,6 yıl ve %70,6 erkek) alındı. Sindesmofiti değerlendirmek amacıyla servikal ve lomber omurganın lateral direkt grafileri kullanıldı. Fetuin-A, dickkopf-1 (DKK-1), sklerostin, interlökin-6 (IL-6), high sensitive C-reaktif protein (hs-CRP) ve bone morphojenik protein-7 (BMP-7) için uygun ELİSA kitleri çalışıldı

Bulgular: Sindesmofiti olan AS hastalarında sindesmofit olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre fetuin-A anlamlı oranda yüksek bulundu. Öte yandan sindesmofit olmayan hastalarda ve kontrollerde bu molekülün düzeyleri benzer oranlardaydı. Gerek sindesmofiti olan, gerekse olmayan AS hastalarında DKK-1 kontrollere oranla daha yüksek seviyelerdeydi. Öte yandan BMP-7; AS hasta grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük tespit edildi. Sklerostin açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Regresyon analizinde sindesmofiti öngören en önemli değişkenler fetuin-A ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks(BASMI) olarak saptandı. ROC analiziyle sindesmofit olan ve olmayan grup değerlendirildiğinde 1,11 mg/mL üzeri fetuin-A seviyelerinin sindesmofiti olan ve olmayan grubu ayırt etmekte iyi bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışılan çeşitli biyobelirteçler içerisinde fetuin-A ve sindesmofit arasında dikkat çekici bir ilişki tespit edilmiştir

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit; Fetuin-A; Dickkopf-1 protein; Sklerostin; İnterlökin-6; BMP-7

EVALUATION OF VARIOUS BIOMARKERS RELATED WITH SYNDESMOPHYTES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

SUMMARY

Objective: We aimed to determine the level of different biomarkers and analyze their relationship with syndesmophytes in ankylosing spondylitis (AS) patients

Methods: We included 94 AS patients (49 non-syndesmophyte, 67.3% male [M], 40.7±8.7 years; 45 with syndesmophyte, 71.1% M, 43.9±9.9 years) and 68 healthy controls (44.2±10.6 years and 70.6% M) in the study group. Lateral plain radiographs of the cervical and lumbar spine were used for scoring syndesmophytes. Any presence of syndesmophytes or bridging syndesmophytes was categorized as positive. Fetuin-A, dickkopf-1 (DKK-1), sclerostin, interleukin-6 (IL-6), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) were studied.

Results: AS patients with syndesmophytes had significantly higher levels of fetuin-A compared to the patients without syndesmophytes and healthy controls. On the other hand fetuin-A was not different between syndesmophyte negative patients and controls. DKK-1 and BMP-7 levels were significantly different in AS patients (both with and without syndesmophytes) from healthy controls. However, sclerostin concentrations were similar between the groups. In regression analysis fetuin-A and Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index were significantly predicting syndesmophytes. Receiver operating characteristic curve revealed that fetuin-A concentrations greater than 1.11 mg/mL had a good sensitivity and specificity for discriminating syndesmophyte positive and negative AS patients.

Conclusion: Among the biomarkers we studied, fetuin-A may be of interest for prediction of syndesmophytes in AS.

Key words: *Ankylosing spondylitis; Bone formation; Fetuin-A; Dickkopf-1 protein, human; Sclerostin protein, human; Bone morphogenetic protein 7;*

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİNDESMOFİT GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ ÇEŞİTLİ BİYOBELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ ve AMAC

AS, spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların prototipi ve en sık gözlenen formu olup başlıca aksiyel iskelet tutulumuyla karakterizedir. Patogenetik olarak en önemli bulguları entezit gelişimi ve yeni kemik oluşumlarıdır ¹. Omurgadaki yeni kemik oluşumları sindesmofit olarak adlandırılır. Bunların asendan olarak ilerlemesi ve birleşmesi sonucunda ankiloz gelişimi görülebilir. Omurgadaki yapısal hasar ilerleyen dönemlerde hareket kısıtlılığına ve sakatlığa yol açmaktadır ¹. Sindesmofit formasyonunu değerlendirmede kullanılan en önemli görüntüleme aracı konvansiyonel direkt grafi yöntemleridir ^{2,3}. AS' deki sindesmofit, dolayısıyla yeni kemik oluşumu son yıllarda kayda değer bir ilgiye yol açmış ve çeşitli araştırmacılar bu konunun patogenetik mekanizmaları konusunda çeşitli araştırmalar yürütmüşlerdir.

Biyobelirteçler çeşitli hastalıkların tanısında veya öngörülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte daha duyarlı ve çeşitli moleküller bu alanda kullanıma girmiştir. Bu duruma uygun olarak AS' de yeni kemik oluşumuyla ilgili olarak kas, kıkırdak, kemik, tendon gibi çeşitli dokularla ilişkili biyobelirteçler üretilmiştir. Buna karşın AS' de sindesmofit gelişimi ile ilişkili veriler halen yeterli düzeyde olmayıp beklentileri karşılamamakta ve bu konu hakkında halen yeni bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı AS hastalarında sindesmofit varlığı ile ilişkili olabilecek çeşitli biyobelirteçlerin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

AS kendine özgü klinik, fizyopatolojik, radyografik ve genetik özellikleri olan etiyojisi kesin olarak bilinmeyen ve esas olarak aksiyel iskeletin (sakroiliak eklemler ve omurga eklemleri) tutulumuyla karakterize, SpA' ler olarak bilinen hastalıklar grubundan kronik inflamatuvar bir hastalıktır ⁴ (**Tablo 1**).

Tablo 1:Seronegatif spondiloartropatiler

Ankilozan spondilit
Reaktif artrit veya Reiter sendromu
Psöriatik artrit
İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit

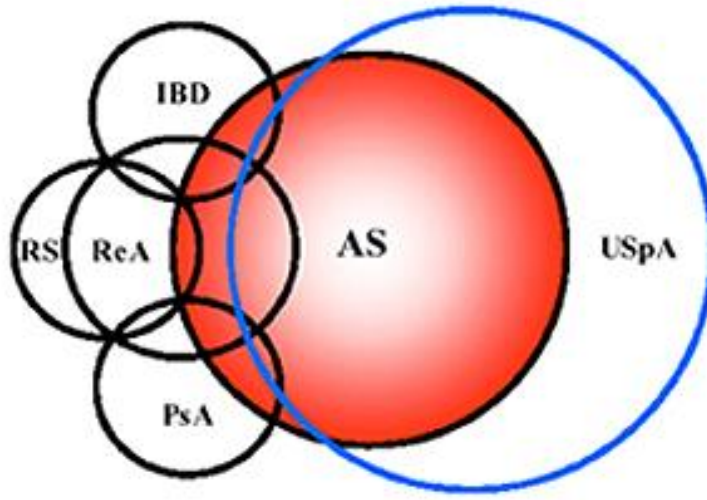
SpA' ler HLA-B27 antijeni ile olan ilişkileri, özellikle alt ekstremitte eklemlerini tutan asimetrik tipte periferik artrit yapmaları, sakroileit, entezit veya üveit gibi klinik bulgular açısından ortak özellikler göstermektedirler⁵.

Semptomlar sıklıkla geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde baslar. On altı yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroileit görülür⁶. Radyografik olarak sakroileitin saptanması bazı hastalarda yıllar almakta ve böylelikle hastalığın klinik bulguları orta ya çıkmasına ve hatta ilerlemesine rağmen tanı gecikmektedir.

Ankilozan spondilitte periferik eklemler de etkilenebilir. Periferik oligoartrit AS'li hastaların %30'una kadar çıkan oranlarda görülebilir. Tipik olarak alt ekstremiteleri daha fazla tutan asimetrik bir oligoartrittir. Entezopati ve anterior üveit hastalığın sık görülen ekstraartiküler bulgularıdır. Daha az görülen ekstraartiküler bulgular arasında aort yetmezliği, kardiyak iletim defektleri ve pulmoner fibrozis yer alır.

Hastalığın gidişi kişiler arasında farklılık gösterebilir ve remisyon ve alevlenmeler görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar^{7,8}. Romatoid artrit(RA) ile karşılaştırıldığında aynı derecede ciddi sakatlığa yol açtığı görülmüştür⁹.

Şekil1: Spondiloartropati ailesi



AS= ankilozan spondilit, PsA= psöriatrik artrit, ReA= reaktif artrit RS= Reiter sendromu, IBD=inflamatuvar barsak hastalığı, USpA= undiferansiye spondilartrit

2.1.1 Epidemiyoloji

AS genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında ortaya çıkmaktadır. On altı yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir.

Çocukluk çağında başlayan AS vakalarında erişkin dönemde başlayanlara göre kalça tutulumu ve periferik artiküler tutulum daha yüksek oranda görülmektedir.

Erkekler kadınlara göre hastalıktan 2-3 kat daha yüksek oranda etkilenmekte; AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmaktadır. Bu oran araştırmaların gerçekleştirildiği coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık erkeklerde sadece daha yüksek oranda görülmekle kalmayıp, aynı zamanda daha ciddi bir klinik seyir izlemektedir. Hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha ciddi seyretmesinin altında yatması olası X-geni ilişkili ya da androjen reseptör gen aktivitesi ile hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır¹⁰.

AS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %90'dan fazla olduğu bilinmektedir¹¹. Hastalığın majör doku uyumluluk (histokompatibilite) kompleks (MHC) antijenlerinden HLA-B27 (Human lökosit antijeni- B27) ile olan yakın ilişkisi oldukça net bir şekilde tanımlanmıştır^{4,12,13}. HLA-B27 ile AS arasındaki genetik ilişki patolojik olarak bilinen güçlü ilişki olarak kabul edilmektedir.

AS bütün dünyada görülmekle birlikte prevalans, etnik guruplara göre değişiklik göstermektedir. Dünyadaki prevalansı ortalama %0,9 kadardır. Ülkemizdeki sıklığı ise %0.49 olarak bildirilmiştir^{14,15}.

Hastalığın farklı toplumlarda değişen sıklıklarda görülmesi ırklara göre HLA-B27 antijeninin dağılımına bağlı olabilir¹⁶. Anglosakson orijinli topluluklarda HLA-B27 %90 hastada pozitifdir. Diğer taraftan HLA-B27' nin görülmediği Afrikalı zencilerde ve Japonlarda (100000' de 9,5) AS prevalansı düşük, HLA-B27 pozitifliğinin sık olduğu Eskimolarda ise yüksektir (%2,5)¹⁷. Coğrafi ve bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte HLA-B27 pozitif kişilerin %1-2' sinde AS gelişmektedir¹⁶. Norveç' de bu oran %6,7' ye kadar çıkmaktadır¹⁸. HLA-B27 pozitif AS' li hastaların birinci derece akrabalarında ise prevalans %10-30 olarak bildirilmiştir¹⁹.

Değişik toplumlardaki AS insidans ve prevalansı **Tablo 2'**de verilmiştir²⁰

Tablo 2: AS prevalansı ve insidansının coğrafi bölgelere göre dağılımı ²⁰

Popülasyon	HLA-B27 sıklığı (%)	AS insidansı (/100.000)	AS prevalansı (%)	SpA prevalansı (%)
Haida Yerlileri ^{5,21}	50		4.5-10	
Alaska Eskimoları ^{22,23}	25-40		0.2-.04	2.5
'Chukcha' Yerlileri, Rusya ²⁴⁻²⁶	32-34		1.1-1.6	2.0-3.4
Mordovian Popülasyonu, Rusya ²⁷				0.7
Mari Popülasyonu, Rusya ²⁷				0.2
Sami (Laponya), Norveç ²⁸	24		1.8	
Norveç ²⁹⁻³¹	16	7.26-10	1.1-1.4	
İzlanda ³²	15		0.13	
Finlandiya ³³⁻³⁵	12-16	6.9	0.15-1.6	
Çek Cumhuriyeti ³⁶	10	6.4	0.94	
Almanya ^{37 38}	9.5		0.55-0.86	1.73-1.9
İtalya ^{39,40}			0.37	1.06
Türkiye ¹⁵			0.49	1.05
Yunanistan ⁴¹⁻⁴³	5.4	1.5	0.24-0.29	0.49
Fransa ^{44,45}				0.3
İran ⁴⁵			0.12	0.23
ABD ⁴⁶			0.10-0.12	0.21

Çin ⁴⁷⁻⁵³	2-9		0.19-0.54	
Afrika (Kongo, Nijerya) ¹²	<1.0		Nadir	
Japonya ^{54,55}	0.5	0.48 (SpA)	0.007-0.2	9.5
Filipinler (Kırsal Alanı) ⁵⁶			0	
Avustralya Aborjinleri ⁵⁷	0		Nadir	

AS ve ilişkili SpA'lerin epidemiyolojisine yönelik çalışmalarda elde edilen sonuçlar genellikle genetik faktörlerin paralelinde seyretmiş olup, çevresel faktörlerin hastalığın epidemiyolojisine olan katkısını araştıran çalışmalarda genetik faktörlerin hastalıkla ilişkisi kadar güçlü herhangi bir çevresel faktörün varlığına dair kanıt elde edilememiştir. Bu araştırmaların sonuçları, çalışmanın gerçekleştirildiği coğrafyaya, etnik gruba, çalışma dizaynına ve özellikle çalışma yapılacak örneklemin seçiminde kullanılacak sınıflandırma kriterlerine göre değişkenlik göstermektedir⁵⁸.

2.1.2. Etyopatogenez

2.1.2.1.HLA ve Ankilozan Spondilit

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. İlk defa 1973 yılında tanımlanan AS ve HLA-B27 genleri arasındaki güçlü ilişki artık kesin olarak bilinmektedir. AS' li hastaların %90-95'de HLA-B27 pozitif olmasına rağmen, B27 AS için genetik riskin ancak üçte birinin daha azından sorumludur. AS' li hastaların %90'nın üzerinde HLA-B27 alellerinden bir tanesi pozitif olduğu halde, seropozitif yakını olmayan HLAB27 pozitif kişilerde bu hastalığın gelişme riski ancak %5 kadardır. Şayet birinci derece de AS' li akrabası var ise risk 5-16 kat artmaktadır.⁵⁹

HLA-B27, sınıf-I MHC molekülüdür⁶⁰. MHC sınıf I molekülü antijenik peptidin CD8 + T hücrelerine sunumunda rol almaktadır.

Bugün bilinen yaklaşık otuz bir B27 subgurubundan, hastalıkla ilişki en çok B*2705 ile gösterilmiştir. B*2706 ve 2709' un ise hastalıkla ilgisi olmadığı bildirilmiştir⁶⁰. Bu subguruplar içerisinde en sık görüleni B*2705' tir⁶⁰.

HLA-B27 ve alt tiplerinin hastalık patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılammıştır. Ancak bu konu ile ilgili farklı hipotezler ortaya konmuştur. Bunlardan artrojenik peptid hipotezi, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından CD8+T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesini tanımlar⁶¹. Başka bir varsayım da, B27 molekülünün mikrobiyal epitoplarla benzerliğine dayanır (moleküler benzerlik). Bu görüşe göre mikrobik antijenler B27 ile çapraz reaksiyon vermektedir. Dolayısıyla B27 ağır zinciri, β 2 mikroglobulin ve peptid kompleksi oto reaktif T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir⁶⁰. B27' nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir⁶².

2.1.2.2. Diğer Genetik Faktörler ve Ankilozan Spondilit

AS etiyojisi açık değildir; ancak hastalığın iyi bilinen bir genetik yapısı vardır. İki büyük AS ikiz çalışması hastalığa ait genetik katkıyı ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda monozygot ikizlerde %63, dizigot ikizlerde %13'lük bir kümelenme saptanmıştır. Genetik alt yapıya bağlı olarak hastalık geliştirme riski ise %90 olarak tahmin edilmiştir^{63,64}.

Aslında bu derece yüksek kalıtım oranı genellikle tek-genli kalıtıma sahip (monogenik) hastalıklarda görülmektedir. HLAB27' nin tanımlanmış olması pek çok araştırmacının AS' nin esas olarak bu tür bir hastalık olduğuna inanmaya sevk etmiştir. Aile ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler B27 dışında önemli sayıda genetik faktörün hastalık sürecinde etkin olduğunu destekler niteliktedir. Tek-genli kalıtım gösteren hastalıklar genellikle çok nadir görülen hastalıklar olarak kabul edilirler. Çünkü olumsuz özellik yaratacak genler gelişim sürecinde minör bir seleksiyon baskısı/evrimsel dezavantaj sonucunda, genel gen havuzundan hızla elimine edilmektedir^{11,65}. B27 geninin yüksek oranda devamlılığının

sağlanmış olması, bu genin aralarında HIV enfeksiyonu da olan bazı hastalıklara karşı koruyucu olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir^{4,11}.

Çalışmalarda hastalığın klinik özelliklerini belirleyen genetik faktörlerin belirleyici rolünün %40-62 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu durum AS' de HLA dışı genlerin rolünü düşündürmektedir. Bunlardan biri MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A genidir (MICA). Bu gen ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Patogenezdeki rolünü düşündüren başlıca kanıt Sardinya' daki B27 negatif AS' li olgularda MICA-A4 sıklığındaki artıştır⁶⁶. Bazı çalışmalarda AS' de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan tümör nekroz faktör alfa (TNF α) bölgesi ile ilgili polimorfizmler bildirilmiştir⁶⁷. Bir başka çalışma, HLA-DRB1*01 ve *08 allelleri ve AS gelişimi açısından artmış bir risk olduğunu ortaya koymuştur⁶⁸.

2007 ve 2010 yıllarında yapılan iki büyük insan genom çalışmasında AS için yüksek risk taşıyan altı loküs daha saptanmıştır. Bunlar: endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1(ERAP1), interlökin-23 reseptör (IL-23R), interlökin-1 reseptör tip II (IL-1R2), antraks toksin reseptör 2(ANTXR2, eski adı kapiller morfogenezis protein 2) ve kodlanmamış iki tane gen sekansdır^{69,70}.

HLA-B27,ERAP1 ve IL-23R için toplumdaki risk sırasıyla %90, 26 ve 1'dir. Genom çalışmalarında önerilen diğer aday genler ise henüz doğrulanmamıştır. Bu genler: Sitokrom CYP2D6⁷¹, bilinen ANKH(inorganik pirofosfat düzenleyici gen) varyantları⁷², IL-1 gen kümesi⁷³⁻⁷⁵ ve TNF α 'dır⁷⁶.

2.1.2.3.Mikroorganizmalar ve Ankilozan Spondilit

AS patogenezinde bakteriyel enfeksiyonların, reaktif artrit modelinde de dökümente edildiği gibi tetikleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir. AS'de hastalık aktivitesi ile özellikle periferik artrit ile korelasyon gösteren semptomatik veya asemptomatik intestinal inflamasyon bulgularının saptanması, patogeneizde normal intestinal floranın tetikleyici faktör olarak rol alabileceğini düşündürmüştür⁷⁷. Ek olarak, SpA' lı olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı serum immunoglobulin (Ig) A düzeylerinde artış bildirilmiştir⁷⁸. İlaveten siprofloksasin alan ve almayan reaktif artritli(ReA)

hastaların 4-7 yıl sonraki değerlendirilmelerinde tedavi alan iki, almayan 11 hastada kronik artrit geliştiği görülmüştür. Akut fazda kullanılan antibiyotik tedavisinin klinik prognozu etkiliyor görülmesi, mikrobiyal ajanların kronik hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir⁷⁹.

2.1.2.4.Sitokinler ve Ankilozan Spondilit

TNF α nın AS etiopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit gelişmektedir⁷⁸. Sakroiliak eklem (SİE) lerden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücrelerde TNF α mRNA' sı gösterilmiştir⁸⁰. Hem AS' li olgular, hem de B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF α pozitif T hücre sayıları B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin [IL-2 ve interferon gamma (IFN γ)] ekspresyonunda bozulma olduğu⁸¹, bunun yüksek TNF α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından İL-2 ve IFN γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir⁷⁸.

2.1.3 Enflamasyonun Histopatolojisi

AS, histopatolojik olarak SİE' ler ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir.

AS deki inflamasyon bölgelerinin çoğuna ulaşım güç olup, bu nedenle histopatolojiye ilişkin bilgilerde kısıtlıdır.

Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. aşil tendonu) AS' de daha sık tutulur⁷⁸. Entezal fibrokartilaj, SpA' ların karakteristik immün yanıt hedefi ve tipik immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Belirlenmiş hastalığı olan hastalardaki lezyonlarda CD8+ ve CD4+ T hücrelerini içeren çok miktarda lenfosit

mevcutken, erken entezit (1 aylık-1 yıllık hastalık) baskın olarak CD68+ makrofajları ortaya koyar⁸².

Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. İnflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozu tümüyle etkileyecek biçimdedir¹⁰.

Sakroiliak eklemlerin histopatolojik olarak incelemesinde, erken dönemde miksoid görünüşlü kemik iliği ve ardından pannus ve granülasyon dokusu oluşumu ile sinovit söz konusudur⁸³.

T hücreleri (CD4>CD8) ve CD68+ makrofajlarına, proliferasyon yapıcı fibroblastlar ve neovaskularizasyon eşlik eder^{80,84} ve aşırı TNF- α ve TGF- β mRNA ekspresyonu görülür⁸⁰. Son aşamada ise parçalanmış kemik sonunda yenilenir ve endokondral ossifikasyon kemik ankilozu ile sonuçlanır.⁸⁴ hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların yıkımına neden olur. Bu yapının yerini zamanla değişik derecelerde fibröz skar, yeni kemik ve kartilaj dokusu alır. Son aşama ise kondral füzyon ve ankilozdur⁸⁵.

2.1.4. Klinik Bulgular

AS ile ilgili ilk semptomlar genellikle geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar. Hastaların yaklaşık %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce başlar⁶. Kalça ve/veya lumbal bölgeye lokalize sinsi, derin, künt bir ağrı ve aynı bölgelerde buna eşlik eden bir kaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgular olabilir. Aktivite ile semptomlar düzelirken, inaktivite ile geri döner. Ağrı, birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateraldir ve geceleri daha fazladır. Uyluk posterioruna yayılabilir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmotitler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ona bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Bununla birlikte her hastada sindesmotit gözlenmez. Hastalık süresi 10

yıldan az olan olguların sadece %25' de sindezmozit ortaya çıkmaktayken, 20 yılın üzerindeki hastalarda bu oran %60 civarındadır ^{86,87}.

Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumu SpA'ların en önemli ortak klinik özelliklerindedir. Bu nedenle çoğu hasta klinikte hastalar bel veya kalça ağrısı ile başvurur ⁸⁸. Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski psöriatik artrit (PsA) li olguların %67'sinde gözlenmektedir ⁸⁹. ReA, PsA, enteropatik artrit(EA) ve undiferansiye spondilartropati (uSpA) sakroiliitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimettir. AS için, sakroiliak eklem yangısı patognomiktir.

Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki (entezis noktaları) enflamasyona entezit denir ve SpA grubu hastalıklarda gözlenen diğer önemli ortak kas iskelet tutulumunu temsil etmektedir. Klinikte en sık aşil tendiniti ve plantar fasiit şeklinde görülmektedir. Bu durum hastalar tarafından topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürümede zorluk şeklinde tarif edilmektedir ⁹⁰. Diğer SpA' lardan farklı olarak entezit semptomları AS' de klinik inflamasyon bulgusu olmadan; kosto-kondral bölge, iliyak krest, spinoz prosesler, tibial tüberkül ve topuklarda kemik duyarlılığı şeklinde kendisini belli eder. Bazen kemik duyarlılığı tek semptom olabilir

Bu grup hastada ortak olarak görülen ve kas iskelet sistemini ilgilendiren son ortak bulgu özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimettik ve oligoartiküler etkileyen periferik artrittir. . AS' te kök eklemler dışında diğer periferik eklemlerin tutuluşu sık değildir ve olduğu zaman genellikle asimettik, hafif, geçici ve non-eroziv artrit özellikleri gösterir. AS'de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da yardımcı olabilir. Kalçalar genellikle bilateral tutulur ve diğer eklem tutulumlarına göre daha fazla sakat bırakıcıdır.

PsA'de periferik eklem tutulumu; distal interfalangial eklem tutulumu, asimettik saçılmış oligoartrit, daktilit, multilan artrit yanı sıra simettik poliartrit şeklinde de olabilir.

SpA'li hastaların hemen tüm alt tiplerinde görülebilecek oldukça heterojen eklem-dışı tutulumlar gözlenebilmektedir. Akut anterior üveit (akut irit ya da iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme

bulguları verir⁹¹. Diğer eklem dışı tutulumlar arasında cilt (psoriazis, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum) ve mukoza (ülseratif kolit veya Crohn hastalığı, oral aftlar, prostatit, servisit, üretrit) tutulumları bulunmaktadır. AS'de nadiren aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları ve miyokardiyal disfonksiyon gelişebilmektedir⁹².

2.1.5. Sınıflandırma Kriterleri

AS sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferansında geliştirilmiştir⁹³. Bu kriterler ile SİE lerin radyolojik incelemesine gerek olmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur⁹⁴. Bu durum 1966 yılında New York kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır⁹⁵. Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroileit geliştiği ve bunun AS'in ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroileit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar bileşkede veya lomber omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısı özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir⁹⁶. Son haliyle mNY kriterleri (**Tablo 3**) günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur.

Tablo3: Modifiye New York Kriterleri ⁹⁶

Klinik Kriterler
Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsine göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik kriterler
Bilateral grade 2-4 sakroileit
Unilateral grade 3-4 sakroileit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

2.2. Ankilozan Spondilite Değerlendirme

AS, uzun dönemde önemli ölçüde yeti yitimine yol açan süregen romatizmal hastalıklardan biridir¹⁰. Hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir⁹⁷. İnflamasyon bulguları olanlarda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP tanıda ve izlemde değerli olabilir ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır¹⁷. Bu nedenle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur^{98,99}. AS de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye *Schober* testi, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir⁹⁷. Göğüs ekspansiyonunda 2.5 cm' nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsa da, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve

hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma olduğu unutulmamalıdır⁹⁷. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5' i seçilerek *Bath* Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4)¹⁰⁰. BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir¹⁰⁰.

Tablo 4: *Bath* Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi¹⁰⁰

	0	1	2
Servikal rotasyon	>70°	20-70 °	<20 °
Tragus-duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen *Bath* Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır¹⁰¹. İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan *Bath* Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)' nin, değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş *Dougados* Fonksiyonel İndeksi (DFİ)' nden¹⁰² daha üstün olduğu saptanmıştır¹⁰³. BASFI, BASDAI ve DFİ' nin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir^{98,99}. Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan *Bath* Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru¹⁰⁴ ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır¹⁰⁵.

Sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden özellikle tanıda olmak üzere yararlanılmaya devam edilmektedir. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemlerden biri olan *Bath* Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI) , omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alır ve bu amaçla en sık kullanılan metottur (Tablo 5)¹⁰⁶.

Tablo 5: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi¹⁰⁶

BASRI-s: (Toplam skor: 2-12)
1- Sakroiliyak eklemler için derecelendirme:
0. Normal
1. Şüpheli değişiklikler
2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme
3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp
4. Tam ankiloz
2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:
0. Normal
1. Şüpheli
2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)
3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)
4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)
BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)
4- Kalça eklemleri
0: Normal
1: Şüpheli
2: Hafif
3: Orta
4: Şiddetli
BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)

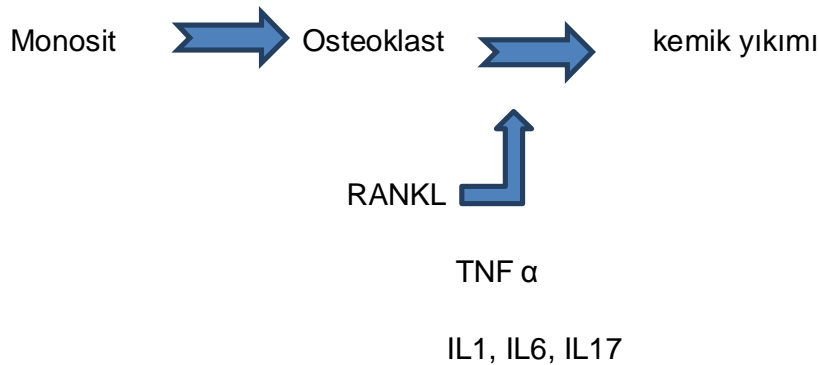
Değerlendirme yöntemleri hasta izleminde kuşkusuz önemli yer edinmiştir, ancak yöntemlerin daha da geliştirilmesi, birbirleri ile karşılaştırılarak en uygun yöntemin belirlenmesi, daha kısa zamanda hasta ile ilgili en doğru bilgi edinilmesi için çalışmalar sürmektedir⁹⁷. Hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFİ ve AS yaşam kalitesi anketinin en güçlü ölçüm yöntemleri ortaya çıkmıştır¹⁰⁷.

2.2. Ankilozan Spondilitte Kemik Yapım Yıkım Mekanizmaları

Sağlıklı eklem yapısında kemik ve kartilaj arasındaki yapım ve yıkım arasındaki dengeyi sağlayan sıkı bir kontrol mekanizması vardır. Artritlerde, artiküler hemostaz ciddi şekilde bozulmuştur. Yapım ve yıkım arasındaki denge her iki yöne de kayabilir, bu da anabolik remodeling veya katabolik remodelinge yol açar¹⁰⁸. Anabolik ve katabolik süreçlerde osteoblastlar ve osteoklastlar artiküler kemikteki anahtar rolü olan hücrelerdir^{109,110}; oysa kondrositler kartilajdaki hemostazı korurlar¹¹¹.

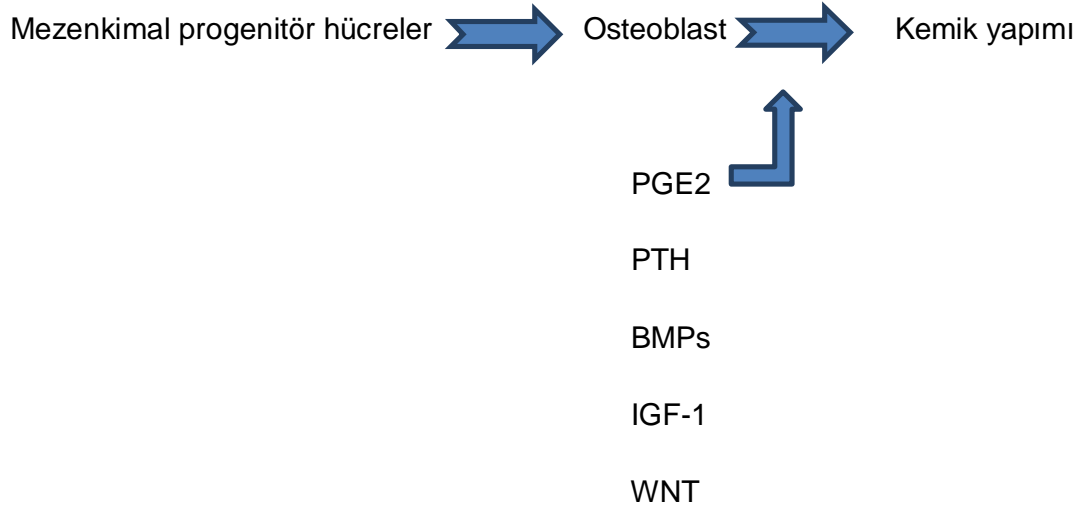
Katabolik remodeling gösteren artritlerde (RA gibi) osteoklastlar kemik yıkım ve erozyonuna yol açarlar. Osteoklastlar monositlerden köken alırlar. Monositler inflamatuvar mediatörler aracılığı ile artrit olan ekleme yönelirler. Monositlerin osteoklastlara diferansiyasyonu diğer faktörler arasında Receptor Activator Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) varlığına gereksinim duyar. TNF α , IL1, IL6, IL17¹¹²⁻¹¹⁵ gibi inflamatuvar sitokinler RANKL ekspresyonunu ve osteoklast formasyonunu¹¹⁶⁻¹¹⁸ indüklerler. Sonuç olarak kemik degradasyonu iki major basamağı içerir: Osteoklastların hidroklorik asit sekrete etmesi ile kemik demineralizasyonuna neden olması ile matriksden degradasyonuna yol açan katepsin gibi enzim salınımına yol açarak matriks degradasyonuna neden olur¹¹⁹.

Şekil 2: Kemik yıkım süreci



Anabolik remodeling gösteren artritlerde (AS ve osteoartrit(OA) gibi) osteoklastlardan ziyade osteoblastlar aktif rol oynar. Osteoblastlar mezenkimal progenitör hücrelerin; prostaglandin E2 (PGE2), parathormon (PTH), bone morphogenic protein (BMPs) , insuine like growth factor(IGF-1), ve wingless proteins (WNT proteinler) tarafından stimulasyonu ile diferansiye olurlar. Ayrıca osteoblastogenez için Cbfa-1 (Runx-2) ve Osterix gibi bazı spesifik transkripsiyon faktörlerine de ihtiyaç vardır. Fizyolojik durumlarda eklemden bulunan OB sayısı oldukça azdır. Bu hücrelerin görevi kemik matris proteinlerini sentezlemek, hematopoetik hücrelerden osteoklast farklılaşmasını sağlamaktır. Osteoblastlar bone matris proteinlerin sekresyonu ile kemik mineralizasyonunu desteklerler; böylece yeni kemik oluşum sürecine de olanak sağlamış olurlar.

Şekil 3: Kemik yapım süreci



PsA de eşzamanlı olarak erozyon ve osteofit görülür. Eklem remodellinginin hem anabolik ve hem katabolik patenlerinin birleşimidir.

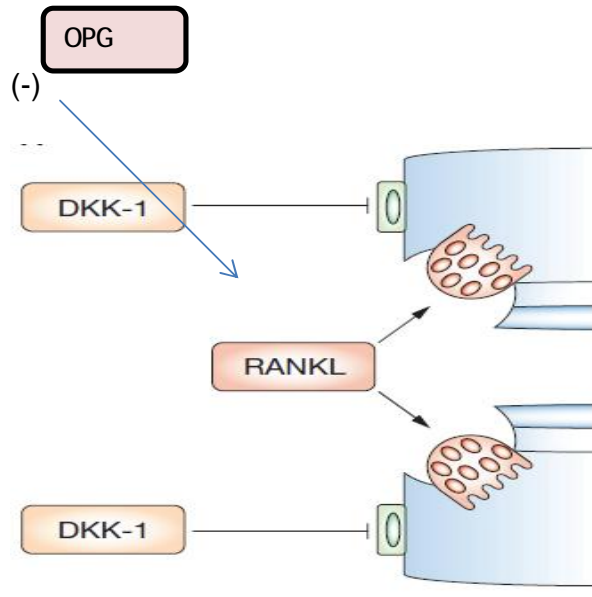
OA de mekanik stres, kartilaj degradasyonunda major belirleyicidir. İnflamatuvar artritlerde katabolik hücrel ve moleküler süreçlerin aktive olması kartilaj kaybına yol açar. RA de sinoviyal sıvı içindeki fibroblast ve nötrofiller ile kondrositler kartilaj degradasyonuna yol açan protez salınımına neden olurlar. İlginc

olarak kondrositler görev alanlarını değiştirerek matriks üretimi yaparken, matriks degradasyonuna yol açan enzim salınımı da yapmasıdır.

2.2.1 RANKL

RANKL osteoklast diferansiyasyonun ve aktivasyonu stimule eder, böylece lokal kemik rezorpsiyonu ile birlikte olan katabolik remodeling de anahtar rol oynar^{118,120} RANKL, TNF süper ailesine aittir. Mezenkimal hücre ve T hücrelerin sentezinden oluşur¹²¹ ve monositik osteoklast prekürsörleri RANK reseptörüne bağlanır. Osteoprotegrin (OPG), RANKL ın tuzak reseptörüdür (decoy receptor), osteoklast diferansiyasyonunu suprese eder¹²², RANKL ve reseptörü RANK ile ilişkisini düzenler. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki OPG ile baskılanan RANK-RANKL ilişkisi osteoklastogenezisi suprese etmekte ve kemik erozyonlarını azaltmaktadır¹²³⁻¹²⁷.

Şekil 4: RANKL ile OPG ve DKK-1 ilişkisi



2.2.2 Wnt İnhibitörleri, Dkk-1, Sklerostin

Wnt proteinleri embriyogenezis, kanser ve kemik hemostazı sırasındaki hücreler arası etkileşimi düzenler. Wnt sinyallerini düzenleyen B katenin bağımlı Wnt sinyal yolağı pek çok yolak arasında en çok ilgi çeken yolak olmuştur. Wnt proteinleri lipoprotein reseptör (LRP) kompleksi 4,5,6, ve frizzled proteinlere bağlanır. Bu bağlanma, B kateninin nükleer translokasyonu ile intraseluler sinyal kaskatını başlatır. Farklı ekstraseluler proteinler de LRP 4,5,6 , frizzled proteinler veya Wnt proteinler ile etkileşerek Wnt sinyal yolağını aktive edebilirler. Bunlardan en önemlileri Dkk proteinler ve sklerostin; Wnt modulator proteinlerdir ^{128,129}.

Wnt sinyallerinin inhibisyonu çeşitli artrit formlarında kritik role sahiptir. RA li insan ve hayvan deneylerinde, TNF α nın Wnt inhibitörü olan Dkk-1 ekspresyonunu indüklediğı gösterilmiştir. Buna göre TNF α aracılı Dkk-1 ekspresyonu kemik rezorpsiyonunu tetikler, kemik yapım ve tamir mekanizmasını bloke eder. Karşit olarak Dkk-1 in antikorlar aracılığı ile bloke edilmesi katabolik paterni anabolik paterne çevirir, bu da osteofit oluşumuna neden olur.

Hayvan modellerinde insanlardaki AS artritlerindeki benzer olarak, Dkk-1 inhibisyonu ile osteofit oluşumu, kemiksi çıkıntı, eklem füzyon oluşumu gösterilmiştir¹³⁰. Dkk-1 inhibisyonunun deneysel sakroileitlerde inflamasyon üzerine etkisi olmadığı fakat kemik erozyon ve osteoklast sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir¹³¹. Bu bulgular Wnt yolağının standart aktivasyonunun yeni kemik oluşumunu indüklediğı ve artritli eklemlerde osteofit oluşumunu stimule ettiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak AS de düşük Dkk-1 seviyeleri görülürken^{130,132-134}, RA de Dkk-1 seviyeleri sağlıklı bireylerden iki kat yüksek görülmüştür.

Sklerostin, Wnt antagonisti olan Dkk-1 ile benzer özellikler gösterir. Osteositler tarafından sekrete edilen sklerostin LRP 4,5,6 ya bağlanır ve Wnt ilişkili kemik yapım formasyonunu bloke eder ^{129 135-137}. OA ve AS hastalarında sklerostin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı; buna karşın RA hastaları ve sağlıklı bireylerde sklerostinin yüksek olduğunu gösterilmiştir. AS hastalarında düşük sklerostin seviyelerinin yeni kemik oluşumu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sklerostin, AS hastalarında sindezmofit gelişim riskini belirlemek için kullanılacak bir biyomarker olabilir¹³⁸. Ayrıca AS hastalarında anabolik remodelingi durdurmak için sklerostin ekspresyonunu artırmak da başka bir yaklaşım

olabilir. Aksine sklerostini bloke etmek RA deki lokal eroziv lezyonlar ve osteoporozdaki sistemik kemik kaybını önleyebilir^{139,140}

Wnt sinyal yolağı kemik hemostazında olduğu kadar kartilaj hemostazında da gerekli bir yolaktır. Wnt TGFβ ile birlikte kondrojenik diferansiyasyonu destekler¹⁴¹. Diğer taraftan kondrositlerdeki katabolik gen aktivasyonu ile kartilaj degradasyonuna da yol açabilir¹⁴².

2.2.3. Katepsin K

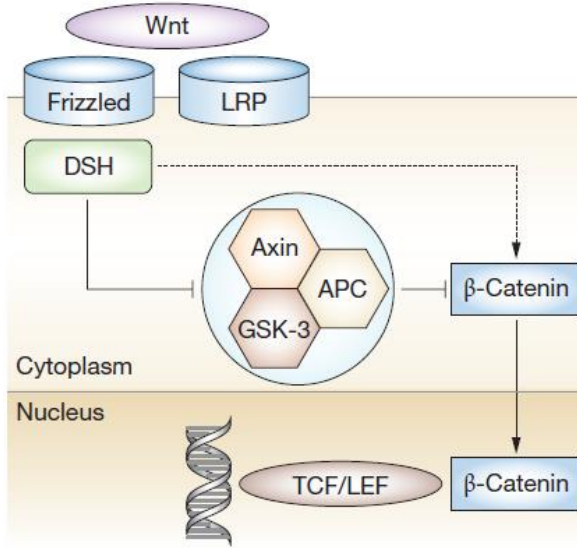
Osteoklastlarca yönetilen kemik degradasyonu iki major basamak içerir: birincisi inorganik kemik komponentinin demineralizasyonu; ikincisi organik kemik matriksinin uzaklaştırılmasıdır.

Osteoklastlar asit salgılamaya ek olarak lizozomal katepsin k ve diğer katepsinler gibi matriks degradasyon enzimleri salgırlar¹¹⁹. Osteoklastlarca salınan katepsin k; kollagen ve kemik matriks proteinlerinin degradasyonuna neden olur¹⁴³. Katepsin k inhibisyonunun prelinik modellerde katabolik remodelingi durdurduğu gösterilmiştir.

2.2.4. BMP

BMP kemik oluşumunda WNT yolağı ile sinerjik olarak çalışır. Aşil tendonunda yapılan incelemelerde fosforile ve aktive Smad3 ekspresyonunun anlamlı oranda arttığını göstermiştir. Bu molekülün BMP sinyalizasyonunda anahtar bir yapı olduğu bilindiğinden BMP' nin mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini indüklediği düşünülmektedir. Aşırı kemik yapımı ile seyreden hayvan modellerinde de (örneğin erkek DBA fareleri) artmış bir BMP sinyalizasyonu, BMP inhibisyonunun ise bu proliferatif yanıtı engellediği gözlenir.

Şekil 5: WNT yolağı



2.2.5. AHSB (Alfa-2 Heremans Schmid glycoprotein)/fetuin-A

Fetuin A dolaşımında bulunan bir glikoproteindir, kemik ve ektopik kalsifiye lezyonlar gibi lokalize kalsifiye dokularda yoğun biçimde bulunur¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. AHSBnin tek ve major üretim organı karaciğer olmasına rağmen, dolaşımdaki AHSB molekülleri her zaman karaciğerden elde edilmiyor olabilir. Önceki çalışmalardan elde edilen verilere göre AHSB seviyelerinde artış yüksek kemik turnoverı ile ilişkilidir; bu da dolaşımdaki AHSB nin absorbe olmuş kemik matriksinden salınabileceğini belirtir¹⁴⁵.

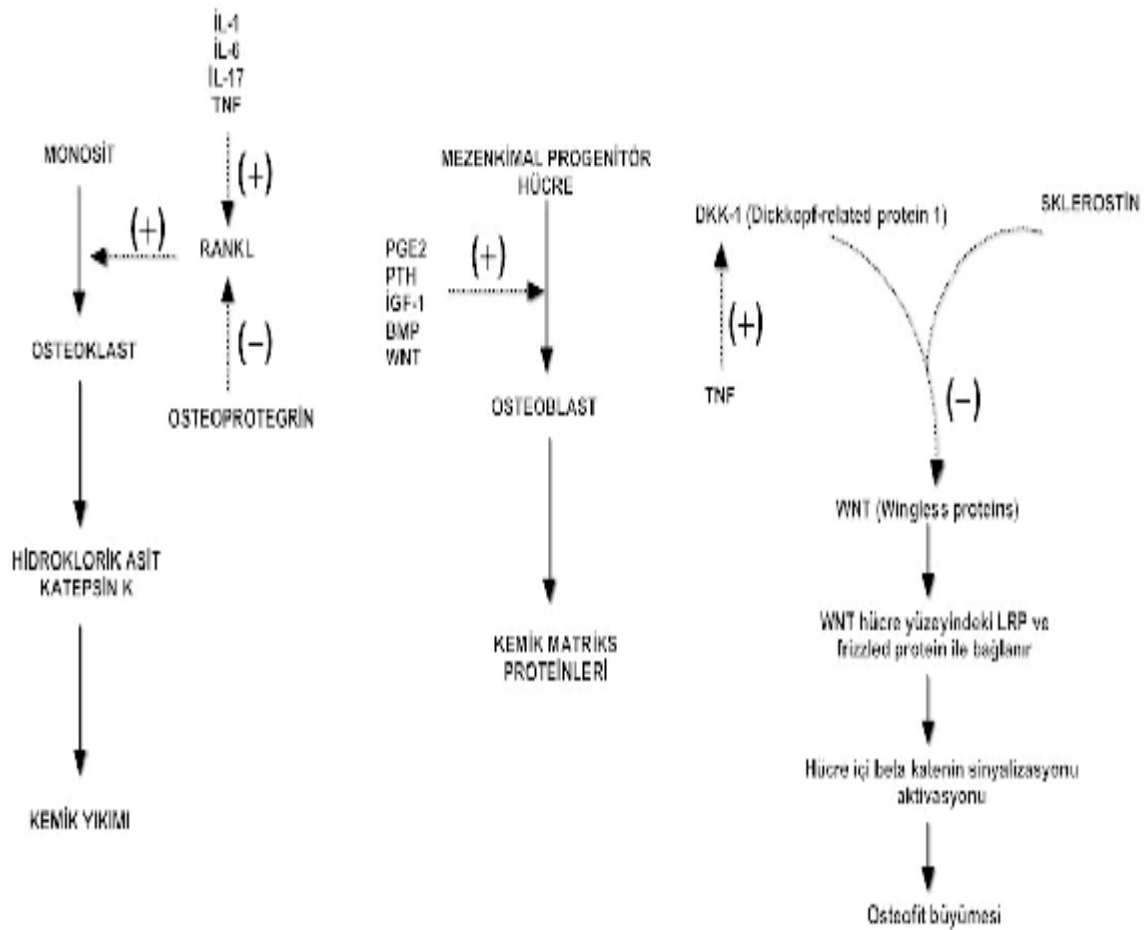
Fetuin A'nın in vivo ve in vitro olarak kalsifikasyon üzerindeki inhibitör etkisinin gösterilmiştir¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. AHSB aynı zamanda bir negatif akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon vasıtasıyla ektopik kalsifikasyona yol açan potansiyel bir aday olarak kabul edilmiştir.

Geçtiğimiz yıllarda birçok rapor ateroskleroz ve fetuin-A arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır¹⁵⁰⁻¹⁵³. Buna karşın literatürde romatolojik hastalıklar ve fetuin-a arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır. Sato ve ark. ¹⁵⁴nın ,120 RA hastası üzerinde yaptığı çalışmada sağlıklı gruba göre fetuin-A düzeylerinde anlamlı derecede düşük saptandı.

2.3. Ankilozan Spondilitte Osteofit Oluşum Mekanizmaları

Osteofit periosteumdan köken alır. Bu tendonların yapışma yerinden başlar ve eklem kıkırdağına doğru büyür¹⁵⁵. Periosteum kemiği örten, yoğun kollagen fibrilleri içeren bir yapıdır. Mezenkimal hücreler ve damarlarla yakın ilişki içerisinde. Yukarıda da anlatıldığı gibi kemik yıkım ve yapım yolları arasındaki ilişki sonucu osteofit oluşumu gerçekleşmektedir. Özetle osteofit oluşumu PGE2, PTH, BMPs, IGF-1, ve WNT proteinler tarafından stimülasyonu ile diferansiye olan osteoblastların başrolde oynadığı kemik anabolik remodelinginin sonucudur. Bu süreçte katabolik remodeling basamağında inhibisyon gözlenmektedir. Bu aşamalar ve osteofit gelişimi **Şekil 6** da özetlenmiştir.

Şekil 6: Osteofit oluşum mekanizmaları



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklem Boyutunun Hesaplanması

Örneklem boyutu daha önce fetuin-A¹⁵⁶, DKK-1¹⁵⁷ ve BMP-7¹⁵⁸ biyobelirteçlerini çalışılan çalışmaların sonuçları temel alınarak hesaplandı. Buna göre $\alpha=0,05$ ve güç değeri (power) %80 alınarak örneklem boyutu değerlendirildi. Bu hesaba göre her bir grup için 39 hastanın yeterli olabileceği öngörüldü.

3.2 Hasta ve Kontrol Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran, 1984 mNY kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı¹⁵⁹. Sonuçları etkileyebileceği için böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin >1,5 mg/dl) ve kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar onam alındıktan sonra sindesmotit olup olmamalarına göre iki gruba dağıtıldılar. Bu dağıtım esnasında hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık sürelerinin uyumlu olmalarına dikkat edildi. Sonuçta sindesmotiti olan 45, sindesmotiti bulunmayan 49 hastadan oluşan iki grup oluşturuldu. Hasta grubu ile karşılaştırmada kullanmak amacıyla inflamatuvar bel ağrısı olmayan ardışık 68 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontroller çoğunlukla hastane çalışanları ve sağlık personelinin yakınlarından oluşmaktaydı. Hasta grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [8], fonksiyon değerlendirmede BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)¹⁰⁰ ve omurga hareketliliği değerlendirmesinde BASMI kullanıldı. Hastalık süresi ve kullanılan tedaviler kayıt edildi. Hasta ve kontrollerin sigara içimi not edildi. Sigara kullanımı halen devam ediyor veya daha önce kullandı ise pozitif, hiç kullanmadı ise negatif olarak kategorize edildi. Bu çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesince onaylandı (**Ek belge 1**)

3.3 Radyolojik değerlendirme

Sindesmofit değerlendirmesi için servikal ve lomber omurganın lateral direkt grafileri kullanıldı. Her bir vertebranın st ve alt n köşeleri değerlendirildi. Bu değerlendirme 2 romatolog tarafından ayrı zamanlarda yapıldı. Sindesmofit açısından grafiler “var” ve “yok” olarak sınıflandırıldı. Uzlaşı olmayan vakalar için ortak bir oturma düzenlendi burada bu vakalar konsensus görüşü ile sindesmofit var veya yok olarak kategorize edildi. Sindesmofit varlığı veya yokluğu açısından gözlemcilerin uyumunu değerlendiren, gözlemciler arası kappası değeri 0,706; gözlemci içi kappası değeri gözlemci 1 için 0,77 gözlemci 2 için 0,85 olarak tespit edildi.

3.4. Laboratuvar lmleri

Gerek hasta gerekse kontrol grubunda laboratuvar testleri ölçümü için 1 gecelik aılığı takiben sabah saatlerinde venöz kan alındı. Kan alımını takiben örnekler uygun devirde santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalar ölçüm yapılacağı güne dek -80°C ’ de bekletildi. Üretici firmanın talimatı doğrultusunda ELİSA kitleri çalışıldı. Çalışmada kullanılan kitler ve üretici firmaları şu şekildedir: hsCRP (BioCheck, USA, Cat No: BC-1119), IL-6 (Assay Pro, USA, Cat No: EI1006-1), DKK-1 (Adipo Bioscience, USA, Cat No: SK00312-01), BMP-7 (Adipo Bioscience, USA, Cat No: SK00019-01), sklerostin (Biomedica Gruppe, Vienna, Austria, Cat. No.: BI-20492) ve fetuin-A (Assay Pro, USA, Cat No:EG3501-1).

3.5. İstatistiksel analiz

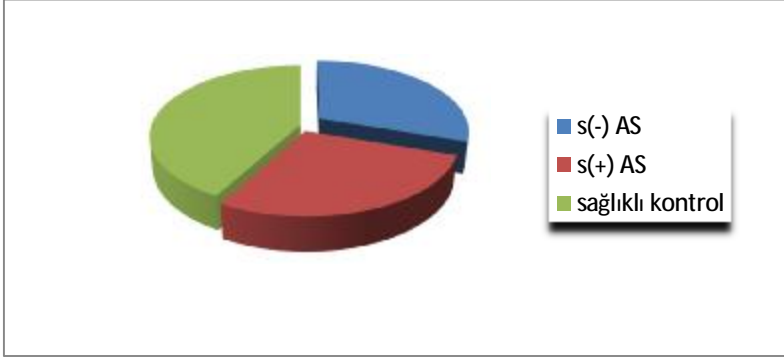
Örneklem boyutunun hesaplanmasında Windows uyumlu MedCalc (version 12.3.0.0, MedCALc, Mariakerke, Belgium) istatistiksel yazılım programı kullanıldı. Diğer istatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package of Social Science, version 16.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Dağılımı test etmek amacıyla gruplar Kolmogorov–Smirnov testi ile analiz edildi. Fetuin-A, DKK-1, sklerostin ve hs-CRP gibi çoğu parametrenin normal dağıldığı gözlendi. Bu nedenle istatistiksel analizde parametrik testler kullanıldı. Veriler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS), nominal ve ordinal değişkenler için yüzde şeklinde

ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için Student's t testi, nominal ve ordinal veri için Pearson χ^2 veya Fisher testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmede Pearson korelasyon testi uygulandı. Sindesmofit varlığını öngören değişkenleri tanımlamada binary lojistik regresyon analizi, fetuin-A seviyelerini öngören faktörleri belirlemede multiple regression analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin üç grup karşılaştırmaları one-way ANOVA testi ile yapıldı. Gözlemcilerin kendi içindeki ve gözlemciler arası uyumu değerlendirmek için Kappa istatistiği kullanıldı. Sindesmofiti olan ve olmayan grupları ayırdettirecek fetuin-A seviyeleri ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile belirlendi. Çift yönlü P değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzda 94 AS hastası (sindesmofiti olmayan: 49 kişi, %67,3 erkek, $40,7 \pm 8,7$ yıl; sindesmofit olan: 45 kişi, %71,1 erkek, $43,9 \pm 9,9$ yıl) ve 68 sağlıklı kontrol mevcuttu ($44,2 \pm 10,6$ yıl ve %70,6 erkek) (**Şekil 7**).

Şekil 7: Çalışma grubundaki hastaların ve kontrol grubunun dağılımı

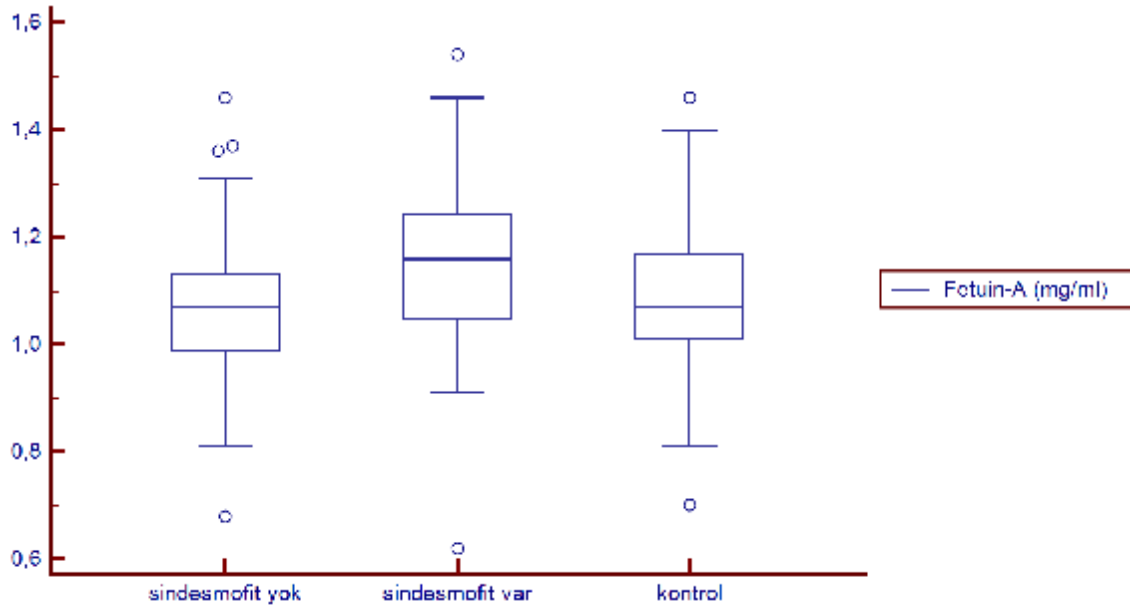


s(-) AS= sindesmofiti olmayan AS hastaları; s(+)-AS=sindesmofiti olmayan AS hastaları

4.1. Sindesmofiti olan ve olmayan hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması:

Üç grubun karşılaştırılmasında gruptaki yaş, cinsiyet dağılımı, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı oranlarının gruplar arasında benzer olduğu tespit edildi (P değerleri sırasıyla 0,12, 0,9, 0,26, 0,48 ve 0,29). Biyobelirteçler açısından bakıldığında sklerostin düzeylerinin gruplar arasında farklı olmadığı gözlemlendi ($P = 0,6$). Öte yandan fetuin-A (Şekil 3), DKK-1, BMP-7, hs-CRP ve IL-6 konsantrasyonlarının gruplar arasında anlamlılık gösterdiği tespit edildi (P değerleri sırasıyla 0,01, $<0,0001$, $<0,0001$, $<0,0001$, ve 0,03). Biyobelirteçlerin ortalama seviyeleri sindesmofiti olan, sindesmofiti olmayan ve sağlıklı kontrol gruplarında sırasıyla şu şekildeydi: fetuin-A (mg/ml)= $1,15 \pm 0,16$, $1,07 \pm 0,15$, ve $1,08 \pm 0,15$; DKK-1 (pg/ml)= 1911 ± 1344 , 1727 ± 1083 , ve 672 ± 592 ; BMP-7 (pg/ml)= $9,4 \pm 15,6$, $10,7 \pm 16,4$, ve $75,8 \pm 110$; hsCRP (mg/l)= $8,9 \pm 6,4$, $10,6 \pm 7$, ve $3,3 \pm 2,8$; ve IL-6 (ng/ml)= $0,003 \pm 0,0009$, $0,003 \pm 0,0013$, ve $0,003 \pm 0,0003$.

Şekil 8: Gruplar arasında fetuin-A seviyelerinin dağılımı



Bu gruplar için yapılan ikili karşılaştırmalar her bir biyobelirteç için sırasıyla ($P1$ = sindesmotif pozitif vs. sindesmotif negatif hastalar, $P2$ = sindesmotif pozitif hastalar vs. sağlıklı kontroller ve $P3$ = sindesmotif negatif hastalar vs. sağlıklı kontrollere ilişkin karşılaştırmaları temsil edecek şekilde): fetuin-A= 0,005, 0,01, ve 0,53; DKK-1= 0,64, <0,0001, ve <0,0001; BMP-7= 0,99, <0,0001, ve <0,0001; hsCRP= 0,32, <0,0001, ve <0,0001; ve IL-6= 0,48, 0,37, ve 0,02). Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 6'** de verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	AS hastaları		Kontroller, n= 68	P
	Sindesmofit (+), n= 45	Sindesmofit (-), n= 49		
Yaş (yıl)	43,9±9,9	40,7±8,7	44,2±10,6	0,12
Cinsiyet (E/K)	32/13	33/16	48/20	0,9
Sigara içimi (%)	80	71,4	66,1	0,29
Hipertansiyon (%)	6,7	2	1,5	0,26
Diyabet (%)	2,2	2	0	0,48
Fetuin-A (mg/ml)	1,15±0,16*, **	1,07±0,15	1,08±0,15	0,01
DKK-1 (pg/ml)	1911±1344**	1727±1083***	672±592	<0,0001
Sklerostin (pg/ml)	151±128	126±99	151±158	0,6
BMP-7 (pg/ml)	9,4±15,6**	10,7±16,4***	75,8±110	<0,0001
hsCRP (mg/ml)	8,9±6,4**	10,6±7***	3,3±2,8	<0,0001
IL-6 (ng/ml)	0,003±0,0009	0,003±0,0013***	0,003±0,0003	0,03

Sürekli değişkenler ortalama±SS olarak verilmiştir. DKK-1: dickkopf-1, BMP-7: bone morphogenetic protein-7, hsCRP: yüksek duyarlı C reaktif protein. *= sindesmofit pozitif vs. sindesmofit negatif hastalar, **= sindesmofit pozitif vs. sağlıklı kontroller ve ***= sindesmofit negatif hastalar vs. sağlıklı kontroller

4.2. Sindesmofit pozitif ve negatif AS hastalarının karşılaştırılması:

Her iki grupta hastalık süresi, BASFI ve BASDAI değerleri benzer oranlardaydı (*P* değerleri sırasıyla 0,69, 0,28 ve 0,41). Buna karşın BASMI sindesmofiti olan grupta olmayana göre anlamlı oranda daha yüksekti (*P* < 0,0001, 4,9±1,9 vs. 3,2±1,5). Tedavi açısından bakıldığında biyolojik tedavi, non-steroid anti-inflammatuar ilaçlar (NSAİİ), ve sulfasalazin (SSZ) kullanım oranları gruplar arasında farklı değildi (*P* değerleri sırasıyla 0,83, 0,18 ve 0,25). NSAİİ alan hastaların alt grup analizinde her iki grupta sürekli tedavi alan ve ihtiyaç halinde kullanan hasta oranları benzer bulundu (*P* = 0,57).

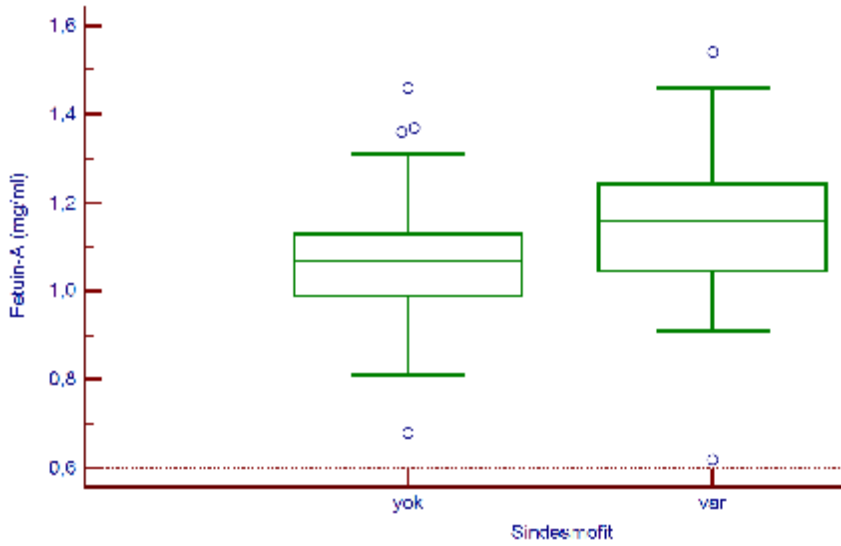
Tablo 7: Sindesmofiti olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	AS hastaları		P
	Sindesmofit (+), n= 45	Sindesmofit (-), n= 49	
Hastalık süresi (yıl)	15,4±7,5	14,7±7,3	0,69
BASFI (0-10)	3,59±3	2,93±2,44	0,28
BASDAI (0-10)	3,7±2,46	4,2±2,6	0,41
BASMI (0-10)	4,9±1,9	3,2±1,5	<0,0001
Biyolojik tedavi (%)	31,1	34,7	0,83
NSAİİ (%)	75	87,8	0,18
SSZ (%)	22,2	34,7	0,25

Sürekli değişkenler ortalama±SS olarak verilmiştir. BASDAI= Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI= Bath ankylosing spondylitis functional index, BASMI= Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), NSAIDs= non-steroid anti-inflammatuar ilaçlar, SSZ= sülfasalazin.

Biyobelirteçler değerlendirildiğinde DKK-1, sklerostin, BMP-7, IL-6 ve hs-CRP' nin gruplar arasında benzer miktarlarda dağıldığı gözlemlendi (P değerleri sırasıyla 0,46, 0,29, 0,67, 0,37 ve 0,25). Buna karşın, fetuin-A sindesmofit pozitif hastalarda sindesmofit bulunmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek bulundu (P = 0,01; 1,15±0,16 vs. 1,07±0,15 mg/ml sırasıyla).

Şekil 9: Sindesmofit olan ve olmayan grupların fetuin-A seviyelerinin grafiksel gösterimi



4.3. Korelasyon analizi:

Korelasyon analizinde sindesmofit varlığı ile BASMI ve fetuin-A'nın anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği tespit edildi ($P < 0,05$, $r = 0,5$ ve $0,3$ sırasıyla). Bununla birlikte sindesmofit varlığı ile hastalık süresi, anti-TNF ve NSAİİ kullanımı, sigara içimi, hipertansiyon ve diyabet varlığı, BASFI, BASDAI, IL-6, hs-CRP, DKK-1, sklerostin, ve BMP-7 arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı ($P > 0,05$).

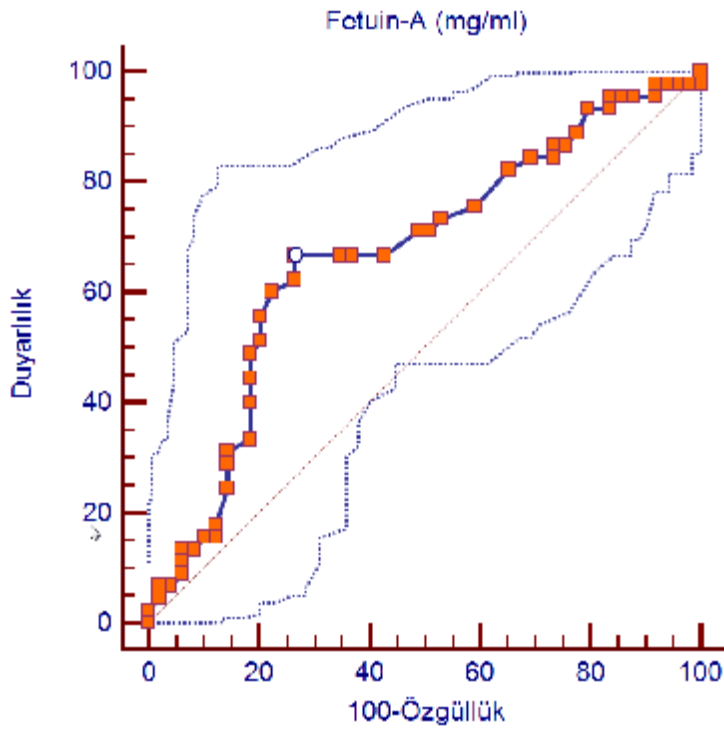
4.4. Regresyon analizi:

Sindesmofit varlığını öngörecekteki değişkenleri saptamak için yaptığımız binary lojistik regresyon analizinde model içine yerleştirdiğimiz hastalık süresi, hsCRP, IL-6, DKK-1, BMP-7, fetuin-A ve BASMI değişkenlerinden sadece fetuin A (odds oranı [OR], ve %95 güven aralığı [GA] sırasıyla 94,3, ve 2,7-3261) ve BASMI'nin (OR ve %95 GA = 2,2, ve 1,5-3,3 sırasıyla) sindesmofitleri bağımsız olarak öngördüğü tespit edildi. Öte yandan fetuin-A seviyelerini öngörecekteki parametreler açısından oluşturduğumuz multipl regresyon analizinde model içine koymuş olduğumuz sindesmofit varlığı, hastalık süresi, CRP, IL-6, BASMI, BASFI, BASDAI, sklerostin, DKK-1 ve BMP-7 değişkenlerinden sadece fetuin-A'nın sindesmofitleri anlamlı olarak öngördüğü gözlemlendi ($P = 0,008$; OR ve %95 GA = 0,38 ve 0,03-0,2 sırasıyla).

4.5. ROC analizi:

Sindesmofiti olan ve olmayan hastaları ayırmadaki fetuin-A seviyeleri ROC eğrisi analizi ile incelendiğinde eğri altında kalan alanın (area under the curve) 0,67' ye denk geldiği ve bunun her iki grubu ayırt etmede anlamlı olduğu tespit edildi ($P = 0,003$, %95 GA= 0,56-0,76). Öte yandan fetuin-A' nın 1,11 mg/mL düzeyinin bu açıdan en uygun kesim noktası olduğu, bu değer her iki grubu ayırmada %67 sensitif ve %74 özgül olduğu tespit edildi (**Şekil10**).

Şekil 10 : Sindesmofit olan ve olmayan hastalarda fetuin-A' ya ilişkin ROC eğrisi grafiği



5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmanın sonucunda şu bulgulara ulaştık: 1) fetuin A seviyeleri sindesmofiti olan AS hastalarında sindesmofiti olmayan AS hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu; 2) sindesmofiti olmayan AS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde fetuin-A düzeyleri benzer oranlardaydı; 3) bulgularımız regresyon analizi ile incelendiğinde sindesmofiti öngören en önemli faktörlerin BASMI ölçümü ve fetuin-A seviyeleri olduğunu tespit ettik; 4) 1,11 mg/ml' den yüksek fetuin-A konsantrasyonlarının sindesmofiti olan ve olmayan AS hastalarının ayırımında iyi bir özgüllük ve duyarlılık oranına sahip olduğu görüldü ve 5) DKK-1 ve BMP-7 düzeyleri gerek sindesmofiti olan gerekse olmayan AS hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu.

Bilindiği üzere AS hastalığının karakteristik patogenetik özelliği yeni kemik oluşumdur. Sindesmofitler bu duruma en güzel örneği teşkil etmektedir ^{1,160}. Omurgadaki yeni kemik oluşumu zaman içerisinde omurga hareketlerinde kısıtlılığa neden olmakta ve deformite gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle AS' de yeni kemik oluşumunun engellenmesi omurga hareketliliğini korumada kullanılabilir alternatif ve yeni tedavilerden biri olabilir. Özellikle son yıllarda AS' de yeni kemik oluşumunun patogenetik mekanizmalarını anlamak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaya devam etmektedir ³. Önceleri α 2-Heremans-Schmid glikoproteini olarak da bilinen fetuin-A adlı molekül başlıca karaciğerde sentez edilmektedir ¹⁶¹. Bu maddenin bir diğer özelliği kemik ve ektopik kalsifik yapılar gibi kalsifiye dokularda yoğun olarak bulunması ^{161,162} ve kalsiyum, fosfor mineralleri ve ilişkili minerallere yüksek afinite göstermesidir ¹⁶³. Hayvan çalışmaları genetik olarak fetuin-A' dan yoksun farelerde, çeşitli dokularda kontrolsüz kalsifikasyon saptandığını ortaya koymuştur. Bu son gözleme dayanarak fetuin-A' nın kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yaptığı öne sürülmüştür ^{161,163}. Literatürde fetuin-A ve romatizmal hastalık ilişkisini araştıran oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. AS hastalığında yapılan bir çalışmada bu molekülün bu hastalık grubunda kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu rapor edilmiştir ¹⁵⁶. Bir başka çalışma ailevi Akdeniz ateşi hastalarında subklinik dönemde fetuin-A seviyelerinin sağlıklı gönüllülerden istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ¹⁶⁴. Buna karşın romatoid artritte Sato ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada fetuin-A' nın kontrollere göre daha düşük seviyede olduğunu öne sürülmüştür ¹⁶⁵. Biz bu çalışmamızda fetuin A'

nın AS hasta grubunda yüksek olduğunu tespit ettik. Çalışmamızdaki önemli bulgulardan biri AS hastalarının alt grup karşılaştırmasında bu molekülün sadece sindesmofiti olan grupta yükseklik göstermesiydi. Öte yandan sindesmofiti olmayan AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırmasında fetuin-A' nın benzer oranlarda olması kayda değer bir başka gözlemimiz olup bu durumun sindesmofitlerle alakalı olduğunu ortaya koymaktaydı. Çalışmamızda fetuin-A seviyelerini etkilediği bilinen kortikosteroid kullanımı olan veya böbrek yetmezliği bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı ^{161,165}. Öte yandan gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı, hastalık süresi, hipertansif ve diyabetik hasta sayısı gibi değişkenler de benzer oranlardaydı. Mevcut tabloda elimizdeki sonuç sindesmofit ve fetuin-A' nın ilişkisine yönelik güçlü bir kanıt teşkil etmektedir. Bu durum regresyon analizi sonuçlarımızda elde ettiğimiz bulgularla da örtüşmektedir.

DKK-1; WNT yolağı üzerine inhibitör etkiye bulunarak osteoblastik aktiviteyi baskılayıcı özellik gösteren bir moleküldür. Bu nedenle hipotetik olarak bu molekülün az olması veya disfonksiyonel özellikte olması osteoblastik aktivite artımına neden olarak sindesmofit gelişimini artırıcı yönde rol alabilir ^{166,167}. Molekülün bu özelliğinden dolayı AS ve DKK-1 ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Daoussis ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışma; DKK-1' in AS hastalarında RA, PsA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğunu ortaya koymuştur ¹⁶⁸. Hu ve arkadaşlarınca yapılan 44 AS hastasının 28 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada DKK-1' in önceki çalışmada olduğu üzere AS' de daha yüksek olduğu öne sürülmüştür ¹⁶⁹. Buna karşın başka araştırmacılar bu bulguyu doğrulayamamış bu molekülün sağlıklı kontrollere göre değişmediği ¹⁷⁰ aksine bunlara göre daha az oranda bulunduğunu rapor etmişlerdir ¹⁷¹. İleriye dönük bir başka çalışmada AS hastaları 2 yıl boyunca izlenmiştir ve sindesmofit gelişimi olan hastalar ayrıca analiz edildiklerinde, sindesmofit gelişimi olmayanlara göre daha düşük DKK-1 oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir ¹⁷². Bizim çalışmamızda DKK-1 AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek tespit edildi. Buna karşın sindesmofit olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında DKK-1 seviyeleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark gözlemleyemedik. Hastalığın patogenezinde yer alan TNF α nın bu molekülü indükleyici özelliğinin bu yükseklikten sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz ¹⁶⁶.

Sklerostin, DKK-1 gibi WNT yolağını inhibe eden bir moleküldür ¹⁷³. Yapılan bazı çalışmalar bu molekülün AS' deki ekspresyonunun anlamlı oranda azaldığını

ortaya koymuştur ¹⁷⁴. Saad ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada 30 AS hastası ve 30 sağlıklı kontrol çalışılmış ve AS grubunda sklerostinin anlamlı oranda azaldığı bildirilmiştir ¹⁷⁵. Bir başka çalışmada Taylan ve arkadaşları AS hastaları ve sağlıklı kontrollerin sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edememişlerdir ¹⁷⁶. Bizim çalışmamızda sklerostin açısından gruplar arasında herhangi bir fark tespit edemedik. Gerek sklerostin gerekse DKK-1' in TNF- α ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle hipotetik olarak bu moleküllerin seviyelerinin anti-TNF tedavilerden etkilenebileceği düşünülebilir ^{166,169,171,173}. Buna karşın bizim çalışmamızda gerek sindesmofti olan gerekse olmayan hasta gruplarında biyolojik tedavi alan hasta sayıları istatistiksel olarak benzer oranlardaydı. Bu nedenle verilerimizin tutarlı olduğunu öne sürmekteyiz.

BMP' ler TGF β süperailisinin bir üyesi olup iskelet ve eklem yapılımasında önemli rol oynayan moleküllerdir ¹⁷⁷. Öte yandan özellikle BMP-7' nin patolojik yeni kemik oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür ¹⁵⁸. Bu özelliğinden dolayı çeşitli çalışmalarda BMP ve AS ilişkisi araştırılmıştır ^{158,178-180}. Chen ve arkadaşlarının spinal füzyonu olan ve olmayan AS hastalarında yaptıkları bir çalışmada spinal füzyon olan grupta BMP-7' nin anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir ¹⁷⁸. Park ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada bu molekülün sağlıklı kontrollere göre gerek AS gerekse RA hastalarında yüksek olduğu bildirilmiştir ¹⁵⁸. Bazı başka AS çalışmalarında BMP-7' nin gruplar arasında farklı olmadığı öne sürülmüştür ^{179,180}. Biz çalışmamızda BMP-7 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre AS hastalarında daha düşük olduğunu tespit ettik. Buna karşın sindesmofti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında bu açıdan bir fark gözlemleyemedik.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle biz AS hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. RA gibi hastalıklı kontrol grubunun kullanılması inflamatuvar romatizmal hastalıklarda bu sitokinin durumu hakkında daha detaylı bir bilgi sunabilir. Bir diğer kısıtlılığımız çalışmamızın kesitsel nitelikte olmasıydı. İleriye dönük (prospektif) çalışmaların patogeneze açısından daha detaylı veri sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Son olarak sindesmofti değerlendirmesinde biz direkt grafi çekimlerini kullandık. Manyetik rezonans görüntüleme ile vertebra köşelerinin yağ birikimi gibi öncül lezyonlarının değerlendirilmesi bize bu konuda daha ayrıntılı bilgi sunabilir. Sonuç olarak tüm bu kısıtlılıklara karşın çalışmamız fetuin A' nın sindesmofti gelişimi ile ilişkisini ortaya koymuştur.

6.KAYNAKLAR

1. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:363-9.
2. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-5.
3. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:363-71.
4. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:319-34.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:401-17.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
7. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;8:86-90.
8. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-6.
9. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
10. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
11. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:132-7.
12. Belachew DA, Sandu N, Schaller B, Guta Z. Ankylosing spondylitis in sub-Saharan Africa. *Postgrad Med J* 2009;85:353-7.
13. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1072-7.

14. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, eds. *Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies*. St. Louis: Mosby; 2006:117-31.
15. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
16. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:723-39.
17. Çalgüneri M. Ankilozan Spondilit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4:29-37.
18. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. *J Rheumatol* 1984;11:788-93.
19. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
20. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:747-56.
21. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pavlica P. Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1:S3-6.
22. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol* 1994;21:2292-7.
23. Boyer GS, Lanier AP, Templin DW. Prevalence rates of spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, and other rheumatic disorders in an Alaskan Inupiat Eskimo population. *J Rheumatol* 1988;15:678-83.
24. Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol* 1994;21:2298-300.
25. Erdesz S, Shubin SV, Shoch BP, et al. Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): epidemiology and clinical characteristics. *J Rheumatol* 1994;21:1101-4.

26. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:815-22.
27. Erdes S, Alekseeva LI, Titov AV, Riazantseva TA, Benevolenskaia LI. [Spondylarthropathies and rheumatoid arthritis in some Finno-Ugrian populations in Russia]. *Ter Arkh* 2000;72:50-2.
28. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol* 1992;19:1591-4.
29. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.
30. Gran JT, Mellby AS, Husby G. The prevalence of HLA-B27 in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 1984;13:173-6.
31. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53:850-5.
32. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:333-40.
33. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-9.
34. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000;27:94-100.
35. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460-8.
36. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010;39:310-7.
37. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.
38. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

39. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:14-21.
40. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:819-28.
41. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:98.
42. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589-601.
43. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005;24:583-9.
44. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-5.
45. Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. *J Rheumatol* 2008;35:1384.
46. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
47. Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R17.
48. Liao ZT, Pan YF, Huang JL, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol* 2009;38:455-9.
49. Beasley RP, Bennett PH, Lin CC. Low prevalence of rheumatoid arthritis in Chinese. Prevalence survey in a rural community. *J Rheumatol Suppl* 1983;10:11-5.
50. Wigley RD, Zhang NZ, Zeng QY, et al. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol* 1994;21:1484-90.

51. Ng SC, Liao Z, Yu DT, Chan ES, Zhao L, Gu J. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:39-47.
52. Xiang YJ, Dai SM. Prevalence of rheumatic diseases and disability in China. *Rheumatol Int* 2009;29:481-90.
53. Chou CT, Pei L, Chang DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang MH. Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan: a population study of urban, suburban, rural differences. *J Rheumatol* 1994;21:302-6.
54. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001;28:554-9.
55. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 1995;38:1672-7.
56. Wigley R, Manahan L, Muirden KD, et al. Rheumatic disease in a Philippine village. II: a WHO-ILAR-APLAR COPCORD study, phases II and III. *Rheumatol Int* 1991;11:157-61.
57. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: <http://www.allelefrequencies.net>. *Tissue Antigens* 2003;61:403-7.
58. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:371-8.
59. Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol* 1989;16:631-4; discussion 4-6.
60. Akkoc N, Khan MA. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2005;8:146-53.
61. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, Lopez de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem* 2002;277:37573-81.
62. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163:6665-70.

63. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-8.
64. Jarvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. *Arthritis Rheum* 1995;38:381-3.
65. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:709-23.
66. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000;27:2193-7.
67. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28:1288-93.
68. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:460-5.
69. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.
70. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
71. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000;9:1563-6.
72. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FW. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R513-25.
73. Timms AE, Crane AM, Sims AM, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* 2004;75:587-95.
74. Chou CT, Timms AE, Wei JC, Tsai WC, Wordsworth BP, Brown MA. Replication of association of IL1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Taiwanese Chinese. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1106-9.

75. Wu Z, Gu JR. [A meta-analysis on interleukin-1 gene cluster polymorphism and genetic susceptibility for ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:433-7.
76. Zhu X, Wang Y, Sun L, et al. A novel gene variation of TNFalpha associated with ankylosing spondylitis: a reconfirmed study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1419-22.
77. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:1542-51.
78. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003:1183-92.
79. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:880-4.
80. 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;38:499-505.
81. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60:36-42.
82. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:534-7.
83. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
84. Bollow M, Fischer T, Reissauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135-40.
85. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:348-53.

86. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-5.
87. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:717-27.
88. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric 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;12:17-22.
89. 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 In; 1997; 1997.
90. Arnett FC, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997; 1197-1208; 1997.
91. Ritchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:75-90, viii.
92. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:311-7.
93. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis* 1962;13:291-2.
94. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis* 1966;25:525-7.
95. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. In. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968:456-7.
96. 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.
97. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:B44-50.
98. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:280-4.

99. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:612-8.
100. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
101. 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.
102. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:302-7.
103. 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.
104. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66-71.
105. Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22:740-4.
106. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-70.
107. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:577-86.
108. Schett G. Joint remodelling in inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl 3:iii42-4.
109. Redlich K, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002;110:1419-27.
110. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
111. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:224.

112. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481-8.
113. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170:2655-62.
114. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673-82.
115. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:282-90.
116. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
117. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007;7:292-304.
118. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-8.
119. Vasiljeva O, Reinheckel T, Peters C, Turk D, Turk V, Turk B. Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. *Curr Pharm Des* 2007;13:387-403.
120. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
121. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
122. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
123. Romas E, Sims NA, Hards DK, et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol* 2002;161:1419-27.
124. Redlich K, Gortz B, Hayer S, et al. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination

- with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004;164:543-55.
125. Schett G, Middleton S, Bolon B, et al. Additive bone-protective effects of anabolic treatment when used in conjunction with RANKL and tumor necrosis factor inhibition in two rat arthritis models. *Arthritis Rheum* 2005;52:1604-11.
126. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-9.
127. Bolon B, Campagnuolo G, Feige U. Duration of bone protection by a single osteoprotegerin injection in rats with adjuvant-induced arthritis. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1569-76.
128. Li X, Liu P, Liu W, et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. *Nat Genet* 2005;37:945-52.
129. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883-7.
130. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-63.
131. Schett G, Stolina M, Dwyer D, et al. Tumor necrosis factor alpha and RANKL blockade cannot halt bony spur formation in experimental inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2644-54.
132. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571-9.
133. Miller JR. The Wnts. *Genome Biol* 2002;3:REVIEWS3001.
134. Schett G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:114-21.
135. Choi HY, Dieckmann M, Herz J, Niemeier A. Lrp4, a novel receptor for Dickkopf 1 and sclerostin, is expressed by osteoblasts and regulates bone growth and turnover in vivo. *PLoS One* 2009;4:e7930.
136. Winkler DG, Sutherland MS, Ojala E, et al. Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 2005;280:2498-502.
137. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 2005;280:26770-5.

138. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3257-62.
139. Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:860-9.
140. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005;19:1842-4.
141. Dong Y, Drissi H, Chen M, et al. Wnt-mediated regulation of chondrocyte maturation: modulation by TGF-beta. *J Cell Biochem* 2005;95:1057-68.
142. Yuasa T, Otani T, Koike T, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M. Wnt/beta-catenin signaling stimulates matrix catabolic genes and activity in articular chondrocytes: its possible role in joint degeneration. *Lab Invest* 2008;88:264-74.
143. Stoch SA, Wagner JA. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:172-6.
144. Gejyo F, Schmid K. Purification and characterization of the two forms of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1981;671:78-84.
145. Quelch KJ, Cole WG, Melick RA. Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone. *Calcif Tissue Int* 1984;36:545-9.
146. Kazama JJ, Gejyo F, Ei I. The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:851-2.
147. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnhen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 1996;271:20789-96.
148. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:13333-41.
149. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.

150. Rittig K, Thamer C, Haupt A, et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207:341-2.
151. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
152. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.
153. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:246-50.
154. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007;46:1685-91.
155. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199:503-26.
156. Sari I, Kebapcilar L, Taylan A, et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2010;13:75-81.
157. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2152-9.
158. Park MC, Park YB, Lee SK. Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008;37:200-4.
159. 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 and rheumatism* 1984;27:361-8.
160. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:93-102.
161. Kazama JJ. What does the circulating AHSG/fetuin-A level tell us? *Clin Exp Nephrol* 2007;11:336-7.

162. Kazama JJ, Gejyo F, Ei I. The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:851-2.
163. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* 2011;108:1494-509.
164. Sari I, Yuksel A, Kozaci D, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2012;35:1191-7.
165. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007;46:1685-91.
166. Schett G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:114-21.
167. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;41:170-7.
168. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism* 2010;62:150-8.
169. Hu Z, Xu M, Li Q, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:358-65.
170. Taylan A, Sari I, Akinci B, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC musculoskeletal disorders* 2012;13:191.
171. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatology international* 2012;32:2523-7.
172. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:572-4.
173. Beyer C, Schett G. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Novel targets in bone and cartilage. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:489-96.

174. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:3257-62.
175. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis research & therapy* 2012;14:R216.
176. Taylan A, Sari I, Akinci B, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:191.
177. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571-9.
178. Chen HA, Chen CH, Lin YJ, et al. Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 2010;37:2126-32.
179. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:559-62.
180. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:304-5.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUNUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	357-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Hastalarında Sindesmotif Varlığının Kemik Yapım ve Yokum Belirteçleri İle İlişkinin Araştırılması	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.İsmail SARI Dr.Tuğba Başoğlu TÜYLÜ Romatoloji B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/34-06	Tarih: 20.10.2011
	Doç.Dr.İsmail SARI'nın sorumlusu Dr.Tuğba Başoğlu TÜYLU'nün yürütücüsü olduğu "Ankilozan Spondilit Hastalarında Sindesmotif Varlığının Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri İle İlişkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	