T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 PROTEİN(HMGB1) DÜZEYİ İLE RANKL-OPG YOLAĞI, YENİ KEMİK OLUŞUMU, OSTEOPOROZ VE HASTALIK AKTİVASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsa CÜCE

KAYSERİ–2015

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 PROTEİN(HMGB1) DÜZEYİ İLE RANKL-OPG YOLAĞI, YENİ KEMİK OLUŞUMU, OSTEOPOROZ VE HASTALIK AKTİVASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsa CÜCE

Danışman
Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi Tarafından TTU–2014–5575 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tez süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarda yardım eden; sakin, hoşgörülü, anlayışlı ve güler yüzlü tavırları ile örnek aldığım, gösterdiği sabır, emek ve önderliği için minnettar olduğum sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Çalış' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım daima güler yüzü ile yanımızda olan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hüseyin Demir' e, hekimlik ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Kırnap' a, romatoloji ve akademik yönden engin bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarında klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; daima çalışkan ve fedakâr bir hekim olma konusunda örnek olan Doç. Dr. Özgür Akgül' e teşekkür ederim.

Sadece biyokimyasal parametrelerin çalışmalarını yapmakla kalmayan, tezimin başlangıç aşamasından beri her konuda yardımlarını esirgemeyen ve hayata dair tecrübelerinden faydalanma fırsatına sahip olduğum Doç. Dr. Cevat Yazıcı' ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, aynı iş ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hepsini içten sevdiğim ve güzel anılarla hatırlayacağım hemşire, sekreter, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen aileme, asistanlığım sırasında tanışarak evlendiğim, bu tezin yapımında en az benim kadar emeği olan eşim Dr. Emine Cüce' ye çok teşekkür ederim.

Dr. İsa CÜCE

Temmuz 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1.GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT 3
2.1.1 Tarihçe 4
2.1.2 Epidemiyoloji 6
2.1.3 Genetik 7
2.1.4 Etiyoloji ve Patogenez 7
2.1.4.1 İnflamasyonun histopatolojisi 9
2.4.1.2 İnflamasyon ve yeni kemik oluşumu 10
2.1.4.3 Osteoporoz 11
2.1.5 Klinik bulgular 13
2.1.5.1 Kas-iskelet bulguları 13
2.1.5.2 Eklem dışı tutulum 15
2.1.6 Fizik Muayene Bulguları 16
2.1.7 Laboratuvar Bulguları 18
2.1.8 Görüntüleme 19
2.1.8.1 Konvansiyonel radyografiler 19
2.1.8.2 Manyetik rezonans görüntüleme 20
2.1.8.3 Bilgisayarlı tomografi 21
2.1.8.4 Kemik sintigrafisi 21
2.1.8.5 Ultrasonografi 22
2.1.9 Tedavi 22
2.1.9.1 Non-farmakolojik tedaviler 23
2.1.9.2 Farmakolojik tedaviler 24
2.1.9.2.1 Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) 24

2.1.9.2.2 Kortikosteroidler 25
2.1.9.2.3 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD) 25
2.1.9.2.4 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) inhibitörleri 26
2.1.9.2.5 Diğer biyolojik ajanlar 28
2.1.9.3 Cerrahi 28
2.2 High mobility group box 1 protein (HMGB1) 28
2.3 Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) 30
2.4 Osteoprotegerin (OPG) 31
3. HASTALAR VE YÖNTEM 32
3.1 HASTA SEÇİMİ 32
3.2. DEĞERLENDİRME 33
3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi 33
3.2.2. Hastanın Global Değerlendirmesi 34
3.2.3. Doktorun Global Değerlendirmesi 34
3.2.4. Kullanılan İlaçlar 34
3.2.5. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 34
3.2.6. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi 34
3.2.7. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi 36
3.2.8. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi 36
3.3. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU (KMY) ÖLÇÜMÜ 36
3.4. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME 38
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 59
KAYNAKÇA 60
ONAY 77

KISALTMALAR

ADA : Adalimumab
ANA : Anti-nükleer antikor
ANGARD : Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Disease
AS : Ankilozan spondilit
ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI : Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi/ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI : Bath AS Fonksiyonel İndeksi/ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi / Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI : Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi / Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BMP : Bone morphogenetic protein
BT : Bilgisayarlı tomografi
CRP : C- reaktif protein
DAMP : Hasar-ilişkili moleküler patern / damage-associated molecular pattern
Dkk-1 : Dickkopf-ilişkili protein 1
DMARD : Disease-modifying anti-rheumatic drug
ERAP : Endoplasmik retikulum aminopeptidaz
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı
ETN : Etanersept
EULAR : Eurapean League Against Rheumatism / Avrupa Romatizma Birliği
HAQ-S : Health Assessment Questionary for the Spondylarthropathies
HLA : Human leukocyte antigen/İnsan Lökosit Antijen
HMGB1 : High mobility group box protein 1
HRpQCT : High-resolution peripheral quantitative computed tomography
IFN : İnfliksimab

IFN-γ	**:** İnterferon-gama
Ig	**:** İmmunglobulin
IL	**:** İnterlökin
İBA	**:** İnflamatuar bel ağrısı
İBH	**:** İnflamatuar Barsak Hastalığı
K-KMY	**:** Total kalça kemik mineral yoğunluğu
KMY	**:** Kemik mineral yoğunluğu
KT	**:** Total kalça T skoru
KZ	**:** Total kalça Z skoru
L-KMY	**:** Total L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunluğu
Lo-mSASSS	**:** Lomber Bölge Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
LT	**:** Total L1-L4 vertebra T skoru
LZ	**:** Total L1-L4 vertebra Z skoru
M-CSF	**:** Makrofaj-koloni stimule edici faktör
MHC	**:** Major histocompatibility complex
MRG	**:** Manyetik rezonans görüntüleme
mSASSS	**:** Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
MTX	**:** Metotreksat
NF-kβ	**:** Nükleer faktör kappa beta
nr-aksSpA	**:** Non-radyografik aksiyel spondiloartopati
NSAİİ	**:** Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç
OPG	**:** Osteoprotegerin
PsA	**:** Psoriyatik artrit
RA	**:** Romatoid Artrit
RAGE	**:** Receptor for advanced-glycation end products
ReA	**:** Reaktif artrit
RF	**:** Romatoid faktör
SAA	**:** Serum amiloid A
SİE	**:** Sakroiliak eklem
SpA	**:** Spondiloartropati
SPARCC	**:** Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
sRANKL	**:** Soluabl receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SSZ	**:** Sulfasalazin
STIR	**:** Short-tau inversion recovery
TDM	**:** Tragus duvar mesafesi
TGF-β	**:** Tissue growth factor-beta
Th	**:** T-helper
TLR	**:** Toll-like reseptör
TNF-α	**:** Tümör Nekrozis Faktor-alfa
USG	**:** Ultrasonografi
VKİ	**:** Vücut kitle indeksi
Wnt	**:** Wingless

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye New York kriterleri 5

Tablo 2. İnflamatuar bel ağrısı kriter setleri 14

Tablo 3. Ankilozan spondilitte tedavi 23

Tablo 4. Ankilozan Spondilitte fizyoterapi ve rehabilitasyon 24

Tablo 5. Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAİ) değerlendirmesi 35

Tablo 6. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) değerlendirmesi 37

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri 40

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve sigara içme durumları 41

Tablo 9. Hastaların ilaç kullanım durumları 41

Tablo 10. Hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları 42

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri 43

Tablo 12. Aktif ve inaktif hasta grubunun Lo-mSASSS ve mSASSS değerleri 44

Tablo 13. Hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre değerleri 44

Tablo 14. Aktif, inaktif, tüm hastalar ve kontrol grubunun HMGB1, sRANKL, OPG ve sRANKL/OPG oranı değerleri 45

Tablo 15. Aktif, inaktif, tüm hastalar ve kontrol grubunun L-KMY, LT, LZ, K-KMY, KT ve KZ değerleri 46

Tablo 16. Aktif grup, inaktif konvansiyonel tedavi grubu, inaktif anti-TNF grubu ve kontrol grubunun serum HMGB1, sRANKL, OPG ve RANKL/OPG değerleri 47

Tablo 17. Serum HMGB1, sRANKL, OPG düzeyleri ve sRANKL/OPG oranının tüm gruplarda klinik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları 48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Spondiloartrit spektrumu 4

Şekil 2. Distal radius ve tibianın yüksek-yoğunluklu periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi görüntüleri. 12

Şekil 3. Osteoklastogenezisin HMGB1 ile düzenlenmesi 29

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 PROTEİN (HMGB1) DÜZEYİ İLE RANKL-OPG YOLAĞI, YENİ KEMİK OLUŞUMU, OSTEOPOROZ VE HASTALIK AKTİVASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS), yeni kemik oluşumu (sindesmofit) ile karakterize, aksiyel iskeletin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Diğer iyi bilinen komplikasyonları osteoporoz ve vertebral kırıklardır. High mobility group box 1 (HMGB1) protein inflamatuar hücrelerden aktif, nekrotik ve apoptotik hücrelerden pasif olarak salınan ve aynı zamanda proinflamatuar sitokin olarak tanımlanan, nükleer kromozomal bir proteindir. HMGB1 in vivo ve in vitro ortamda RANKL stimulasyonuna cevap olarak makrofajlardan salınır ve RANKL-aracılı osteoklastogenezis için gereklidir. Bu nedenle, bu vaka-kontrol çalışmasında, AS' li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum HMGB1 seviyelerini karşılaştırmak ve serum HMGB1 seviyeleri ile RANK ligand (RANKL)-osteoprotegerin (OPG) yolağı, hastalık aktivitesi, kemik mineral yoğunluğu ve yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 61 AS hastası ve yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Otuz AS hastası aktif hastalığı sahipken, 31 hasta inaktif AS hastalarından seçildi. Spinal mobilite Bath Ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) ile değerlendirilirken, radyolojik değişiklikler modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) ile skorlandı. Hastalarda ayrıca, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) değerlendirildi. Serum HMGB1, sRANKL, OPG, C-reaktif protein ve eritrosit sedimantasyon hızı ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu (KMY), dual enerji X-ışını absorbsiometri (DXA) ile değerlendirildi.

Bulgular: Serum HMGB1 düzeyleri AS hastalarında 252,43 pg/ml (aralık: 113,30-634,40) ve kontrol grubunda 310,65 pg/ml (aralık: 110,20-605,22) olup AS'li hastalarda göreceli olarak daha düşüktü. Serum HMGB1 düzeyleri aktif AS hastalarında 269,13 pg/ml (aralık: 151,64-634,40) ise inaktif AS hastalarında 230,63 pg/ml (aralık: 113,30-389,57) istatiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). AS hastalarında serum HMGB1

düzeyleri ile CRP, ASDAS ve BASDAI arasında pozitif korelasyon vardı. Serum HMGB1 düzeyleri ile sRANK, OPG, mSASSS ve omurga veya kalça KMY değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu. Serum sRANKL düzeyleri ve sRANKL/OPG oranı AS hastalarında kontrol grubundan anlamlı yüksek, serum OPG düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı. Ayrıca, subgroup analizi yapıldığında, anti-TNF alan hastalarda serum HMGB1 düzeyleri konvansiyonel ilaç kullanan hastalardan göreceli olarak daha düşüktü ancak istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada serum HMGB1 düzeylerinin aktif AS hastalarında, inaktif AS hastalarına kıyasla yüksek olduğunu gösterdik. Ayrıca AS hastalarında serum HMGB1 düzeyleri ile CRP, ASDAS ve BASDAI arasında ilişki vardı. Bugüne kadar yayınlanmış az sayıdaki çalışmada bildirilen AS hastalarında farklı serum HMGB1 düzeyleri ve bizim sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, HMGB1 ankilozan spondilit patogenezinde rol oynar hipotezini desteklemektedir. Çalışmamız AS hastalarında serum HMGB1 düzeyleri ile sRANKL-OPG yolağı, yeni kemik oluşumu ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır ve elde edilen sonuçlar, serum HMGB1 düzeyleri ile bu klinik durumlar ve parametreler arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: ankilozan spondilit, high mobility grup box 1 (HMGB1) protein, sRANKL, osteoprotegerin, hastalık aktiviteleri, yeni kemik oluşumu, osteoporoz

ASSOCIATION BETWEEN SERUM LEVEL OF HIGH MOBILITY GROUP BOX PROTEIN 1 (HMGB1) WITH RANKL-OSTEOPROTEGERIN AXIS, OSTEOPOROSIS, NEW BONE FORMATION AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

ABSTRACT

Aim: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of axial skeleton; it is characterized by new bone formation in the form of syndesmophytes. Other well-recognized complications of AS are osteoporosis (OP) and vertebral fractures. High mobility group box 1 (HMGB1) protein, is a nuclear chromosomal protein, which is secreted by inflammatory cells and passively released from apoptotic and necrotic cells, is also defined as a novel proinflammatory cytokine. HMGB1 is released from macrophages in response to RANKL stimulation and is required for RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and in vivo. Therefore, we designed a case–control study to compare the serum levels of HMGB1 between patients with AS and healthy controls, and evaluate its association with RANK ligand (RANKL)-osteoprotegerin (OPG) axis, disease activity, bone mineral density (BMD) and new bone formation in AS patients.

Materials and Methods: The study population consisted of 61 AS patients and 25 age- and sex-matched healty controls (HC). Thirty AS patients had active disease, the other 31 patients were selected for having inactive disease. Spinal mobility was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), and radiologic changes were scored by the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). Patients were also evaluated with the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), erythrocyte sedimentationrate (ESR), and C-reactive protein (CRP). Bone mineral density (BMD) assessed by dual energy X-ray absorptiometry. Serum levels of HMGB1, sRANKL and OPG were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Serum HMGB1 levels were relatively lower in patients with AS 252,43 pg/ml (range: 113,30-634,40) than HC 310,65 pg/ml (range: 110,20-605,22) however only statistically significant in active 269,13 pg/ml (range: 151,64-634,40) vs inactive 230,63

pg/ml (range: 113,30-389,57) AS patients ($p<0.05$). Serum HMGB1 levels correlated with CRP, ASDAS and BASDAI in patients with AS. CRP showed more correlated to HMGB1 serum levels than ASDAS. There was no significant correlation between HMGB1 levels with sRANKL, OPG, mSASSS and spine or femur BMD values. Serum sRANKL levels and the ratio of sRANKL to OPG from AS patients were significantly higher than those of HC. Serum OPG levels significantly decreased in AS patients compared to HC. Besides, subgroup analysis of patients receiving anti-TNFα agents and conventional therapy revealed that serum HMGB1 levels were relatively lower in the patients receiving biological drugs vs in the patients treated with conventional agents however not statistically significant.

Conclusion: This study showed that levels of HMGB1 in the sera of AS patients, in particular in those with active disease, are increased compared to inactive disease. Serum HMGB1 levels are related to BASDAI, ASDAS and CRP in patients with AS. Different results in the literature on serum HMGB1 levels as well as our results support the hypothesis that HMGB1 plays a role in the pathogenesis of AS, in particular in patients with active disease. According to our knowledge, it is the first trial evaluating association between serum HMGB1 levels with sRANKL-OPG axis, bone mineral density and new bone formation in AS patients and it seems not to be related for these conditions.

Key words: ankylosing spondylitis, high mobility group box protein 1 (HMGB1), sRANKL, osteoprotegerin, disease activities, new bone formation, osteoporosis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskeleti etkileyerek yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan inflamatuar bel ağrısı ile karakterize yaygın inflamatuar romatizmal bir hastalıktır. Ankilozan spondilit, spondiloartopati (SpA) veya spondiloartrit terimi altında gruplanan ortak klinik, patolojik ve genetik özelliklere sahip bir grup hastalığın prototipidir. Sakroiliit ve spinal inflamasyonun yanısıra asimetrik periferal oligoartrit, entezit ve spesifik organ tutulumu bu hastalıkların klinik tipik özellikleridir (1).

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ların nedeni bilinmemektedir. Özellikle omurgada inflamasyon ve yeni kemik oluşumu patogenezde açıklanması gereken iki temel özelliktir. Doğal ve adaptif immun yanıt SpA patogenezinde birlikte rol alır. Tümör nekroz faktörü (TNF)-α sakroiliak eklemlerde aşırı eksprese olduğu bulgusu bu hastalıkların tedavisinde çok etkili olan tümör nekrozis faktör (TNF)-α inhibitörlerinin kullanımı için güçlü bir gerekçe sunmuştur (2) .

Hastalığın erken fazında TNF-α aynı anda hem kemik destrüksiyonuna neden olurken hem de yeni kemik oluşumundan sorumlu wingless (wnt) yolağını, dickkopf-ilişkili protein (Dkk)-1 düzeyini artırarak inhibe eder. Dickkopf-1 inhibisyonu osteoprotegerin (OPG) seviyelerinde artışa neden olur. Osteoprotegerin matür osteoklast ve prekürsörlerinde nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ile yarışarak etkisini zayıflatır. Böylece osteoklast aktivasyonunu dolayısıyla kemik erozyonunu bloke eder (3).

Ankilozan spondilitte diğer iyi bilinen komplikasyonlar hastalığın erken aşamalarında bile var olan osteopeni ve osteoporozdur. Erkek cinsiyet, ileri yaş, uzun hastalık süresi, aktif hastalık, omurgada kronik AS-ilişkili değişiklikler osteoporoz ve kırık gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4).

High mobility group box 1 protein (HMGB1) bir non-histon nükleer proteindir. HMGB1 proteinin insan monositlerinde TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezini uyardığı gösterilmiştir. IL-1 veya TNF-α karşılıklı fonksiyonel bir ilişki içinde aktive olmuş makrofajlardan HMGB1 üretimini stimule eder. Aktive olmuş monosit ve makrofajlardan salgılanan HMGB1, ekstraselüler alana girdiği zaman proinflamatuar sitokin benzeri özellikler gösterir. İnflamasyonun gecikmiş bir mediatörü olarak sepsis, doğal immun yanıt, artrit, tümör-ilişkili inflamasyon ve enkondral kemik oluşumuna katkıda bulunur (5, 6).

HMGB1 in vitro ve in vivo olarak RANKL ile indüklenen osteoklastogenez için gereklidir. Buna ek olarak RANKL' ın tek başına yetersiz olduğu eşik altı konsantrasyonlarda, HMGB1 diğer osteoklastogenik sitokinler gibi (örneğin, TNF-α) RANKL ile indüklenen osteoklastogenezi artırır (7).

Kesitsel çalışmamızda aktif ve inaktif AS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde HMGB1 proteinin, RANKL-OPG yolağı, inflamasyon ve yapısal hasarın derecesiyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

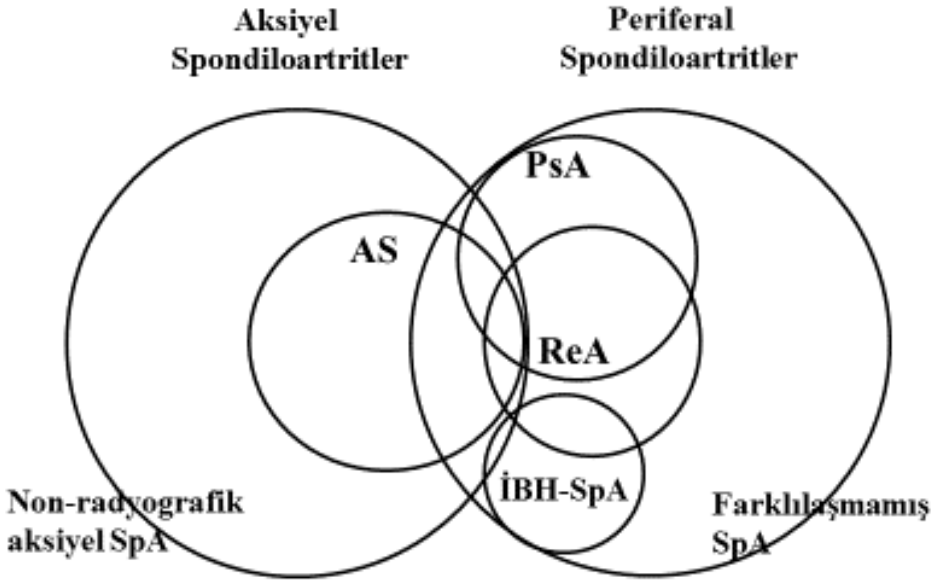
Spondiloartropatiler (SpA) benzer klinik, radyografik ve genetik özellikleri paylaşan bir grup kronik inflamatuar romatizmal hastalıklardır. Bu hastalıkların özellikleri inflamatuar bel ağrısına neden olan aksiyel iskelet (sakroiliak eklemler ve omurga) tutulumu, periferik artrit, tendon ve bağların kemiğe yapışma noktalarında inflamasyon (entezit) ve zaman zaman mukokutanöz, oküler ve kardiyak tutulum olmasıdır. Ortak bir genetik arka plan için kanıt, tüm SpA alt tiplerinin human lökosit antijen-B27 (HLA-B27) ile değişen derecelerde olan ilişkisidir (8).

Spondiloartropati terimi altında; ankilozan spondilit (AS), psöriasiz ile ilişkili artrit/SpA (PsA), ülseratif kolit veya Crohn hastalığı ile ilişkili artrit/SpA (enteropatik artrit), reaktif artrit (ReA), juvenil SpA ve farklılaşmamış (undifferansiye) SpA bulunur. Diğer bir sınıflandırma SpA alt gruplarının yerine baskın olan semptomlar veya belirtilere göre yapılır. Buna göre sakroiliak eklemlerde ve/veya omurgadaki inflamasyonun baskın olduğu ‘aksiyel ağırlıklı SpA’ve periferik artrit, entezit ve daktilit gibi periferal belirtilerin ön planda olduğu ‘periferik ağırlıklı SpA’olarak sınıflandırılır. Hastalarda hem aksiyel hem periferal tutulum birlikte olabileceğinden bu sınıflandırma baskın olan bulguları belirtmek için daha çok klinik pratikte kullanılmaktadır (9)

Ankilozan spondilit aksiyel SpA spektrumu içinde en sık görülen, etyolojisi bilinmeyen, immun-aracılı inflamatuar romatizmal hastalıkların prototipidir. Hastalık tipik olarak hayatın 3. dekadında başlayarak, genç erişkinleri etkiler. Nadiren 45 yaşından sonra

başlangıç görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı kronik bel ağrısı ve tutukluk ile başlar. Uzun yıllar boyunca, AS yavaş yavaş ilerleyerek, spinal mobilitede ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ile sonuçlanır. Sakroiliak eklemlerde (SİE) inflamasyon sonucu oluşan değişiklikler direkt radyografilerde karakteristik görünüme sahiptir. Hastalığın seyri sırasında hastaların %90' ında radyografik sakroiliit görülür (10)

Direkt radyografilerde bu değişikliklerin görülmesi biraz zaman alabilir. Hastalığın ilk yıllarında çekilen direkt radyografi negatif veya belirsiz (muğlak) olabilir. Son zamanlarda 'non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-aksSpA) terimi direkt radyografilerde yapısal değişiklikler tespit edilmeden önce erken aksiyel SpA hastalarını belirlemek için tanımlanmıştır (şekil 1). Bu hastalarda diğer görüntüleme yöntemleri ile sakroiliak eklemlerde inflamasyon tespit edilebilir (11).



Şekil 1. Spondiloartrit spektrumu. AS - ankilozan spondilit. PsA - psöriatik artrit. ReA – reaktif artrit. IBH-SpA – inflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili spondiloartrit. (8)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.

2.1.1 Tarihçe

Ankilozan spondilitin ilk tarihsel tanımlanması 1559 yılında Realdo Colombo tarafından yazılan 'De Re Anatomica' isimli kitapta AS için tipik anormallikler gösteren

iki iskeletin anatomik özelliklerinde yapılmıştır (12). İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor (1666-1698) 1693 yılında, omurgasında belirgin eğriliği olan bir insan iskeletinde sakroiliak eklem ve kotları da içine alan, torasik vertebradan aşağıya doğru devam eden füzyonu tanımlamıştır (13). Hastalığın detaylı açıklamaları özellikle Von Bechterew (Rusya, 1893) ve Pierre Marie' ye (Fransa, 1899) aittir. Bu nedenle hastalık Bechterew hastalığı veya Strumpell Marie hastalığı olarakta isimlendirilmektedir. Sir Benjamin Brodie eklem hastalıkları üzerine yazdığı kitapta ilk kez 31 yaşındaki erkek bir hastada vertebral ankiloz ile şiddetli göz inflamasyonunu (iritis) ilişkilendiren bir rapor yayınlamıştır (14). X-ışınının (röntgen filmi) tıpta kullanılmaya başlaması ile sakroiliit ve sindesmofitleri içeren hastalığın röntgenografik bulguları Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından tarif edilmiştir (12).

1961 yılında Roma' da Tıp Bilimleri Uluslararası Örgütler Konseyi (CIOMS) tarafından ilk kez AS tanı kriterleri tanımlanmış daha sonra 1966 yılında bu kriterler tekrar gözden geçirilerek New York kriterleri ortaya konmuştur (14).

Ankilozan spondilitin HLA-B27 ile olan ilişkisinin keşfedilmesi RA' dan farklı bir hastalık olduğunu açık bir şekilde ortaya koymuştur. 1974 yılında J.M.H Moll ilk kez bir grup hastalık için 'spondiloartropati konsepti' terimini kullanmış ve AS' nin bu grubun ilk temsilcisi olduğunu belirtmiştir (15). 1984 yılında daha önce var olan kriterlerin karşılaştırıldığı çalışmalar baz alınarak oluşturulan ve günümüzde de AS tanısı için kullanılan modifiye New York kriterleri ortaya konmuştur (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Modifiye New York Kriterleri

1) En az 3 aydır olan egzersizle düzelip istirahatla azalmayan bel ağrısı
2) Lomber omurganın sagital ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3) Göğüs ekspansiyonun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
4) a. Tek taraflı evre 3-4 sakroiliit

   b. İki taraflı evre 2-4 sakroiliit

(4a veya 4b) ve klinik kriterler (1-3) varsa kesin Ankilozan Spondilit

2.1.2 Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit, SpA grubu hastalıkların en sık rastlanan formudur. Hastalık daha çok genç erişkin yaş döneminde görülmekte olup genellikle yaşamın 3.dekadı içinde ve nadiren 45 yaşından sonra başlar. Ankilozan spondilitin global prevelansının % 0.1 ile % 1.4 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha yüksek bir prevelans sergilediği ve daha kötü fonksiyonel sonuçları olması muhtemeldir (16).

Epidemiyolojik çalışmalar tüm dünya genelinde AS prevelansının HLA-B27 dağılımının genel yansıması olduğunu göstermiştir (17). Dünya nüfusu arasında HLA-B27 sıklığı, genel olarak ekvator bölgesinde en düşük ve kuzey kutbuna doğru en kuzey bölgelerde ise en yüksektir. Buna parelel olarak AS ve diğer HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar benzer bir dağılım gösterir. Örneğin Kuzey Norveç' te AS' nin tahmini prevelansı 40/10.000 iken, Afrika' da 7,4/10.000'dir (18, 19). Ancak çevresel faktörler HLA-B27' de dahil olmak üzere belli HLA alleleri üzerinde baskılayıcı etki yapar. Bazı Batı Afrika toplumlarında HLA-B27 sıklığı % 3-6 arasında değişirken, AS hemen hemen hiç görülmez (20). Amerika Birleşik Devletlerinde (USA) AS prevelansının % 0.2-0.5 arasında, SpA prevelansınında % 1' den fazla olduğu bildirilmiştir (21, 22).

Türkiye' de AS prevelansını araştıran ilk çalışma, Yenal ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada askere alınmış 1436 kişide klinik ve radyografik olarak kesin sakroiliit araştırılmış ve 2 kişide (% 0.14) tespit edilmiştir (23). Ancak bu çalışma seçilmiş bir grupta ve çok dar bir yaş aralığında yapılmış olması nedeniyle sonuçları Türk toplumuna genellenemez. İzmir' de yapılan toplum kaynaklı prevelans çalışmasında AS ve SpA prevelansı sırasıyla % 0.49 ve % 1.05 olarak bildirilmiştir (24). Yakın zamanda Edirne' de yapılmış bir başka çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde AS sıklığı % 0.12 (erkek % 0.18, kadın % 0.06) olarak bildirilmiştir (25).

Ankilozan spondilit erkeklerde kadınlardan 2 ila 3 kat daha sık görülmektedir. Kadınlarda hastalığın erkeklere kıyasla hem benzerlikleri hemde ifade farklılıkları vardır. Klinikte periferik eklem tutulumu kadınlarda daha sık iken, radyografik spinal hasar erkeklere oranla kadınlarda da az olma eğilimindedir (26, 27).

2.1.3 Genetik

Aile ve ikiz çalışmaları AS' de kalıtımın % 95'den fazla rol oynadığını düşündürmektedir. Ankilozan spondilitte pozitif aile öyküsü vakaların % 15-20' sinde vardır. Ankilozan spondilitli olan bir hastanın kardeşinde hastalığın görülme riski % 9.2 iken genel populasyonda bu risk % 0.1' dir. En son yapılan çalışmalardan birinde dizigotik ikizlerde hastalık konkordansı % 12.5 olmasına karşın, monozigotik ikizlerde bu oran % 75 olarak tespit edilmiştir(28-30).

Ankilozan spondilit ile HLA-B27 arasındaki güçlü genetik ilişkinin keşfi bir dönüm noktası olmuştur. HLA-B27 Avrupa kökenli AS' li bireylerin büyük çoğunluğunda mevcuttur (% 90-95). ReA, PsA, İBH-SpA ve izole akut anterior üveit gibi diğer SpA' larda % 50-75 oranında pozitif olmasına karşın genel populasyonda % 6-8 pozitiftir (31, 32). AS duyarlılığına HLA-B27' nin genel katkısı % 20-40 olup, HLA-B27 (+) digizotik ikizlerde hastalık konkordansı %27 olarak bulunmuştur. Ancak hastalık ile ilgili aile öyküsü olmayan HLA-B27 (+) bireylerin % 5' inden azında SpA gelişir (33).

HLA-B27 negatif olan hastalarda diğer HLA klas I alellerinin araştırıldığı çalışmalarda hastalığın HLA-B40' ın bir parçası olan HLA-B60 ile ilişkisi gösterilmiştir (34).

MHC klas I dışında araştırılan genlerden biri olan endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ' in sadece HLA-B27 (+) olan hastalarda hastalıkla güçlü bir genetik ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Diğeri ise IL-23R gen polimorfizmleri ile AS ve extra-artiküler bulguları arasında saptanan anlamlı ilişkidir (35).

2.1.4 Etiyoloji ve Patogenez

Ankilozan spondilit etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, belirli bir genetik zemin ile hastalığın tetiklenmesinde önemli rol oynayan çeşitli çevresel faktörler arasında etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülen otoimmun bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar sonucu AS' de kalıtımın % 95'den fazla rol oynadığı tahmin edilmektedir (36).

AS için bilinen en büyük riski oluşturan HLA-B27' nin hastalığa yatkınlıkta etkisinin kesin mekanızması henüz bilinmemektedir. Örneğin HLA-B27-ilişkili hastalıkların neden eklem, omurga ve göz gibi spesifik organları tuttuğu aydınlatılamamıştır.

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile HLA-B27' nin hastalık patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır. Transjenik ratlarda HLA-B27 ve β2-mikroglobulinin aşırı ekspresyonu sonucu ülseratif kolite benzer inflamatuar bağırsak hastalığı, periferal eklemlerde artrit, aksiyel iskelette inflamasyon ve psöriasize benzer deri ve tırnak lezyonları gelişmiştir (37). Timusu olmayan HLA-B27 transjenik ratlar ile yapılan çalışmalar hastalık patogenezinde CD8+ T hücrelerine kıyasla, CD4+ T hücrelerin daha büyük rol oynadığı gösterilmiştir(38) . Ancak bünyelerinde hiçbir mikroorganizma barındırmayan ve kanlarında bu mikroorganizmalara karşı antikor bulunmayan HLA-B27 transjenik ratlarda periferal eklem ve bağırsak inflamasyonu gelişmemiştir (39).

İnsanlarda AS ve diğer SpA'ların gelişiminde HLA-B27' nin moleküler patojenik rolü için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

a)Artrirojenik peptit hipotezi : Diğer HLA molekülleri ile ortaya çıkmayan ve mikrobiyal peptidlere benzeyen kişinin kendi peptidlerini katlanmış HLA-B27 ağır zincir/β2-mikroglobulin kompleksi otoreaktif CD8+ T hücrelerine sunar. Bu T hücreleri kronik inflamasyona neden olan sitotoksiteye neden olur. Bu hipotez, HLA-B27' nin benzersiz peptid bağlama yeteneğine dayanır. (40, 41).

b) Hücre yüzeyi HLA-B27 homodimerleri hipotezi : HLA-B27 ağır zincirleri endoplazmik retikulumda birikmeye ve disülfid bağlı ağır zincir homodimerleri oluşturmaya eğilimlidir. Bu homodimerler hücre yüzeyinde eksprese olur ve natural killer (NK) ve T lenfositler üzerinde taşınan özel reseptörlere bağlanır. Bunun sonucu bu hücreler aktive olarak hastalık patogenezinde rol oynayabilir. (42).

Anormal şekilde katlanmış HLA-B27 molekülleri endoplazmik retikulumda birikerek instabil moleküller oluşmasına neden olur. Bu moleküllere stres cevabı olarak nükleer faktör-kappa B (NF-κB) transkripsiyonunu aktive olur ve proinflamatuar sitokin sentezini uyarır (41).

Hastalık etiyolojisinde suçlanan diğer bir faktör enfeksiyöz ajanlardır. Gelişmiş ülkelerde reaktif artrit en sık '*Chlamydia trachomatis*' enfeksiyonlarını takiben gelişir. Az gelişmiş ülkelerde ise reaktif artrit çeşitli *Shigella* ve *Salmonella* (özellikle *typhimurium* ve *enteriditis*) türlerinin yanı sıra *Campylobacter jejuni* ve *fetusa* bağlı

gastroenterit sonrası gelişir. Avrupa' da ise en sık *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonu sonrası görülür. Reaktif artritli hastalarda ilk enfeksiyondan yıllar sonra sinovyal sıvı ve sinovyal dokularında Salmonella, Yersinia ve Chlamydia' lara ait antijenler tespit edilmiştir. Ancak Chlamydia ve diğer mikroorganizmalara ait antijenlerin sağlıklı kişilerin eklemlerinde de tespit edilmesi bu bulguların patogenik önemi hakkında açıklanması gereken başka mekanizmaların olduğunu göstermektedir (43-45).

Öte yandan gastrointestinal şikayetleri olmayan AS ve diğer SpA hastalarının yaklaşık yarısında ileokolonoskopide iki tip mikroskopik ileal inflamasyon tespit edilmiştir. İlki enfeksiyöz enterokolite benzer akut tip, ikincisi normal mukaza mimarisinin bozulduğu kronik tiptir. Bağırsaklarda görülen inflamasyon, Crohn Hastalığında görülen inflamasyonun özellikleri ile aynıdır. Uzun dönem takipte özellikle başlangıç biyopsisinde kronik inflamasyon tespit edilen hastaların bir kısmında klinik olarak aşikar İBH gelişmiştir. Bunun aksine, İBH olan hastaların %30' unda da SpA' ya benzer paternde artiküler semptomlar gelişmektedir. Son yapılan çalışmalarda kronik bağırsak inflamasyonun sakroiliak eklemlerde daha geniş kemik iliği ödemi ve ilerleyici hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46, 47).

2.1.4.1 İnflamasyonun histopatolojisi

Ankilozan spondilitte en sık inflamasyon bölgeleri sakroiliak eklemler, entez bölgeleri, intervertebral disklere bitişik vertebra korpusları, periferal eklem sinovyumu, GİS mukozası ve gözdür. Erken sakroileitte miksoid-görünümlü kemik iliği ile sinovit görülürken ilerleyen aşamalarda pannus ve granülasyon dokusu oluşur. T hücreler (CD4 > CD8) ve $CD68^+$ makrofajlar çoğalmakta olan fibroblastlara ve neovaskülarizasyona eşlik eder. Ayrıca inflamasyon bölgelerinde TNF-α ve tissue growth factor (TGF)-β mRNA ekspresyonu aşırı derecede artmıştır (48).

Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumunda histopatolojik özellikler RA gibi diğer inflamatuar romatizmal hastalıklara benzerlik göstermektedir. Kalça ekleminde kıkırdak ile femur başı bölgelerinde CD3+ T hücre infiltrasyonun hakim olduğu subkondral lenfoid folliküller tespit edilmiştir. Ancak kıkırdağın tam kaybı olan hastalarda CD3+ T hücre infiltrasyonu azalmaktadır. Bu bulgu RA' dan tamamen farklıdır çünkü RA hastalarında tam kıkırdak kaybı olsa dahi CD3+ T hücre

infiltrasyonu azalmadan aynı şekilde devam etmektedir. Ayrıca AS' de tam kıkırdak kaybı olan bölgelerde CD68+ osteoklastlarda azalmıştır (49).

Sonuç olarak aksiyel iskelet ve kalça eklemi dahil periferik eklemlerde akut inflamasyon gelişiminde CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri başta olmak üzere T hücrelerin önemli rol oynamaktadır. Makrofajlar ve osteoklastlarda aktif inflamatuar lezyonlarla ilşkilidir. Ayrıca aktif inflamasyon bölgelerinde TNF-α anahtar rol oynamaktadır; ancak diğer bazı sitokinlerinde (örneğin IL-6 ve IL-10) ekspresyonu artmıştır. İlerleyen aşamalarda inflamasyonla kemik hasarının yerini kemikte ankiloz ile sonuçlanan enkondral ossifikasyon alır.

2.4.1.2 İnflamasyon ve yeni kemik oluşumu

Spondiloartropati moleküler patofizyolojisinde yapısal hasar ile inflamasyonun nasıl bir etkileşimde olduğu önemli bir sorudur. SpA' da yapısal hasar iki farklı özellik ile karakterizedir. Bunlardan ilki eroziv kemik hasarı diğeri ise patolojik yeni kemik oluşumudur. Her iki özellik PsA' da olduğu gibi aynı anda görülebilmektedir. Kemik destrüksiyonu ve kıkırdak hasarı, RA' ya benzerlik gösterir. Ancak yeni kemik oluşumuna yön veren moleküler mekanizmalar özellikle proinflamatuar sitokinler ile bu yolların etkileşimi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu etkileşimi açıklayan üç hipotez öne sürülmüştür (50).

a) TNF-freni hipotezi : Bu hipoteze göre SpA' larda başlangıçtaki inflamatuar süreç RA' da olduğu gibi kemik destrüksiyonunu indükler. Ancak RA' nın aksine SpA' da daha sonra inflamasyon gerileyerek yeni kemik oluşumu ile onarıma olanak verir. Bu hipotez wnt yolağı ile TNF-α bağlantısına dayanmaktadır. Devam eden TNF-odaklı inflamasyon, Dkk-1 up-regülasyonu yoluyla wnt sinyali üzerinden yeni kemik oluşumunu baskılar. Bu inhibisyonun ortadan kalkması yeni kemik oluşumuna izin verir. AS hastalarında yeni kemik oluşumu ile Dkk-1 ve sklerostin gibi wnt yolağı inhibitörlerinin düzeyleri arasında ters ilişkili saptanması bu hipotezi desteklemektedir. Ancak uzun dönem klinik gözlemler TNF blokajının yeni kemik oluşumu hızında bir artışa yol açmadığını göstermiştir (51-53).

b) Entezal-stres hipotezi : Bu hipoteze göre hücresel stres gibi ortak bir tetikleyici, ligamentlerin kemiğe yapışma yerinde bir yandan inflamasyonu bir yandan da yeni

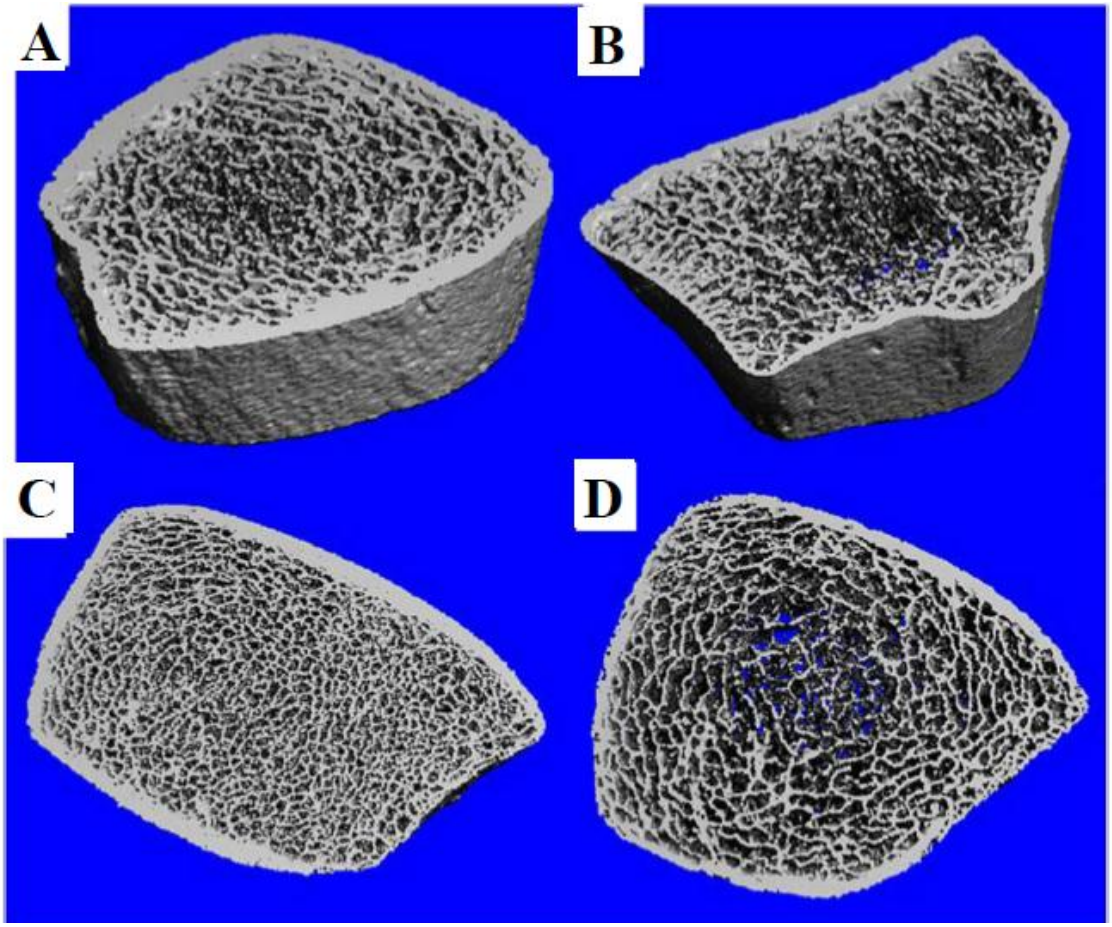
kemik oluşumunu uyarmaktadır. Sonrasında kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve wnt yolağı gibi anahtar osteojenik sinyal yollarının aktivasyonu mezenkimal prekürsör hücrelerin hipertrofik kondrositler yönünde farklılaşmasına ve sonuçta enkondral kemik oluşumuna yol açar. Kemik morfogenetik proteinler enkondral kemik oluşumunda kilit rol oynar. Ayrıca osteositlere mekanik yüklenme BMP' lerin üretimini uyarırırken, Dkk-1 ve sklerostin seviyeleri azaltarak wnt yolağını aktifleştirir. Yapılan deneysel bir çalışmada etanersept ile TNF blokajı yapılan farelerin entez bölgelerinde yeni kıkırdak ve kemik oluşumunun inhibe olmaması ve inflamasyondan büyük ölçüde bağımsız olduğunun gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Ancak inflamasyon ve yeni kemik oluşumu arasındaki sıkı ilişki klinik gözlemler özellikle de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile gösterilmiştir (3, 54-56).

c) TNF-dışı hipotez : Hayvan çalışmalarında fare entez bölgelerinde IL-23 reseptör pozitif T-hücrelerinin keşfedilmesi inflamasyon ve yeni kemik oluşumu kavramlarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Spondiloartropatilerde IL-23 duyarlı Th17 T hücre alt tipinin genişlediği bulunmuştur. Entez bölgeleri içinde IL-23R+ T hücrelerde IL-23 stimulasyonuna yanıt olarak TNF, IL-17 ve IL-22 de dahil olmak üzere diğer proinflamatuar sitokinlerde artma tespit edilmiştir. Benzer şekilde IL-23 entezal dokuyu etkileyerek BMP' ler gibi ostejenik yolların up-regülasyonu ile yeni kemik oluşumunu tetikler. HLA-B27, bağırsak inflamasyonu ve biomekanik stres gibi bazı faktörlerin lokal veya sistemik IL-23 üretimi için tetikleyici rol oynadığı öne sürülmüştür. Örneğin Th17 T hücreleri hücre içi yavaş işlenmiş ve yanlış katlanmş HLA-B27 moleküllerini tanır ve özellikle IL-23' e duyarlıdır (57, 58).

2.1.4.3 Osteoporoz

Ankilozan spondilitte diğer iyi bilinen komplikasyonlar hastalığın erken aşamalarında bile var olan, özellikle vertebral kompresyon fraktürleri riskini artıran osteopeni ve osteoporozdur (Şekil 2). Kemik mineral yoğunluğunu (KMY) değerlendirmedeki zorluklara ve çalışmalardaki hastaların yaş dağılımına bağlı olarak, AS' de osteoporoz prevelansı büyük farklılıklar göstermektedir (%19-61). Osteoporotik vertebral kompresyon fraktürleri beklenenden 5 kat daha sık görülür ve hastaların %21' ini etkiler (59, 60).

Ankilozan spondilitte kemik kaybı femur boynu ve lomber omurgada düşük KMY değerleri ile erken hastalıkta bile belirgindir ve aktif hastalıkla koreledir (61). Erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), ileri yaş, uzun hastalık süresi, inflamasyon, düşük serum vitamin D düzeyleri, ilaç kullanımı ve ağrı, tutukluluk, radyografik hasar ile ilişkili azalmış mobilite AS hastalarında osteoporoz ve vertebral kırıklar için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (62-64).



Şekil 2. Distal radius ve tibianın yüksek-yoğunluklu periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) görüntüleri. (A) Normal KMY olan AS hastasında distal tibianın üç boyutlu görüntüsü. (B) Osteoporozu olan AS hastasında distal radiusun üç boyutlu görüntüsü. (C) Normal KMY olan AS hastasında distal tibianın iki boyutlu görüntüsü. (D) Osteoporozu olan AS hastasında distal tibianın iki boyutlu görüntüsü. Trabekül sayısında ve kalınlığında azalma, trabeküllerde ayrılma ve korteks kalınlığında azalma dikkati çekmektedir. (4)' den alınarak adapte edilmiştir.

Ankilozan spondilit ve ilişkili SpA' lar aynı anda osteopeni ve osteoporoz ile ilişkili aşırı yeni kemik oluşumu ve ankiloz ile karakterizedir. Bu durum paradoksal

görünmektedir. AS' de inflamasyonda anahtar rol oynayan TNF-α aynı zamanda iyi bilinen bir osteoklast aktivatörüdür. Osteoklastogenezis için nükleer faktör kappa beta (NF-kβ) dahil bir takım transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu kritik önem taşır. TNF-α, IL-1 ve kemik iliği progenitor hücrelerde TNF-α ile maruziyeti sonrasında makrofaj-koloni stimule edici faktör (M-CSF), RANKL ve IL-1 üretimi olur ve bu moleküller pre-osteoklastların fonksiyonel osteoklast fenotipine doğru ilerlemesini sağlar. TNF-α ve RANKL sinerjistik etki gösterir ve birinin minimal düzeyleri diğerinin osteoklastogenik kapasitesini artırır. Genel olarak, AS hastalarında anti-TNF tedavinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik turnover markırları üzerine anlamlı olumlu etkisi, TNF-α 'nın osteoporoz üzerine olan etkisinin en önemli kanıtıdır. (65-67).

İn vivo verilerin çoğunluğu IL-6' nın pro-osteoklastogenik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. IL-6 ve TNF-α, RANKL' ı indükleyerek osteoklastaogenezisi artırır. Daha önce yapılan bir çalışmada osteoporoz/osteopenisi olan AS hastalarında serum IL-6 düzeyleri osteoporozu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (60, 68).

2.1.5 Klinik bulgular

Spondiloartrit grubu hastalıkların ortak klinik özellikleri inflamatuar bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve üveittir. Nadiren, akciğer ve kalp gibi diğer organlarda da tutulum olabilir (2).

2.1.5.1 Kas-iskelet bulguları

İnflamatuar bel ağrısı sakroiliak eklemlerdeki ve aksiyel iskeletin özellikle alt bölgelerindeki inflamasyonun neden olduğu klinik bir durumdur. AS hastalarının %72' sinde, undifferansiye SpA hastalarının ise %56' sında ilk semptom inflamatuar bel ağrısıdır. Birinci basamak hekimlere başvuruda SpA-ilişkili İBA sıklığı yaklaşık %5 civarındadır.

İnflamatuar bel ağrısını değerlendirmek ve daha detaylı klinik çalışmalar için sınıflandırabilmek amacıyla bugüne kadar çeşitli İBA kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1). En son 2009 yılında oluşturulan Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)-İBA kritelerinin sensitivitesi %77 iken spesifitesi %91.7 olarak saptanmıştır. (69-71).

Tablo 2. İnflamatuar bel ağrısı kriterleri.

Calin İBA kriterleri	Berlin İBA kiterleri	ASAS İBA kriteleri
1) Başlama yaşı<40 2) 3 aydan fazla süren bel ağrısı 3) Sinsi başlangıç 4) Sabah tutukluğu 5) Egzersizle iyileşme	1) 30 dakikadan fazla sabah tutukluğu 2) Bel ağrısının egzersiz ile düzelmesi, istirahatle düzelmemesi 3) Gece uyandıran ağrı (gecenin 2. yarısında) 4) Yer değiştiren kalça ağrısı	1) Sinsi başlangıç 2) Gece ağrısı (kalkmakla ağrıda iyileşme) 3) Başlama yaşı <40 4) Egzersizle düzelme 5) İstirahat ile düzelmeme
5 kriterden 4'ünün mevcudiyeti gerekir	*5 kriterden 2'sinin mevcudiyeti gerekir*	*5 kriterden 4'ünün mevcudiyeti gerekir*

İBA inflamatuar bel ağrısı; ASAS, Assessment of Spondyloarthritis international Society

İnflamatuar bel ağrısındaki sabah tutukluğunun mekanik veya non-spesifik formlardan en iyi ayırımının süre (30 dk) olduğu belirlenmiştir. Servikal omurgada ağrı ve tutukluluk genellikle hastalık başlangıcından yıllar sonra gelişme eğilimindedir.

Hastalarda göğüs ağrısı farklı sebeplere bağlı olarak gelişebilir: (1) torasik omurgada kostavertebral ve kostatransvers eklemlerde inflamasyon; (2) sternoklaviküler, kostakondral ve manubriosternal eklemlerdeki entez bölgeleri; (3) küçük kostasternal ve kostavertebral kasların insersiyo bölgelerinin tutulumuna bağlıdır. Ağrı öksürme veya hapşırma ile şiddetlenebilir ve kalp ağrısını taklit edebilir (72).

Genel olarak PsA hariç diğer SpA' larda periferik artrit oligoartiküler, asimetriktir ve çoğunlukla alt ekstremite eklemlerinde gelişir. Alt ekstremitede artrit AS hastalarının %20' sinde, undifferansiye SpA hastalarının %35' inde ilk semptomdur. Proksimal veya kök eklemler (kalça ve omuz) daha sık etkilenir. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu genellikle benign ve non-eroziv olmasına karşın kalça ve omuz eklemi tutulumunda kalıcı destrüktif değişiklikler meydana gelebilir. Kök eklemler dışında diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği eklemlerinde de tutulum olabilir. Temporomandibular ağrı ve hassasiyet hastaların %10' unda ortaya çıkmaktadır (72, 73).

Entezit SpA grubu hastalıkların ayırt edici bir patolojik özelliğidir ve tendon, fasya, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerinde inflamasyon ile karakterizedir. Periferal ekstraartiküler entezit undifferansiye formlarda dahil SpA' ların hepsinde görülebilen önemli bir klinik özelliktir. Bazen uzun bir süre hastalığın tek klinik semptomu olabilir. En sık etkilenen entezis bölgeleri aşil tendon ve plantar fasyanın topuk insersiyo bölgesi, patellar tendon insersiyo bölgeleri (patella alt kutbu ve tibial tüberkül), kuadriseps tendonun patella üst kutbuna insersiyo bölgesi, iskial tüberositler, femoral trokanterler, iliak krestler, humeral epikondillerdir.

Periferal entezitler ağrıya neden olur. Ağrı dinlenmekle hemen azalır, lokal basınç ile artar. Aşil tendon insersiyo bölgesi gibi yüzeyel entez bölgelerinin tutulumunda tipik olarak belirgin yumuşak doku şişliği vardır. Derin entezitlerde ise sadece palpasyonla hassasiyet ve şişlik tespit edilebilir (74).

Daktilit veya 'sosis parmak' SpA' ların diğer bir klinik bulgusudur ve tüm parmakta şişlik ile karakterizedir. Periferal ekstraartiküler entezit gibi SpA formalarının hepsinde görülebilir ve aylarca veya yıllarca hastalığın tek klinik bulgusu olabilir. Daktilit sinovit, tendinit, ligament insersiyo bölgelerinde inflamasyonun kombinasyonu ve eklem kapsülünün genişlemesine bağlı oluşur(75).

Ankilozan spondilitte çeşitli sebeplere bağlı olarak vertebral fraktür riski artmıştır. Vertebra kırıkları asemptomatik olabilir veya kırık sonrası akut veya kronik sırt ağrısı gelişir. Vertebralarda kamalaşma hiperkifoza katkıda bulunur. Vertebral osteoporozu ve spinal füzyonu olan hastalarda nispeten küçük bir fiziksel travma spinal fraktürlere yol açarak spinal kord kompresyonuna neden olabilir. Sonuçta hastalarda parapleji, kuadripleji ve kauda-ekuina sendromu gibi nörolojik defisit bulguları gelişebilir (76).

2.1.5.2 Eklem dışı tutulum

Ankilozan spondilitin en sık ekstra-artiküler bulgusu ve en sık göz tutulumu akut anterior üveittir. Uzun dönem takipte AS hastalarının yaklaşık %40' ında görülür ve nadiren sekel bırakır. Akut anterior üveitli hastalarının yaklaşık %50' sinde HLA-B27 pozitiftir. HLA-B27-ilişkili üveit genellikle akut, unilateral ve tekrarlayan (her atakta bir göz etkilenir) iridosiklit ile karakterizedir. Genellikle anterior kamarada orta derecede veya şiddetli hücre ve fibrin birikimi mevcuttur. Akut atak genellikle 3 aydan kısa sürer

ancak sık sık atak geçirme sonrası kronikleşebilir. Hasta hekime oküler hiperemi, ağrı, fotofobi, sulanma ve bulanık görme şikayetleri ile başvurur. Kornea endotelinde keratik presipitat birikimi meydana gelir. Tedavi edilmediği takdirde iriste posterior sineşi ile ödem gelişir. Uzun süreli ve kontrol edilemeyen ön üveit gözün arka segmentine doğru yayılarak vitreitis, papillit ve retinal vaskülit gibi komplikasyonlara yol açabilir (77).

Ankilozan spondilite bağlı kardiyovasküler tutulumun hastaların %2-10' ununda geliştiği tahmin edilmektedir. Hastalarda en sık aortit, aort kapak hastalıkları, iletim bozuklukları, kardiyomyopati ve iskemik kalp hastalığı görülür. Hastalarda myokard infarktüsü prevelansı genel popoulasyona göre yaklaşık 2-3 kat artmıştır.

Ankilozan spondilitin diğer bir ekstra-artiküler bulgusu akciğer tutulumudur. Akciğerlerde apikal fibrozis hastaların %1.3-30' unda görülür ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. Apikal fibrozisten başka hastalarda interstisyel akciğer hastalığı, kısıtlanmış göğüs duvarı hareketine bağlı restriktif tip akciğer hastalığı, spontan pnömotoraks ve uyku apnesi görülebilir (78).

Ankilozan spondilitte böbrek bozukluğu hastalarıın yaklaşık %10-35' inde görülür ve uzun süreli non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda mikroskopik hematüri, mikroalbüminüri ve azalmış kreatin klirensi saptanabilir. Uzun süreli aktif hastalığı olan kişilerde IgA nefropatisi ve sekonder amiloidoz görülebilen diğer bulgulardır (79, 80).

Ankilozan spondilit hastalarının yaklaşık yarısında ileokolonoskopi ile tespit edilen subklinik İBH tespit edilmiştir. (81).

Ankilozan spondilit hastalarının %10-25' inde eşlik eden psöriasiz lezyonları mevcuttur. Psöriasiz lezyonları olan hastalar daha fazla periferik eklem tutulumu gösterirler. Ayrıca psöriasiz ile ilişki hastalığın primer AS hastalığından daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (80).

2.1.6 Fizik Muayene Bulguları

Ankilozan spondilitte fizik muayene diğer hastalıklarda olduğu gibi sistemik olmalıdır. Hastalarda hipertansiyonu veya böbrek tutulumunu (veya aort yetmezliği) dışlamak için kan basıncı ölçümü ve atrioventriküler iletim defektleri açısından nabız ölçümü

yapılmalıdır. Psöriatik lezyonları değerlendirmek için deri ve tırnaklar özellikle kulaklar, skalp, eklemlerin ekstansör yüzleri dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Hastalarda akut anterior üveit veya konjonktivite bağlı gözlerde kızarıklık tespit edilebilir. Kardiak muayenede iletim defektlerine bağlı bradikardi veya aort yetmezliğine bağlı üfürüm saptanabilir.

Omurganın fizik muayenesi servikal, torakal ve lomber bölgeleri içermelidir. Genellikle hastalığın geç döneminde ortaya çıkan servikal tutulum, hastalarda boyun hareketlerinin fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon veya lateral fleksiyon olmak üzere çeşitli yönlerde kısıtlanmasına yol açar. Hastanın her yöne boyun eklem hareket açıklığı nötral pozisyonda ölçülür. Boynun fleksiyon deformitesinin derecesi oksiput-duvar mesafesi (ODM) ölçülerek değerlendirilir. Diğer bir değerlendirme metotu tragus-duvar mesafesini (TDM) ölçmektir.

Torasik omurga göğüs ekspansiyonu ölçülerek değerlendirilir. Yaşa ve cinsiyete bağlı olmak koşuluyla 5 cm ve üzeri göğüs ekpansiyonu normaldir. Ancak kadınlarda erkeklerden daha az genişleme beklenir ve yaş ilerledikçe her iki cinste azalır. Eğer göğüs ekspansiyonu 5 cm' den az işe şüpheli, 2.5 cm' den az olması anormal kabul edilir ve amfizem gibi başka bir sebep olmadığı takdirde AS olasılığını artırır. İlerlemiş AS' de göğüs duvarı basık, omuzlar çökük ve abdomen şişkindir ve diyafragmatik solunum gözlenir.

Kostavertebral, kostatransvers ve manubriosternal eklemler inflamasyon açısından palpe edilmelidir.

Lomber omurga ; hastanın dizleri tam ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmak uçları ile zemine dokunması istenerek test edilir. Ancak bu test, kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu durumlarda güvenilir değildir. Lomber omurganın öne doğru fleksiyonunu değerlendirmek için daha uygun bir test Schober testidir. Schober testinde ayakta duran hastada spina iliaca posterior superiorların arasındaki orta nokta (Venüs gamzeleri) ile bunun 10 cm üstü işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yaptıktan sonra iki nokta arasındaki mesafe tekrar ölçülür. Normal bireylerdeki mesafe en az 10 cm' den 15 cm' e artar. Ayrıca lomber omurga hareket kısıtlılığını koronal planda değerlendirmek için hastanın lomber lateral fleksiyon açıklığı ölçülür.

Aktif sakroileiti tespit etmek için palpasyon veya diğer manevralar kullanılır. Hasta sırt üstü yatarken, spina ilica anterior superiorlar üzerine aşağıya ve yanlara doğru bastırılarak eklemdeki hassasiyet değerlendirilir. Fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon (FABERE) ve fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR) testleri ile SIE ve koksafemoral eklemler değerlendirilir. Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastanın muayene edilecek SIE'le aynı tarafta olan bacağı masa kenarından aşağıya sarkıtılır. Diğer kalça ve dizini hasta fleksiyonda sabitler. Masadan sarkıtılmış bacak aşağıya itildiğinde SIE'de ağrı oluyorsa test pozitif kabul edilir.

Tüm periferik eklemler sinovit (ağrı, hassasiyet, şişlik ve eklem hareket kısıtlılığı) bulguları açısından dikkatlice muayene edilmelidir. Özellikle en sık tutulan eklemler olan omuz ve kalçanın eklem hareket açıklıkları ilerleyen dönemde hastalık progresyonunu belirlemek için erken hastalık döneminde kaydedilmelidir. Entezis bölgeleri Entezopati skorlama sistemlerindeki lokalizasyonlara göre palpasyonla muayene edilir (82).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilit ve diğer SpA' lar için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Bu nedenle tanı radyolojik bulgular ile klinik bulguları birleştirerek konulur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid-A (SAA) gibi inflamatuar hastalık belirteçleri genellikle yüksektir. CRP/ESH' nin izole SpA' da tahmini duyarlılığı %38-45 iken, yeni başlangıçlı SpA' da %50' dir. Bu nedenle hastalık aktivitesinde kullanımları kısıtlıdır. Yine de günümüzde CRP, SAA ve IL-6 verilen tedaviye cevabın en iyi göstergeleridir ve yüksek CRP sakroileit progresyonunun güçlü pozitif belirleyicisidir (83, 84).

The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) uluslararası çalışma grubu tarafından AS' de hastalık aktivitesini değerlendirmek için 'Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru' (ASDAS) oluşturulmuştur. Bu skor bel ağrısı, sabah sertliği (tutukluk) süresi, hasta global değerlendirmesi, periferik eklem şikayetleri ve CRP'yi (veya ESH) içerir (85).

Şiddetli vakalarda hafif normositer anemi ve trombositoz saptanabilir. RF ve anti-nüklear antikorlar (ANA) hastalarda genellikle negatiftir. Hastalarda serum Ig A

düzeyleri yüksek bulunabilir. Ayrıca kreatin fosfokinaz ve alkalen fosfataz hafifçe yükselmiş olabilir (86).

Hastanın HLA-B27 durumunu belirlemek SpA' nın erken tanısı için son derece önemlidir. HLA-B27 genel populasyonda %5-10, AS' de %80-95 (ırklara göre değişkenlik gösterir), ve undifferansiye SpA hastaların yaklaşık %70' inde pozitiftir. Tek başına HLA-B27 testi kronik bel ağrılı hastaların tanısında yararsızdır. HLA-B27 pozitifliği diğer klinik ve görüntüleme özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir (83, 84).

2.1.8 Görüntüleme

Ankilozan spondilitte yapısal değişiklikler, tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerinin kullanılması esastır. Ayrıca spinal yapılarda görülebilir yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi, hastalık aktivitesinin ölçümü (ardışık x-ray grafiler, MRG) ile undifferansiye SpA' lar, septik sakroileit, osteoartrit ve bel ağrısının diğer mekanik nedenlerinin doğru ayırımı (BT, MRG) için kullanılmaktadır (87).

2.1.8.1 Konvansiyonel radyografiler

Sakroiliak eklemler ve omurganın konvansiyonel radyografileri geçmişten günümüze AS tanısı için kritik öneme sahiptir. Sakroiliak eklemlerde tanımlanmış yapısal değişiklikler uzun yıllardır tanı ve sınıflandırma kriterlerinin bir parçası olmuştur. Genel olarak, 0-4 arası bir derecelendirme kullanılır ve SİE' lerde bilateral değişikliklerin ≥ 2 olması tanı için kabul edilen kriterdir. Konvansiyonel radyografilerle özellikle erozyon ve ankiloz gibi kemik anormalliklerinin yanısıra osteoporoz veya skleroz gibi değişiklikler de saptanabilir. Sakroiliak eklemin komplike anatomisi ve konvansiyonel radyografilerin iki-boyutlu olması, şüpheli vakaların ayırımını güçleştirmektedir (88).

Spondiloartropatilerde en erken değişiklik genellikle tipik olarak SİE' lerde gözlenir ve eklemin iliak kanadında subkondral kemiğin belirgin kaybı ile karakterizedir.

Omurganın konvansiyonel radyografilerinde vertebral korpusun köşelerinde kemik korteks kaybı, parlayan köşeler ve fokal skleroz (Romanus lezyonları), yeni kemik oluşumunun özellikleri olan vertebralarda kareleşme, sindesmofitler ve sonuçta tam ankiloz görülebilir. Vertebral end-platelerdeki destrüktif değişiklikler radyografik olarak

spondilodiskit gibi görünür. Faset eklemlerde daha çok eklem aralığındaki daralma ve ankiloz görülebilir. Radyografik progresyon yavaştır ve ilk radyografisinde sindesmofitleri olan hastaların sadece %40' ında 2 yıl sonra başlangıçtakine göre değişiklikler saptanabilir. Spinal mobilite ölçümlerinin sensivitesi ve/veya spesifitesi düşüktür ancak radyografik bulgularla koreledir.

Periferal SpA' daki değişiklikler öncellikle kalça eklemi ve entezis bölgelerinde ortaya çıkar. Aşil tendon insersiyo bölgesinde yeni kemik oluşumu ve erozyon görülebilir. Kalça ekleminde eroziv değişiklikler çok nadirdir. Özellikle juvenil-başlangıçlı SpA hastaları başta olmak üzere hastaların %5-10' nunda kalça ekleminde konsantrik daralma görülür (89).

2.1.8.2 Manyetik rezonans görüntüleme

AS tanısı için sakroiliak eklemlerde ve kısmen omurgadaki yapısal değişikliklerin tespiti altın standarttır ve konvansiyonel radyografi, BT ve MRG dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme teknikleri ile gösterilebilir. Ancak erken hastalık evrelerinde yapısal hasardan önceki sakroileit veya spondilit yalnızca MRG ile tespit edilebilir. ASAS SpA kriterlerine göre MRG' de sakroileit ve en az bir klinik kriter varlığında SpA için sensitivite %97.2, spesifite %94.2 bulunmuştur. Ayrıca MRG aktif inflamasyonun objektif özelliklerini açık ve net şekilde yansıtarak kantitatif değerlendirilmesine izin verir. Konvansiyonel radyografilerin aksine MRG başta kemik iliği, kıkırdak, sinovyum ve kapsül olmak üzere yumuşak doku bileşenlerinden gelen sinyalleri öncelikli algılar. Teknik protokol standardize edilmiştir ve doku yapısı T1-ağırlıklı görüntülerde, kemik iliği ödemi T2-ağırlıklı veya short tau inversion recovery (STIR) görüntülerde ve inflamasyon (entezit ve sinovit) gadolinyum-kontrastlı yağ-baskılı T1-ağırlıklı görüntülerde değerlendirilir. STIR sekansları daha az invaziv (kontrast madde kullanılmaz), daha ucuz ve daha hızlı elde edildiği için tarama amaçlı kullanılmalıdır (90, 91).

SpA genellikle SİE' lerden başladığı için tanı amaçlı MRG' ye öncelikle SİE'lerden başlanır. T2-ağırlıklı görüntülerde subkondral kemik iliği ödemi sakroiletin önemli bir MRG bulgusudur. Sakroileit, bir MRG kesitinde birden fazla kemik iliği ödemi veya tek bir lezyon varsa bunun en az iki kesitte bulunması olarak tanımlanmıştır. Aktif lezyonlar subkondral, ligamentöz, sakrotuberöz ve kapsüler ödemin yanısıra sinovit,

kapsülit, eklem aralığı inflamasyonu ve ligamentöz entezittir. Lezyon ilerledikçe subkondral kemik yüzeyinin erozyonunu takiben kemikte skleroz gelişir ve sonuçta yağ baskılı görüntülerde yüksek kemik iliği sinyali kaybolur. Kronik değişiklikler en iyi T1-ağırlıklı görüntülerde değerlendirilir ve yağlı dejenerasyona bağlı periartiküler kemik iliği sinyal artışı, kemikte skleroza bağlı azalmış sinyal ve eklemde ankilozdur (91, 92).

Spondiloartropatilerde spinal MRG, hastalık aktivitesi (inflamasyon) ve verilen tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Genel olarak SpA'da MRG ile omuraganın değerlendirilmesi için sagittal T1 ağırlıklı ve STIR sekanslar yeterlidir. Spinal inflamasyon STIR görüntüler ile yağ infiltrasyonu, erozyon ve sindesmofit gibi kronik değişiklikler sagittal T1-ağırlıklı görüntüler ile değerlendirilir. Değişklikler en sık torakal omurgada meydana gelir ancak özellikle tanısal amaçlı değendirmelerde tüm omurganın görüntülenmesi gerekir. En karakteristik bulgu yağ-baskılı görüntülerde vertebra anterior ve posterior köşelerinde artmış kemik iliği sinyalidir (Romanus lezyonları). İnflamatuar spondilodiskiti (Anderson lezyonları) yansıtan intervertebral diskin ve diskovertabral ünitenin her iki yarısında artmış kemik iliği sinyali hastaların %15' inde tespit edilir. Kırıklarda inflamatuar ödem ile ilişkili yağ baskılı-görüntülerde artmış sinyal, T1-ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal gözlemlenir (93, 94).

2.1.8.3 Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi eklem erozyonları, subkondral kemik değişiklikleri ve enteziti kapsayan SİE değişikliklerinin saptanmasında konvansiyonel radyografiden daha üstündür. Konvansiyonel radyografi ile kıyaslandığında BT, kemiğin ayrıntılı yapısının daha iyi tanımlanmasına izin verir. Ayrıca gözlemciler arasındaki farklılığı önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle SİE görüntülemesinde BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte SİE' lerin BT ile görüntülenmesinde önemli ölçüde radyasyona maruz kalınır. BT bulguları ile MRG' de gözlemlenen kronik değişiklikler genel olarak benzer bulunmuştur. Ancak BT eklem aralığının değerlendirilmesinde ve entezopatilerin kemikleşmesini göstermede MRG' den daha üstündür. (95).

2.1.8.4 Kemik sintigrafisi

Kemik sintigrafisi aktif sakroileiti saptamak için yaygın olarak kullanılır çünkü MRG nispeten pahalı ve her yerde mevcut değildir. Ancak direk grafide grade 2 veya 3

sakroileti olan hastalarda %65.57 duyarlılıkta pozitif sintigrafik bulgu saptanırken, grade 4 sakroileitte duyarlılık %10'nun altındadır. Spesifitesi ise %80 civarındadır. Ayrıca, sintigrafide radyasyon maruziyeti diğer bir kısıtlayıcı faktördür. Sonuç olarak akut sakroileit tanısında sintigrafinin rolü kısıtlıdır (96).

2.1.8.5 Ultrasonografi

Son yıllarda çalışmalar, aksiyel ve/veya periferal SpA hastalarının erken tanı ve takibinde ultrasonun (USG) rolünü belirlemek ve standardize USG protokollerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Ancak MRG' nin aksine USG' de dalgalar kemiğe penetre olamadığından kemik iliği ödemi görüntülenemez. USG, aktif entezit, psöriatik artrit hastalarında distal interfalangeal eklem artriti (DİF) ve daktilitin gösterilmesinde en yararlıdır. SpA hastalarında USG ile kalkaneal (plantar fasya ve aşil tendonu), diz (kuadriseps tendonu, proksimal ve distal patellar tendon yapışma noktaları), kalça (gluteus medius tendonu) ve dirsek (medial ve lateral epikondil tendonları) entez bölgeleri incelenen ana bölgelerdir (91). Power doppler USG entezal vaskülarizasyonu gösterir ve bazı çalışmalarda periferik entezitin erken bulgularının saptanmasında MRG' den daha üstün olduğu gösterilmiştir (97).

2.1.9 Tedavi

Günümüzde AS tedavisinin hedefleri ağrı ve tutukluğu azaltmak, iyi bir postür ve fiziksel fonksiyon sağlamaktır. 20. yüzyılda non-steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) özellikle hastalığın aktif (inflamatuar) fazında tam doz kullanılmaya başlanması AS tedavisinde en önemli gelişme olmuştur. 2011 yılında ASAS/EULAR genel tedavi önerileri şunlardır:

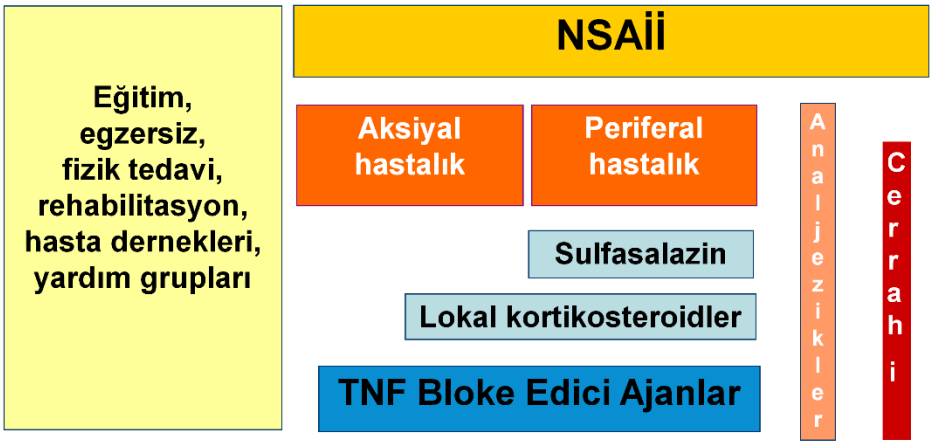
1. Ankilozan spondilit tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferal, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.
2. Ankilozan spondilitli hastalarda hastalığın monitorizasyonu ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örk: anketler), klinik

parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metotlarını kapsamalıdır. Monitorizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.

3. Ankilozan spondilitin farmakolojik olmayan tedavisi hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir.
4. Psöriasiz, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar herbiri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının farkında olmalıdır.

Bu nedenle AS hastalarının optimal tedavisi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonunu içerir (Tablo 2) (98-100).

Tablo 3. Ankilozan spondilitte tedavi



2.1.9.1 Non-farmakolojik tedaviler

AS tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılan fizyoterapinin etkinliği ile ilgili literatürden gelen kanıtlar giderek artmaktadır. Fizyoterapi AS'li hastaların tedavisinin bir parçası olup anti-inflamatuar tedavinin yerine veya alternatifi olarak değil, anti-inflamatuar tedaviye ek olarak uygulanabilir. Egzersiz AS tedavisinde ana fizyoterapi yöntemidir. 2012 yılında 'Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Disease (ANGARD)' çalışma grubu tarafından AS rehabilitasyonunda uzman görüşü ve anahtar öneriler yayınlanmıştır (Tablo 3) (101) .

Tablo 4. Ankilozan spondilitte fizyoterapi ve rehabilitasyon

1. Fizyoterapi ve rehabilitasyon, bir non-farmakolojik yöntem olarak, ankilozan spondilit tanısı konulduktan hemen sonra başlanmalıdır.
2. Fizyoterapi, hastaların klinik durumuna, ihtiyaçlarına ve beklentilerine göre planlanmalı, usulüne uygun yürütülmeli ve düzgün bir şekilde takip edilmelidir.
3. Fizyoterapi, genel kurallar ve kontraendike durumlar dikkate alınarak, hastalığın evresinden bağımsız, tüm hastalara ayaktan veya yatan hasta proğramı şeklinde uygulanmalıdır.
4. Yaşam boyu düzenli egzersiz tedavinin temelini oluşturur; yatan hastalarda grup fizyoterapi ile kombine edilen spa-egzersiz terapi proğramları en yüksek yararı sağlaması açısından önerilir ve grup fizyoterapi ev-egzersizlerine göre daha üstündür.
5. Konvansiyonel fizyoterapi protokolleri fleksibilite, germe ve solunum egzersizlerinin yanısıra havuz ve yer egzersizleri ile eşlik eden rekreasyonel aktiviteleri içerir.
6. Fizik tedavi modaliteleri diğer kas-iskelet bozukluklarında kullanımlarından elde edinilen deneyimlerle adjuvan tedaviler olarak kullanılabilir.

2.1.9.2 Farmakolojik tedaviler

2.1.9.2.1 Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

ASAS/EULAR, koksiblerde dahil olmak üzere non-steroid anti-inflamatuar ilaçları (NSAİİ), ağrı ve eklem katılığı olan AS' li hastalarda ilk basamak ilaç tedavisi olarak önermektedir. NSAİİ' ların aktif hastalarda sürekli alınması tavsiye edilir. Etkinlik doza bağlıdır (99). Hastalarda NSAİİ etkinliğinin değerlendirilebilmesi için önerilen en az 2 NSAİİ' nın kontrendike olmadıkça maksimum tolere edilebilen dozda en az 2 hafta boyunca kullanılmasıdır (102). NSAİİ' ler reçete edilirken kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak NSAİİ' lere yanıt veren veya vermeyen hastaları neye göre sınıflandıracağımız, NSAİİ tedavisinde hastaların semptomları göz önünde bulundurulmadan (örneğin asemptomatik hastalarda) yeni kemik oluşumunu engellemek için ilaca devam edilmesi veya edilmemesi ve uzun dönem NSAİİ tedavisinin güvenli olup olmadığı konusunda belirsizlikler devam etmektedir (99). Sürekli NSAİİ kullanımı AS' de radyografik sonuçları değiştirebilir. AS' de akut faz reaktanları yüksek olan ve sürekli NSAİİ

kullanan hastalarda ihtiyaç halinde NSAİİ kullanan hastalara göre radyolojik progresyonun daha az olduğu gösterilmiştir (103).

Parasetamol ve opioid (benzeri) analjezikler, daha önce önerilen tedavilerin başarısız, kontraendike veya zayıf tolere edilebildiği durumlarda ağrının kontrolü için kullanılabilir.

2.1.9.2.2 Kortikosteroidler

Spondiloartropatilerin bazı spesifik manifestasyonları için sistemik steroidlerin kısa süreli kullanımı düşünülebilir. Ankilozan spondilitli hastalarda oral prednizolon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir calışmada, yüksek doz (50 mg/gün, 2 hafta süre ile) prednizolon tedavisinin etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak düşük doz oral prednizolon tedavisi etkisizdir (104). Yapılan bazı çalışmalarda NSAİİ-dirençli hastalara verilen intravenoz (IV) pulse metilprednizolon tedavisinin ağrı kontrolü ve spinal mobilitenin düzeltilmesinde kısa süreli etkili olduğu gösterilmiştir (105).
Sakroiliak eklemler, periferik eklemler ve entezis bölgeleri gibi inflamasyon bölgelerine direk lokal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Plasebo-kontrollü çalışmalarda, radyografi-rehberliğinde yapılan SİE enjeksiyonlarının ağrının kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (106).

2.1.9.2.3 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Aksiyel SpA' da DMARD tedavisinin etkinliği açısından hiçbir veri yoktur. Ancak ASAS/EULAR, periferik artrit tutulumu olan AS'li hastaların tedavisinde sulfasalazine (SSZ) kullanımını önermektedir (99). SSZ kullanan hastalarda sabah tutukluğu ve ESH' de azalma olurken ağrı, fonksiyon, hareketlilik ve entezit üzerine etkisi yoktur (102). Bu nedenle SSZ tedavisinden erken hastalık süresi, yüksek ESH ve periferik artriti olan AS' li hastaların daha fazla yarar göreceği öngörülmüştür (107). Aynı zamanda SSZ, anterior üveit sıklığını azaltmaktadır.

Ankilozan spondilit tedavisinde metotreksat (MTX) etkinliğini araştıran bir sistematik derlemede ' AS tedavisinde MTX tedavisinin herhangi bir yararını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı' bildirilmiştir (108).

Daha önce yapılan iki çalışma leflunomidin aktif AS' de etkisiz olduğunu göstermiştir (109).

Sonuç olarak, günümüzde aksiyel tutulumu olan AS'li hastalarda tedaviye DMARD eklenmesinin ek bir yararı görünmemektedir. Buna karşın periferik artriti olan hastaların tedavisinde başta SSZ (2/3 gr/gün) olmak üzere, zayıf kanıtlara rağmen diğer DMARD tedavilerinden metotreksat ve leflunomid verilebilir. Aynı zamanda SSZ, anterior üveit atak ve şiddetinin azaltılmasında, daktilit ve entezit tedavisinde kullanılabilir (110).

2.1.9.2.4 Tümör Nekrozis Faktör-α (TNF-α) inhibitörleri

TNF-α blokörü ilaçların kullanıma girmesi AS tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Günümüzde anti-TNF ilaçlar ile tedavi 2010 ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre planlanmaktadır (111):

1. Dört haftadan uzun süren, "BASDAI" skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
2. Hastalar en az iki NSAİİ en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.
3. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.
4. Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta sülfasalazin almış olmalıdır.
5. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
6. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF ilaç öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.
7. Anti-TNF ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tedavi cevabı değerlendirilmedir. Tedavinin başlamasından 12 hafta sonra BASDAİ değerlerinde %50'den fazla veya mutlak 2 birim azalma olması veya uzman görüşünün tedavinin devam ettirilmesi yönünde olması halinde anti-TNF ilaç tedavisine devam edilmesi önerilir.

AS tedavisinde kullanılan 5 tane anti-TNF ilaç; infliksimab (INF), etanersept (ETN), adalimumab (ADA), golimumab ve sertolizumab vardır. TNF inhibitörleri aksiyel SpA tedavisinde etkilidir. Anti-TNF-α tedaviler hastaların büyük bir kısmında semptom ve bulguları düzeltirler ve sakroiliak ve omurga MRG ile gösterilen akut inflamasyonu azaltırlar. Etkinliği AS ve non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda benzer olarak bulunmuştur. Ankilozan spondilitli hastaların tedavisinde farklı TNF-α bloke edici

ajanların (ADA, INF ve ETN) etkinliğinin birbiriyle indirekt karşılaştırıldığı bir metaanalizde bu üç ajan arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (112). Hangi ilacın başlanacağına hekim ve hasta arasındaki istişare sonrası karar verilmesi önerilmektedir. Ancak anti-TNF ilaç seçimi mevcut eklem dışı belirtilere göre yapılmalıdır. Mümkünse seçilen anti-TNF ilaç hem SpA hem de eklem dışı manifestasyonları etkin bir şekilde tedavi etmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir (102).

'The Canadian Rheumatology Association (CRA) and the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)' anti-TNF ilaç ile tedaviye başlamadan önce rutin laboratuvar taraması (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon), hepatit B ve C (ve yüksek riskli hastalarda HIV) için tarama, latent tüberküloz için tarama yapılmasını önermektedir. Anti-nükleer antikor (ANA) bakılabilir. Ayrıca influenza için mevsimsel aşı anti-TNF ilaçlar ile tedavi sırasında veya öncesinde hastalar için tavsiye edilmektedir. Hepatit B aşısı nonimmun yüksek riskli hastalarda, herpes zoster aşısı ise 60 yaş ve üstü hastalarda düşünülmelidir (102).

Kısa hastalık süresi (en iyi belirleyici), genç yaş, yüksek CRP, MRG' de aktif lezyon, düşük BASFI skoru anti-TNF ilaçlar ile tedaviye yanıtı artıran faktörlerdir. Diğer faktörler HLA B27 pozitifliği ve daha önce anti-TNF ilaç kullanmamış ' TNF antogonist naive' olmaktır (113).

Radyografik hasar üzerinde TNF-inhibe edici tedavinin etkisi yetersizdir. Ancak AS' de spinal osteoproliferasyon üzerinde TNF-inhibe edici tedavinin etkisini araştıran önceki çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (114). AS'li hastalarda anti-TNF ilaç (INF) ile 8 yıllık tedavi sonrası radyografik sonuçların incelendiği en son yapılan bir çalışmada radyolojik progresyonu tam olarak durduramadıkları ancak yeni kemik oluşum hızını azalttığı gösterilmiştir (51).

Kemik mineral yoğunluğu üzerine anti-TNF ilaçların etkisi randomize kontrollü (RKÇ) ve gözlemsel çalışmalarda araştırılmıştır. Anti-TNF ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda lomber ve kalça KMY' da anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (lomber bölgede %3,2-3,6 arasında, kalcada ise %1,8-2,0). Bu artış, kemik yapım/yıkım belirteçlerine dayanarak kemik mineralizasyonunda artış, kemik rezorbsiyonunda ise azalma ile açıklanabilir (67, 114).

Anti-TNF ilaçların yan etkileri özellikle latent tüberküloz reaktivasyonu olmak üzere enfeksiyonlar, malignensiler (lenfoma), sitopeni, demiyelinizan hastalıklar, nöropati, otoantikor ve otoimmun yanıt gelişimi (lupus benzeri reaksiyonlar, palmopustüler psoriyazis, kutanöz vaskülitler vb.) ve infüzyon reaksiyonudur (IFN) (110).

2.1.9.2.5 Diğer biyolojik ajanlar

Anti-TNF ilaç kullanımının kontrendike olduğu hastalara ritüksimab başlanması düşünülebilir. Orta-şiddetli psöriasizin eşlik ettiği SpA hastalarına IL-12/23' e karşı bir monoklonal antikor olan ustekinumab başlanabilir. Diğer biyolojik ajanlardan anakinra, abatasept ve tosilizumabın SpA' da kullanımı ile ilgili kanıt yoktur (102).

2.1.9.3 Cerrahi

Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda yaşı ne olursa olsun düşünülmelidir. Spinal cerrahi, örneğin, düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri; seçilmiş hastalarda ve deneyimli cerrahi merkezlerde yapıldığı takdirde faydalı olabilir (99, 102).

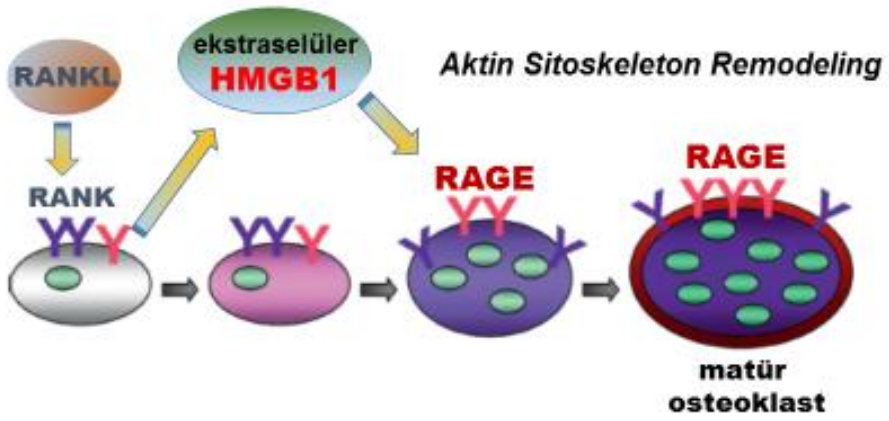
2.2 High mobility group box 1 protein (HMGB1)

High mobility group box 1 protein (HMGB1, daha önceden HMG1 veya amphoterin olarak bilinen) hücre içi ve hücre dışı mikroçevrede çeşitli rolleri olan, bir non-histon kromozomal proteindir. HMGB proteinleri kromatin proteinlerinin bir parçası olarak 1970'lerde keşfedilmiştir. Bu protein grubu poliakrilamid jeller içinde hızlı elektroforetik hareketlilik özelliklerine bağlı, "high mobility group" olarak adlandırılmıştır. HMGB1 ökaryotik hücrelerde esas olarak nükleusta bulunan 25--30 kDa' luk bir proteindir ve herbiri yaklaşık olarak 80 amino asit kalıntısı içeren iki homolog DNA-bağlama bölgesinden (A box ve B box) oluşur. (115).

HMGB1 nükleusta DNA replikasyonu, rekombinasyonu, transkripsiyonu ve DNA onarımını kolaylaştıran, nükleozom oluşumunun stabilizasyonu ve DNA düzenleyici komplekslerin bağlanmasını destekleyen bir DNA şaperonu gibi görev yapar (116, 117). Stoplazma içinde otofajinin düzenlenmesinde yer alır, otofaji ve apoptosis arasındaki dengeyi korur (118). HMGB1 osteogenesis sırasında enkondral osifikasyonun

düzenlenmesinde rol oynar. HMGB1 yoksun farelerde embriyogenesis sırasında iskelet gelişiminde enkondral kemikleşme kusurları görülmüştür (119).

Hücre içindeki yaygın rollerinin dışında hücre dışı HMGB1, inflamasyonun geç bir mediatörü olarak, aktive makrofajlardan salgılanan bir proinflamatuar sitokin gibi işlev görür. HMGB1 ekstraselüler ortama inflamatuar hücrelerden aktif ve nekrotik/apoptotik hücrelerden pasif olarak sekrete edilir. Endojen alarminler tarafından oluşturulan endojen hasar-ilişkili moleküler paternler (DAMP), AS' de sindesmofit ve 'bambu kamışı' omurga oluşumuna da yol açan ektopik enkondral kemik oluşumunu stimule eder. Aynı zamanda, inflamatuar sitokinler omurgada sekonder osteoporoza neden olur (120). Bir endojen DAMP olan HMGB1, 'B box domaini' ile sitokin aktivasyonunda rol oynar ve makrofajlardan TNF-α ve IL-1β salınımını stimule eder. B-box domaini, toll-like reseptör (TLR) (TLR2, TLR4) ve advanced-glycation end products (RAGE) reseptörü için iki bağlanma bölgesi içerir. Bu reseptörler, makrofaj sitokin salınımının aktivasyonunda önemli rol oynar ve kemikte de ifade edilir (6, 121). AS hastalarında yapılan bir çalışmada, periferik kandan elde edilen mononükleer hücrelerde HMGB1' in mRNA ekspresyonu ile TLR2 ve TLR4 mRNA ekspresyonu arasında pozitif korelesyon saptanmıştır (122).



Şekil 3. Osteoklastogenezisin HMGB1 ile düzenlenmesi. HMGB1 kemik iliği makrofajlarından RANKL stimülasyonuna yanıt olarak salınır. Ekstraselüler HMGB1, RAGE aracılığıyla osteoklastik aktin sitokskeleton remodeling, differansiasyon ve fonksiyonunu düzenler. (7)' den alınarak adapte edilmiştir.

RAGE yoksun fareler, kemik mineral yoğunluğunda artış ve kemik rezorbsiyon aktivitesinde azalma sergilemiştir (123). HMGB1 apoptotik kemik hücrelerinden kemik iliği mikroçevresine salınır ve stromal hücreler, makrofajlar ve osteoblastlardan potent kemik rezorpsiyon ajanları RANKL, TNFa ve IL-6' nın salınımını TLR2, TLR4 ve RAGE reseptörleri üzerinden tetikler (124). HMGB1 in vitro ve in vivo olarak RANKL ile indüklenen osteoklastogenez için gereklidir (Şekil 3). Buna ek olarak RANKL' ın tek başına yetersiz olduğu eşik altı konsantrasyonlarda, HMGB1 diğer osteoklastogenik sitokinler gibi (örneğin, TNF-α), in vivo ve in vitro olarak RANKL ile indüklenen osteoklastogenezi artırır (7). Bu bulgular HMGB1' in inflamatuar mekanizmalar ile kemik rezorbsiyonu arasındaki bağlantıda rol oynadığını göstermektedir.

Sonuç olarak HMGB1 birçok otoimmün ve inflamatuar hastalıkların patogenezindeki inflamatuar mekanizmalarda önemli bir mediatör olarak rol almaktadır. Ancak, HMGB1' in kesin patolojik mekanizmaları ve bu hastalıklarla, doğrudan ilişkisi hala bilinmemektedir.

2.3 Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL)

Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), TNF ligand ailesinin bir üyesidir. RANKL, 40-45 kDa'luk membrana-bağlı ve 32 kDa'luk salgılanmış protein olarak eksprese edilen bir tip II homotrimerik transmembran proteindir. RANKL'ın proteolitik ayrışması ADAM (bir disintegrin ve metaloproteaz alanı) ve matriks metalloproteazlar gerektirir. RANKL sentezlenmesi yüksek oranda indüklenebilir ve glukokortikoid dahil olmak üzere osteoklast aktivitesini uyaran faktörler ile düzenlenir. RANKL ekspresyonu T lenfositler, osteoblastlar (OBS), kemik ve kemik stroma ve akciğer dahil olmak üzere çeşitli dokularda tespit edilmiştir. RA' da inflame eklemlerde aktive olmuş T hücreleri ve sinovyal hücrelerden salgılanır ve kısmen eklem hasarından sorumludur (125).

RANKL, hematopoietik öncül hücrelerin yüzeyindeki kendi reseptörüne (RANK) bağlanır ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) varlığında, osteoklastogenezi uyarır. RANKL osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki RANK' a bağlanır ve matür osteoklastlara dönüşümünü uyarır, aktivasyonunu ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar. Böylece kemik üzerinde rezorptif etki ortaya çıkar (126). Ayrıca TNF-α ve IL-6,

RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklastogenezi güçlendirir. AS' de sistemik osteoporoz TNF-α ve IL-6'nın inflamatuar yanıtının osteoblast inhibisyonu ve osteoklast aktivasyonuna yol açması ile açıklanabilir (60).

RANKL-eksik farelerde osteoklast gelişiminde hücresel defekte bağlı şiddetli osteopetrozis, başarısız diş sürmesi ve başarısız kemik iliği boşluğu oluşumuna bağlı dalak ve karaciğer hematopoiesis derivasyonu oluşmuştur (127). Bu nedenle, fetal gelişim sırasında, RANK sinyalinin yokluğunda intramembranöz ve endokondral kemikleşme süreçleri dahil olmak üzere yeni kemik oluşumu gerçekleşir ancak kemik remodeling oldukça azalır.

2.4 Osteoprotegerin (OPG)

Osteoprotegerin (OPG), TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olup, 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfit bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoproteindir. TNF reseptör süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG osteoblastlar dışında kalp, böbrek, karaciğer, dalak ve kemik iliği dahil olmak üzere, pek çok dokuda ifade edilir. OPG ekspresyonu, hem pozitif (örneğin, TGF-b, IL-1, TNF, östrojen ve wnt ligandlar) hem de negatif (örneğin, prostaglandin E2 (PGE2 ve glukokortikoidler) kemik homeostazı ile ilişkili faktörler ile düzenlenir. OPG sentezi aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu düzenleyen wnt/β-katenin sinyali ile de düzenlenmektedir. Genel olarak, RANKL' ın up-regülasyonu OPG' nin down-regülasyonu ile ilişkilidir. Araştırmalar, RANKL/OPG oranının kemik kütlesinin en önemli belirleyicisi olduğunu göstermiştir (125, 126).

OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz. Kemik yıkımı, osteopeni ve kırıklar bulunan otozomal resesif geçişli iki juvenil Paget hastasında OPG' nin homozigot delesyonu saptanması, OPG'nin insanlarda da kemik koruyucu rolü olduğunu desteklemektedir (128). AS hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek serum sRANKL konsantrasyonu ve sRANKL/OPG oranı, azalmış KMY ve radyolojik değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur (129).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine, 15 Haziran 2014 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, 1984 Modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı konulan 61 hasta dahil edildi. Hastalar BASDAI≥4 olan aktif grup (n=30) ve BASDAI<4 olan inaktif grup (n=31) olarak 2 gruba ayrıldı. İnflamatuar bel ağrısı ve artrit hikayesi olmayan hastane çalışanları ve hastane ziyaretçileri sağlıklı kontrol grubuna (n=25) alındı. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 26.09.2014 tarih 2014/533 nolu yerel etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (TTU-2014-5575).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar
3. Sağlıklı gönüllü grubu için inflamatuar bel ağrısı ve/veya artrit hikayesi olmamak

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Kronik, sistemik bir hastalığa sahip olmak (nöro-endokrin veya ankilozan spondilit dışında başka inflamatuar hastalığı veya enfeksiyon kökenli spondilit/spondilodiskiti olmak)
2. Alkol kulanımı olan hastalar
3. HBV. HCV gibi viral hepatiti olan hastalar
4. Malignitesi olan hastalar
5. Aktif tüberkülozu olan hastalar
6. Akut enfeksiyonu olan hastalar
7. Bel bölgesine yönelik cerrahi geçirmiş olmak
8. Bayan hastalar için hamile olmak/emziriyor olmak

Hastalar, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, hastalık tutulumları, kullanılan ilaçlar, aile hikâyesi ve ekstra-artiküler tutulum yönünden sorgulandı.

3.2. DEĞERLENDİRME

Her hasta için standart bir olgu bildirim formu dolduruldu. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, periferik eklem tutulumları ve ekstraartiküler tutulum yönünden sorgulandı. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metotları;

3.2.1.Ağrının Değerlendirilmesi

Hastalarda ağrı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanıysa 10 olarak kabul etmeleri istenerek 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde son 2 günde hissettikleri ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi.

3.2.2. Hastanın Global Değerlendirmesi

Hastalarda ağrı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Hastalardan 'ortalama geçen hafta hastalığınız ne kadar aktifti?' sorusunu VAS'ta işaretlemeleri istendi.

3.2.3. Doktorun Global Değerlendirmesi

Hastalarda ağrı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Doktor tarafından hastalık şiddeti VAS'a göre değerlendirildi.

3.2.4. Kullanılan İlaçlar

Hastaların geçmişte ve halen kullandıkları ilaçlar ve dozları kaydedildi.

3.2.5. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik hastalık aktiviteleri değerlendirmek için referans test olarak Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAİ) kullanıldı (Tablo-4). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır. Sorular yorgunluk, spinal ağrı, periferal ağrı, periferal eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşur. Hastaların bir önceki haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplamaları ve çizgi üzerinde uygun bir noktayı işaretlemeleri istendi. İlk beş sorunun 0-10 arası başında ve sonunda 'yok-çok şiddetli' yazan sayısal değerlendirme skalası (Numerik Rating Skala; NSR) üzerinde işaretlenmesi istendi. Sabah tutukluğunun süresi ile olan soru çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgi üzerindeydi. Maksimum süre 2 saatti. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor elde edildi.

3.2.6.Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların metrelojik olarak değerlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ) kullanıldı. Hastaların her sağ ve sol olmak üzere servikal rotasyonları, tragus duvar mesafeleri, lomber lateral fleksiyon ölçümleri yapıldı ve ortalamaları alındı. Hastaların ek olarak Schober, modifiye ve intermalleolar mesafeleri ölçüldü.

Hastaların BASMI skoru ASAS tarafından önerilen BASMI10-10 basamaklı tanımlama sistemi kullanıldı. Total skor 0-10 arasındaydı.

BASMI değerlendirilmesine ek olarak göğüs ekspansiyonu, el-parmak-zemin mesafesi ve, oksiput duvar mesafesi değerlendirildi.

Tablo 5. Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAİ) değerlendirmesi

---

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

1.Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

yok çok şiddetli

2.Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyinigenel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

yok çok şiddetli

3.Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

yok çok şiddetli

4.Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

yok çok şiddetli

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

yok çok şiddetli

6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

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

yok ' '1 saat ' 2 saat veya daha fazla saat

Böylece her semptoma eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 arası değişkenlik gösterirken, ortalaması alınarak 0-10 arasında BASDAİ skoru elde edildi. BASDAİ $\geq$ 4 ise hastalık aktivasyonu olarak kabul edildi.

3.2.7. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) ile yapıldı (Tablo-5). Bu indeks günlük aktiviteler ile ilgili 8 madde ve hastanın günlük yaşamdaki becerileri ile 2 madde içermektedir. Her madde 0-10 arası NSR üzerinde değerlendirilir. Hastalardan bir önceki hafta boyunca işleri yaparken ne derece zorlandığını 0-10 arası işaretlemesi istendi. On sorunun toplamının ortalaması ile 0-10 arasında BASFİ skoru elde edildi.

3.2.8. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi

Hastaların lomber lateral, servikal lateral ve pelvis grafileri değerlendirildi. Omurgada meydana gelen yapısal hasarları ve yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için mSASSS kullanıldı. modifiye Stoke AS Spine Score metodunda lomber ve servikal vertebralar skorlanır. Lateral grafilerde 12. torasik vertebranın alt kenarı, beş lomber vertebranın hepsi ve sakrumun üst kenarı ile servikal 2. vertebranın alt kenarından 1. torasik vertebranın üst kenarına kadar 24 köşede anormallikler puanlandı. 0= anormallik yok 1=erozyon, skleroz veya kareleşme 2=sindesfomit 3= her iki tarafta tam köprüleşme. Osteofit gibi AS ile ilişkili olmayan anormallikler ve tam görülmeyen yerler skorlanmadı. Hastaların pelvis grafilerinde sakroiliyak eklemleri değerlendirildi. 0= normal; 1=şüpheli değişiklikler; 2=skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme; 3=belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp; 4= tam ankiloz.

Aksiyel SpA tanısı konan hastalar arasında, pelvis grafileri ve fizik muayene bulguları değerlendirildikten sonra mNY kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar belirlendi.

3.3. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU (KMY) ÖLÇÜMÜ

Tüm olguların KMY ölçümleri dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile Hologic Explorer QDR Series marka cihaz kullanılarak yapıldı. Ölçümler ön – arka yönde omurga (L1–L4 AP spine vertebra) ve sol femur üst uçta gerçekleştirildi. Kişilerin pozisyonu üretici firma tarafından verilen aksesuar ve önerilere göre ayarlandı. KMY' u ölçüm tekniği ve analizi de üretici firmanın önerilerine göre gerçekleştirildi. Cihaz, günlük olarak kullanan teknisyen ve aylık olarak da cihazı sağlayan firmanın sertifikalı yetkilileri tarafından kalibre edildi. Bu teknikle kemiğin birim alanı başına

düşen kemik dansitesi gram/cm2 olarak ifade edildi. Femoral ve lumbar vertebra mutlak KMY değerleri, Z ve T skorları kaydedildi.

Tablo 6. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) değerlendirmesi

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki aktiviteleri uygularken zorlanma derecenizi 0-10 arasında işaretleyerek ifade ediniz.

1. Bir kişinin yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giymek

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

kolay mümkün değil

2. Yardım almaksızın yerden bir kalem almak için, belden öne doğru eğilmek

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

kolay mümkün değil

3. Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanmak

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

kolay mümkün değil

4. Ellerinizi kullanmadan ya da başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

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

kolay mümkün değil

5. Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

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

kolay mümkün değil

6. Rahatsızlık hissetmeden 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

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

kolay mümkün değil

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzam kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

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

kolay ı mümkün değil

8. Gövde ile dönmeden omuzları üzerinden bakmak

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

kolay mümkün değil

9. Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fiziksel güç gerektiren işleri yapmak

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

kolay mümkün değil

10. Tüm gün boyunca evde ve işteki günlük aktiviteleri yapmak

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

kolay mümkün değil

3.4. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda gerçekleştirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH, CRP, ALT, AST parametreleri çalışıldı.

HMGB1, sRANKL ve osteoprotegerin için hastalardan alınan venöz kan örnekleri Biyokimya laboratuvarında +4 ve 5000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc'lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. ESH vacutainer sedimentasyon tüpünde spektrofotometri metotuyla bir saatlik değerlendirmeye alındı. Rutin biyokimya ölçümleri Olympus AU2700 otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı. CRP ölçümleri, Dade Behring kitiyle nefelometrik sistemle çalışıldı.

Human high mobility group protein 1, human HMGB1 ELISA kit (Cusabio, Life Science, China, Katolog numarası: CSB-E08223h) kullanılarak çalışıldı. Osteoprotegerin, human osteoprotogerin ELISA kit (Boster Biological Technology Ltd, CA, USA, Katalog numarası: EK0842) kullanılarak çalışıldı. RANKL, human soluable RANKL ELISA kit (Boster Biological Tecnology, Ltd, CA, USA, Katalog numarası: EK0480) kullanılarak çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS (20.0) for windows programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Gruplar arasındaki farklılığa ise tek yönlü ANOVA testi kullanılarak bakıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise; student *t* testi kullanılarak

bakıldı. Normal dağılmayan değişkenler medyan ve min-max değerleri kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye Pearson ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı. İstatiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulan, Erciyes Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takipli toplam 61 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo-7). Aktif gruptaki 30 hastanın yaş ortalaması 35,97±7,77 inaktif gruptaki 31 hastanın yaş ortalaması 33,83±6,60 ve kontrol grubundaki 25 kişinin yaş ortalaması 34,36±5,55 bulundu. Tüm hastaların yaş ortalaması ise 36,11±7,14 (tabloda gösterilmedi) bulundu. Aktif grup, inaktif grup, tüm hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Aktif grubun ortalama VKİ 26,02±5,23 kg/m2, inaktif grubun ortalama VKİ 25,45±4,07 kg/m2, tüm hastaların ortalama VKİ 26,24±4,64 kg/m2 ve kontrol grubunun VKİ ise 26,30±2,83 kg/m2 olarak bulundu. Aktif, inaktif, total hasta ve kontrol grubunun VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol grubunun karakteristik özellikleri

	AKTİF GRUP (n=30)		**İNAKTİF GRUP (n=31)**		**KONTROL (N=25)**	
	Ortalama±SS	Min-Maks	Ortalama±SS	Min-Maks	Ortalama±SS	Min-Maks
YAŞ (yıl)	35,97±7,77	26-56	33,83±6,60	27-56	34,36±5,55	27-50
VKİ (kg/m^2)	26,02±5,23	18,0-39,44	26,45±4,07	16,90-35,29	26,30±2,83	22,01-33,95

n=olgu sayısı VKİ: Vücut kitle indeksi SS: standart sapma

Çalışmaya alınan aktif gruptaki 30 hastanın 20'si erkek (%23,3), 10'u kadındı (%11,60). İnaktif gruptaki 31 hastanın 23'ü erkek (%26,70), 8'i kadındı (%9,3) . Kontrol grubunu oluşturan 25 sağlıklı gönüllünün ise 21'i erkek (%24,4), 4'ü kadındı (%4,7). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Gruplardaki kadın hastaların hepsi (%100) premenopozal hastalardı. Hastaların cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumları aşağıda gösterilmektedir (Tablo-8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol grubunun Cinsiyet ve Sigara içme durumları

		AKTİF GRUP	**İNAKTİF GRUP**	**KONTROL**	**TOPLAM**
Cinsiyet[1]	Erkek	20 (%66,7)	23 (%74,2)	21(%84,0)	64 (%74,4)
	Kadın	10 (%33,3)	8 (%25,8)	4 (%16,0)	22 (%25,6)
Sigara	Evet	13 (%43,3)	14 (%45,2)	11 (%44,0)	39 (%44,2)
	Hayır	17 (%56,67)	17 (%54,8)	14 (%56,0)	47 (%55,8)

[1] Ankilozan spondilitli hastalar, kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel fark yok

Hastalar ilaç kullanımına göre standardize edilmedi. Aktif ve inaktif grupta; ilaç almayanlar, NSAİİ alan, yavaş etkili antiromatizmal ilaç (DMARD) alan ve anti-TNF ajan kullanan hastaların dağılımı aşağıda sunulmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların ilaç kullanım durumları

		AKTİF GRUP (n=30)	**İNAKTİF GRUP (n=31)**	**TOPLAM (n=61)**
Hastaların ilaç kullanımı	İlaç kullanmayanlar	3 (%10,0)	1 (%3,2)	4 (%6,6)
	NSAİİ	14 (%46,7)	7 (%22,6)	21 (%34,4)
	DMARD+NSAİİ	13 (%43,3)	7 (%22,6)	20 (%32,8)
	ANTİ-TNF ajan	-	14 (%45,2)	14 (%23,0)
	ANTİ-TNF ajan +NSAİİ	-	2 (%6,4)	2 (%3,3)

n=olgu sayısı NSAİİ=Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar DMARD=hastalık modifiye edici ilaçlar anti-TNF=anti-tümör nekrozing faktör

Aktif ve inaktif grupta DMARD kullanan hastaların hepsi sulfasalazin almaktaydı.İnaktif gruptaki 31 hastanın 16' sı (%51,6) anti-TNF ajan kullanmaktaydı.

Anti-TNF ajan ortalama kullanım süresi 28,40±10,43 (ortalama± SS) aydı. Anti-TNF ajan kullanan 16 hastanın 5'i (%16,12) infliksimab, 5'i (%16,12) adalimumab ve 6' sı (%19,4) etanersept kullanmaktaydı.

Aktif ve inaktif hastaların, periferik artrit hikayesi ve üveit hikayesi aşağıda gösterilmektedir (Tablo-10). Hastaların hiçbirinde muayene sırasında mevcut üveit veya periferik artrit saptanmadı.

Tablo 10. Hastaların periferik artrit ve geçirilmiş üveit durumları

		AKTİF GRUP (n=30)	**İNAKTİF GRUP (n=31)**	**TOPLAM (n=61)**
Periferik artrit öyküsü	Evet	8 (%26,7)	10 (%32,3)	18(%29,5)
	Hayır	22 (%73,3)	21 (%67,7)	43 (%70,5)
Geçirilmiş üveit öyküsü	Evet	4 (%13,3)	3 (%9,7)	7 (%11,5)
	Hayır	26 (%86,7)	28 (%90,3)	54 (%88,5)

n=olgu sayısı

Ankilozan spondilitli hastaların hastalık süresi (tanı), hastanın global değerlendirmesi, ortalama servikal rotasyon, ortalama tragus duvar, ortalama oksiput duvar mesafesi, ortalama lomber lateral fleksiyon, lomber schober ölçümü, intermalleolar mesafe, göğüs ekspansiyonu ve el parmak zemin mesafesi, BASDAI, BASMI total, BASFI ve ASDAS-CRP skoru aşağıda gösterilmektedir (Tablo-11). Aktif grupta inaktif gruba göre hastanın global değerlendirmesi, intermalleolar mesafe, el parmak zemin mesafesi, BASDAI, BASFI ve ASDAS-CRP ölçümleri anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Aktif ve inaktif gruptaki hastaların lomber bölge mSASSS (lo-mSASSS) ve mSASSS skorları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 12). Aktif grup ve inaktif grup arasında kronik radyografik değişikler bakımından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Aktif ve inaktif gruptaki hastaların hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, ESH ve CRP sonuçları aşağıda verilmiştir (Tablo 13). ESH, CRP değerleri aktif grupta istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmasına karşın Hb ve hematoktit değerleri inakif gruptan istatiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri

	AKTİF GRUP (n=30)		**İNAKTİF GRUP (n=31)**	
	Ortalama±SS	Min -Maks	Ortalama±SS	Min -Maks
Hastalık (tanı) süresi-yıl	8,28±3,57	4-15	10,06±5,00	5-25
Hastanın global değerlendirmesi*, cm	6,90±1,95	2-10	2,03±0,98	0-4
Ortalama servikal rotasyon, derece	65,93±14,22	10-80	67,37±9,46	40-80
Ortalama tragus-duvar mesafesi, cm	16,95±3,35	13-26	16,55±3,19	12,5-25,5
Ortalama oksiput-duvar mesafesi, cm	8,72±2,85	6-17	8,74±3,51	4-19
Ortalama lomber lateral fleksiyon, cm	13,15±4,94	4-24	14,22±5,40	3-26
Lomber Schober, cm	3,47±1,63	0,5-5,5	3,91±1,82	0,1-7,5
Intermalleolar mesafe*, cm	86,57±18,98	55-120	100,59±21,43	64-120
Göğüs ekspansiyonu, cm	3,33±1,18	1,1-6,0	3,73±1,17	1-6
El-parmak zemin mesafesi*, cm	28,5±16,72	0-62	15,64±11,33	0-39
BASDAI*	5,92±1,21	4-9	1,84±0,92	0,2-3,4
BASMI total	3,82±1,31	2-7,2	3,01±1,30	1-6,2
BASFI*	4,86±1,79	2,4-9,3	2,19±1,62	0-6,4
ASDAS-CRP*	3,77±0,72	2,72-5,65	1,75±0,31	1,09-2,15

BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi; BASMİ, Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi; BASFİ, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASDAS-CRP, Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi-CRP.
*Aktif ve inaktif grupta istatiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$).

Tablo 12. Aktif ve inaktif hasta grubunun Lo-mSASSS ve mSASSS değerleri

	AKTİF GRUP (n=31)		**İNAKTİF GRUP (n=30)**	
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks
Lo-mSASSS	12,0	3,0-32,0	12,0	2,0-36,0
mSASSS	22,0	10,0-55,0	22,0	13,0-55,0

n=olgu sayısı; Lo-mSASSS, lomber bölge Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; mSASSS, Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

Tablo 13. Hastaların ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre değerleri

	AKTİF GRUP (n=31)		**İNAKTİF GRUP (n=30)**	
	Ortalama±SS	Min-Maks	Ortalama±SS	Min-Maks
ESH*, mm/sa	23,63±18,72	2,00-69,00	12,61±10,86	2,00-39,00
CRP*, mg/l	17,27±14,13	3,44-112,00	6,49±4,88	3,28-21,20
Hemoglobin*, g/dl	13,67±1,55	10,10-16,40	14,72±1,75	9,40-17,30
Hematokrit*, %	41,62±4,06	32,50-48,70	44,46±5,24	30,40-52,20
BK, 10^3/µL	8,93±2,18	5,19-14,23	8,30±1,82	5,26-12,30

ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; BK, beyaz küre
*Aktif ve inaktif grupta istatiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

Aktif grup, inaktif grup, tüm hastalar ve kontrol grubunun serum HMGB1, sRANKL, OPG sonuçları ve RANKL/OPG oranı aşağıda verilmiştir (Tablo-14).

Serum HMGB1 düzeyleri aktif gruptaki hastalarda 269,13 pg/ml (aralık: 151,64-634,40) ve inaktif gruptaki hastalarda 230,62 pg/ml (aralık: 113,30-389,57) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,039). Ancak aktif grup ile kontrol grubu, inaktif grup ile kontrol grubu ve tüm hastalar ile kontrol grubu serum HMGB1 düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serum sRANKL düzeyleri inaktif gruptaki hastalarda 148,57 pg/ml (aralık: 116,92-227,85) ve tüm hasta grubunda 146,47 pg/ml (aralık: 108,44-227,85) kontrol grubundan 131,72 pg/ml (aralık: 104,19-347,03) istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,007 ve p=0,006). Aktif gruptaki hastalarda serum sRANKL düzeyi 136,99 pg/ml (aralık: 108,44-209,18) ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Serum OPG düzeyleri aktif gruptaki

hastalarda 264,79 pg/ml (aralık: 195,51-440,04), inaktif gruptaki hastalarda 257,86 pg/ml (aralık: 210,76-442,89) ve tüm hasta grubunda 261,34 pg/ml (aralık: 195,51-442,89) kontrol grubundan 304,93 pg/ml (aralık: 206,98-417,11) istatiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,043, p=0,009 ve p=0,002). Benzer şekilde sRANKL/OPG oranları arasında aktif grup, inakif grup ve tüm hasta grubunda istatiksel olarak fark bulunmazken, bu oran her üç grupta da kontrol grubundan istatiksel olarak yüksekti (sırasıyla p=0,043, p=0,001 ve p=0,000).

Tablo 14. Aktif, İnaktif, tüm hastalar ve kontrol grubunun HMGB1, sRANKL, OPG ve sRANKL/OPG oranı değerleri

	AKTİF GRUP (n=30)	**İNAKTİF GRUP (n=31)**	**TÜM HASTALAR (n=61)**	**KONTROL (n=25)**
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Max)	Median (Min-Maks)
HMGB1 (pg/ml)	269,13[b] (151,64-634,40)	230,63[a] (113,30-389,57)	252,43 (113,30-634,40)	310,65 (110,20-605,22)
sRANKL (pg/ml)	136,99 (108,44-209,18)	148,57[d] (116,92-227,85)	146,47[d] (108,44-227,85)	131,72[bc] (104,19-347,03)
OPG (pg/ml)	264,79[d] (195,51-440,04)	257,86[d] (210,76-442,89)	261,34[d] (195,51-442,89)	304,93[abc] (206,98-417,11)
sRANKL/OPG	0,50[d] (0,31-0,80)	0,52[d] (0,36-1,03)	0,51[d] (0,31-1,03)	0,40[abc] (0,27-0,83)

n=olgu sayısı; HMGB1, high mobility group box 1 protein; sRANKL, soluabl nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü; OPG, osteoprotegerin

a: aktif gruba göre farklı olan grubu gösterir.
b: inaktif gruba göre farklı olan grubu gösterir.
c: tüm hastalar grubuna göre farklı olan grubu gösterir
d:kontrol grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

Aktif grup, inaktif grup, tüm hastalar ve kontrol grubunun L-KMY, LT, LZ, K-KMY, KT ve KZ değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 15). L-KMY, K-KMY, L ve Z skorları bakımından dört grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 15. Aktif, İnaktif, tüm hastalar ve kontrol grubunun L-KMY, LT, LZ, K-KMY, KT ve KZ değerleri

	AKTİF HASTA (n=30)	**İNAKTİF HASTA (n=31)**	**TÜM HASTALAR (n=61)**	**KONTROL (n=25)**
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)
L-KMY, gr/cm^2	0,906±0,150 (0,618-1,253)	0,956±0,181 (0,607-1,388)	0,931±0,167 (0,607-1,388)	0,986±0,113 (0,770-1,175)
LT	-1,52±1,43 (-4,0-1,9)	-1,09±1,65 (-4,4-2,7)	-1,30±1,55 (-4,4-2,7)	-0,88±1,04 (-2,9-1,2)
LZ	-1,39±1,51 (-4,0-2,4)	-0,96±1,74 (-4,2-3,3)	-1,17±1,63 (-4,2-3,3)	-0,83±1,04 (-2,9-1,2)
K-KMY, gr/cm^2	0,902±0,157 (0,606-1,261)	0,888±0,117 (0,574-1,040)	0,895±0,137 (0,574-1,261)	0,940±0,143 (0,581-1,287)
KT	-0,67±1,13 (-2,8-2,1)	-0,89±0,79 (-3,0-0,5)	-0,78±0,97 (-3,0-2,1)	-0,54±0,91 (-2,7-1,7)
KZ	-0,55±1,15 (-2,7-2,5)	-0,52±0,99 (-2,6-3,0)	-0,53±1,06 (-2,7-3,0)	-0,46±0,88 (-2,6-1,8)

n=olgu sayısı; L-KMY, total L1-L4 kemik mineral yoğunluğu; LT, total L1-L4 T skoru; LZ, total L1-L4 Z skoru; K-KMY, total kalça kemik mineral yoğunluğu; KT, total kalça T skoru, KZ, total kalça Z skoru

İnaktif guptaki hastalar anti-TNF ajan kullanan ve kullanmayan olarak iki gruba ayrılarak subgrup analizi yapıldığında, serum HMGB1, sRANKL, OPG sonuçları ve RANKL/OPG oranı aşağıda verilmiştir (Tablo 16). Serum HMGB1 düzeyleri anti-TNF grubu hastalarda 223,49 pg/ml (aralık: 159,05-288,93) aktif grup, inaktif-konvansiyonel tedavi grubu 248,76 pg/ml (aralık: 164,85-336,65) ve göreceli olarak daha düşüktü ama kontrol grubuna göre istatiksel olarak fark yoktu. Serum sRANKL düzeyleri anti-TNF grubu hastalarda 150,67 pg/ml (aralık: 138,04-181,58) kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı yüksek, serum OPG düzeyleri ise inaktif-konvansiyonel tedavi grubunda 254,36 pg/ml (aralık: 232,95-291,82) kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,004 ve p=0,017). Serum sRANKL/OPG oranı hem inaktif-konvansiyonel tedavi grubunda hem de anti-TNF grubu hastalarda kontrol grubundan istatiksel olarak yüksekti (sırasıyla p=0,013 ve p=0,004).

K-KMY değerleri anti-TNF grubu hastalarda 0,857±0,123 (aralık 0,574-1,002) aktif grup, inaktif-konvansiyonel tedavi grubu, ve kontrol grubuna göre göreceli olarak daha

düşüktü ancak L-KMY, LT, LZ, K-KMY, KT ve KZ değerleri açısından aktif grup, inaktif-konvansiyonel tedavi grubu, anti-TNF grubu hastalarda ve kontrol grubunda istatiksel fark yoktu (tabloda gösterilmedi).

Tablo 16. Aktif grup, inaktif konvansiyonel tedavi grubu, inaktif anti-TNF grubu ve kontrol grubunun serum HMGB1, sRANKL, OPG ve RANKL/OPG değerleri

	AKTİF GRUP (n=30)	**İNAKTİF HASTA KONVANSİYONEL GRUP (n=15)**	**İNAKTİF HASTA ANTİ-TNF GRUP (n=16)**	**KONTROL (n=25)**
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)
HMGB1 (pg/ml)	269,13 (218,14-412,72)	248,76 (164,85-336,65)	223,49 (159,05-288,93)	310,65 (110,20-605,22)
sRANKL (pg/ml)	136,99 (125,38-157,50)	144,36 (121,15-165,36)	150,67[d] (138,04-181,58)	131,72[c] (104,19-347,03)
OPG (pg/ml)	264,79[d] (247,31-316,20)	254,36[d] (232,95-291,82)	263,05 (248,19-336,67)	304,93[b] (206,98-417,11)
sRANKL/OPG	0,50[d] (0,41-0,63)	0,52[d] (0,47-0,72)	0,52[d] (0,44-0,66)	0,40[abc] (0,27-0,83)

n=olgu sayısı; HMGB1, high mobility group box 1 protein; sRANKL, serum nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü; OPG, osteoprotegerin

a: aktif gruba göre farklı olan grubu gösterir.
b: inaktif-konvansiyonel tedavi grubuna göre farklı olan grubu gösterir.
c: inaktif hasta anti-TNF grubuna göre farklı olan grubu gösterir
d:kontrol grubuna göre farklı olan grubu gösterir

Aktif grup, inaktif grup, tüm hastalar ve kontrol grubunda serum HMGB1, sRANKL ve OPG düzeyleri ile anlamlı korelasyon saptanan parametreler aşağıda verilmiştir (Tablo 17).

Tüm hasta grubunda, serum HMGB1 düzeyi ile hastalık aktivasyon belirteçleri olan CRP, ASDAS-CRP ve BASDAI arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak inaktif grupta serum HMGB1 düzeyi ile CRP arasındaki pozitif korelasyon dışında aktif grup ve inaktif grupta hastalık aktivasyon belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca inaktif grupta serum HMGB1 düzeyleri ile L-KMY, LT, LZ, Lo-mSASSS ve mSASSS arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise serum HMGB1 düzeyi ile sRANKL düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 17. Serum HMGB1, sRANKL, OPG düzeyleri ve sRANKL/OPG oranının tüm gruplarda klinik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları

PARAMETRELER	TÜM HASTALAR	KONTROL	AKTİF GRUP	İNAKTİF GRUP
HMGB1-Hematokrit	-0,320*			
HMGB1-Hb	-0,288*			
HMGB1-CRP	0,424**			0,411**
HMGB1-ASDASCRP	0,329**			
HMGB1-BASDAI	0,288*			
HMGB1-sRANKL		-0,434*		
HMGB1-L-KMY				-0,475**
HMGB1-LT				-0,474**
HMGB1-LZ				-0,508**
HMGB1-LomSASSS				-0,358*
HMGB1-mSASSS				-0,454*
sRANKL-CRP			-0,356*	
sRANKL-L-KMY				0,368*
sRANKL-LT				0,389*
sRANKL-LZ				0,381*
OPG-LumSASSS	0,262*			
OPG-sRANKL		0,403*		
sRANKL/OPG-KZ			0,371*	

Tablodaki değerler korelasyon katsayısı, "r" değerlerini göstermektedir * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$.

Aktif grupta, serum sRANKL düzeyleri ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Ayrıca, inaktif grupta serum sRANKL düzeyleri ile L-KMY, LT ve LZ arasında poitif korelasyon saptandı.

Tüm hasta grubunda, serum OPG düzeyleri ile LumSASSS arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca serum OPG düzeyleri ile sRANKL düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı Serum sRANKL/OPG oranı ise sadece aktif grupta KZ değerleri ile pozitif koreleydi.

Aktif grup, inaktif grup ve tüm hasta grubunda lomber bölge mSASSS skoru ile total mSASSS skoru arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı (tabloda gösterilmedi).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada aktif AS' li hastalarda serum HMGB1 düzeylerinin inaktif AS' li hastalara göre istatiksel olarak anlamlı arttığını gösterdik. Ancak her iki grubunda kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca tüm hastalar birlikte ele alındığında serum HMGB1 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı farklı değildi.

Proinflamatuar ve inflamatuar hastalıkların patogenezinde HMGB1' in rolü daha önce yapılan birçok çalışmada özellikle kronik otoimmun, inflamatuar hastalıklarda araştırılmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), osteoartrit (OA), RA, sjögren sendromu (SS) gibi çoğu inflamatuar hastalıkta serum HMGB1 düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuş ve aynı zamanda hastalık aktivasyonu ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (130-133). Ancak AS ile benzer patogenez ve klinik özelliklere sahip Behçet hastalığında yapılan önceki iki çalışmada, aktif ve inaktif hastalarda HMGB1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmasına rağmen hastalık aktivasyon belirteçleri ile korelasyon saptanmamıştır (134, 135).

Şuana kadar AS ve HMGB1 arasındaki ilişki ile ilgili iki klinik çalışma yapılmıştır (122, 136). İlk yapılan çalışmada, serum HMGB1 düzeylerinin AS hastalarında sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak unutmamak gerekir ki bu çalışmaya sadece 30 aktif hasta ve 29 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Ayrıca öncesinde ve halen anti-TNF ajan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle AS hastalarında artmış HMGB1 düzeyleri ile hastalık aktivasyonu ve yaşam kalitesi arasında pozitif korelasyon yoktur sonucuna varmışlardı. Çalışmamıza alınan hastaların tümü birlikte değerlendirildiğinde AS hasta

popülasyonunu bu çalışmadan daha iyi yansıtmaktadır. Buna bağlı olarak AS'li tüm hastalarda serum HMGB1 düzeyleri ile CRP, ASDAS-CRP ve BASDAI arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen bu çalışmaya benzer şekilde aktif hastalarda hastalık aktivasyon belirteçleri ile korelasyon yoktu.

Çalışmamızda tedavi alan ve ayrıca anti-TNF ajan kullanan hastaları dışlamadık. Tüm hastalar ile veya aktif hastalar ile kontrol grubu arasında serum HMGB1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık çıkmamasının nedeni çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçların heterojenliğinden kaynaklanıyor olabilir. Daha önce in vitro ortamda yapılan bir çalışmada, metotreksatın iki bağımsız bölge aracılığıyla HMGB1'in RAGE bağlanma bölgesine bağlandığı ve moleküler- hücresel seviyede HMGB1-RAGE sinyalini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (137). Çalışmamızda anti-TNF dışı ilaç kullanan hastalar NSAİİ ve/veya sulfasalazin kullanmaktaydı. Daha önce HMGB1-RAGE sinyali ile ilişkileri gösterilmemiş olmakla birlikte metotreksata benzer şekilde NSAİİ, sulfasalazin ve anti-TNF ajanlar inflamatuar yolakları ve cevabı modifiye eden ilaçlardır. Bu nedenle serum HMGB1 düzeylerini hastaların kullandıkları ilaçlar etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda HMGB1 düzeyleri hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda diğer iki çalışmadan oldukça farklı bulunmuştur (122, 136). Bunun nedeni bizim çalışmamızda kullanılan elisa kitinin farklı olmasına bağlı olabilir; farklı marka HMGB1 elisa kitleri hedef proteinin farklı bölgelerine karşı antikor içerebilir. Bunun sonucunda farklı ölçümler gösterebilir. Diğer bir neden farklı marka elisa kitlerin analitik performanslarınında (sensitivite) farklı olmasıdır. Dahası benzer hasta grupları ile yapılan bu iki çalışmada aynı marka kit kullanılmasına rağmen çalışmalardan ilkinde aktif hastalarda serum HMGB1 düzeyi 0,86±0,37 ng/ml bulunmuşken diğerinde 1056,10±1033,05 ng/ml bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise aktif hastalarda serum HMGB1 düzeyi 325,14±143,46 pg/ml saptanmıştır. Bu sonuçlar ve hastalardaki serum HMGB1 düzeylerinin dağılımındaki geniş aralık birlikte değerlendirildiğinde AS hastalarında serum HMGB1 düzeylerini ölçmek için elisa kitinden daha hassas yöntemlerle çalışmak gerekebilir. Buna en güçlü kanıt western blot tekniği ile tespit edilen dolaşımdaki total HMGB1 düzeylerinin elisa tekniği ile tespit edilebilen HMGB1 düzeyinden yüksek saptanmış olmasıdır. Burada en olası mekanizma HMGB1-spesifik antikorlarıda içeren potansiyel insan serum faktörleri HMGB1' i maskeleyebilir (138).

Daha yakın zamanda yapılan diğer çalışmada 71 AS hastasında serum HMGB1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş ve serum HMGB1 düzeyleri ile CRP, ESH, ASDAS-CRP ve BASDAI arasında pozitif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (122). Hasta sayısı bizim çalışmamız ile birbirine çok yakın olmasına rağmen serum HMGB1 düzeyleri bizim çalışmamızla oldukça farklıdır. Bu farklılık bizim çalışmamıza göre hastaların daha genç olması (yaş ortalaması 28,37±9,27 yıl) ve tamamen daha önceden hiç tedavi almayan aktif hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum HMGB1 düzeyleri ile CRP, BASDAI ve ASDAS-CRP arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bizim çalışmamıza göre bu çalışmada ortalama ESH ve CRP düzeyi daha yüksekti (sırasıyla 34.45 ± 31.0 ve 34.6 ± 37.9). Bizim çalışmamızla benzer şekilde serum HMGB1 düzeyleri ile en yüksek pozitif korelasyon CRP düzeyleri arasında saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda da teyit edildiği gibi serum HMGB1 düzeyleri akut faz reaktanları ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (139). Bu nedenle bizim çalışmamızda AS hastalarında ortalama CRP düzeylerinin daha düşük olması serum HMGB1 düzeylerinin daha düşük çıkmasını ve kontrol grubu ile fark olmamasını açıklayabilir.

Çalışmamızda serum HMGB1 düzeyleri ile ESH düzeyi arasında korelasyon yoktu. ESH ve CRP klinikte AS' de hastalık aktivasyonunu değerlendirmede en çok kullanılan laboratuvar markırları olmasına rağmen hastalık seyrini göstermede düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (140). Yüksek ESH, AS hastalarının yaklaşık % 40-50' sinde tespit edilebilir (141). Bu çalışmanın kayda değer sonuçlarından biri serum HMGB1 düzeyleri ile ASDAS skorlama sistemi arasında BASDAI skorlama sisteminden daha yüksek korelasyon saptanmıştır.

High mobility group box 1 protein (HMGB1) çeşitli fonksiyonları olan bir non-histon nükleer proteindir. Hücre içindeki yaygın rollerinin dışında hücre dışı HMGB1, inflamasyonun geç bir mediatörü olarak, aktive makrofajlardan salgılanan bir proinflamatuar sitokin gibi işlev görür. HMGB1 ekstraselüler ortama inflamatuar hücrelerden aktif ve nekrotik/apoptotik hücrelerden pasif olarak sekrete edilir. Bir endojen DAMP olan HMGB1, sitokin aktivasyonunda rol oynar ve makrofajlardan TNF-α ve IL-1β salınımını stimule eder. TLR2, TLR4 ve RAGE, HMGB1 için reseptörlerdir ve otoimmunite gelişiminde kritik rol oynarlar. HMGB1'in TLR-4

aracılığıyla makrofaj aktivasyonunu ve TNF-α salınımını başlattığı gösterilmiştir (6, 121, 142).

HMGB1 immün yanıtta yer alan diğer hücreleri veya inflamatuar reaksiyonları aktive edebilir ve kendisi bir sitokin gibi hareket edebilir. HMGB1 osteoblastlardan ve osteoklastlardan salınabilir (121). Salınan HMGB1 enkondral kemik oluşumun patolojik sürecinde mezenkimal stromal hücreler ile birlikte çalışmakta, osteoblast ve osteoklastlar için kemotaktik etki göstermektedir (119). Enkondral kemikleşme, AS' de sindesmofit ve 'bambu kamışı' omurga oluşumuna yol açan olası patojenik mekanizmalardan biridir (120).

HMGB1 kemik iliği içinde, apoptotik kemik hücrelerinden salınabilir ve yaşayan stromal hücreler tarafından salınan inflamatuar sitokinler aracılığıyla inflamatuar kemik kaybını indükler (124). HMGB1, t-PA katalizli plazminojen ve metalloproteinaz aktivitesinin yanısıra kendi degradasyonunu hızlandırabilir. Bu sürecin artritin erken aşamalarında kıkırdak ve kemik destrüksiyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (143). RA ve OA' li hastaların sinovyal sıvı örneklerinde yapılan bir çalışmada RA' lı hastaların sinovyal sıvılarında daha yüksek HMGB1 düzeyleri saptanmış ve sinovyal sıvı makrofajlarının RAGE ekspre ettiği, HMGB1 stimulasyonu üzerinden TNF-α, IL-1β ve IL-6 salındığı gösterilmiştir. Bu durum RA' da eklemlerde kartilaj destrüksiyonu ve kemik rezobsiyonu ile ilişkilendirilmiştir (133).

Ankilozan spondilitte eklemlerde HMGB1 ekspresyonu ile ilişkili daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak AS' li hastaların periferik kanlarından elde edilen makrofajlarda, HMGB1, RAGE, TLR2 ve TLR4 mRNA ekspresyonuna bakılmış ve kontrol grubu ile farklı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca HMGB1, RAGE, TLR2 ve TLR4 mRNA ekspresyonu ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır. (122). Daha önce yapılan bir çalışmada ise SpA' lı hastaların inflame sinovyumunda TLR2 ve TLR4 ekspresyonunun RA ve OA hastalarından daha yüksek olduğu gösterilmiş ve AS' de lokal inflamasyona neden olan sebeplerden biri olarak düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada ilginç olarak hem SpA hem de RA hastalarının sinovyumunda infliksimab ve etanersept tedavisini takiben TLR reseptörlerinin down regülasyona uğradığı gösterilmiştir (144).

HMGB1 ve TNF-a, hem in vivo hem de in vitro ortamda NF-κB ligand için reseptör aktivatörü (RANKL)-aracılı ve integrin-bağımlı osteoporozu RAGE ile etkileşim yoluyla artırır (7, 145). Buna ek olarak RANKL' ın tek başına yetersiz olduğu eşik altı konsantrasyonlarda, HMGB1 diğer osteoklastogenik sitokinler gibi (örneğin, TNF-α), in vivo ve in vitro olarak RANKL ile indüklenen osteoklastogenezi artırır (7).

Çalışmamız HMGB1' in AS' de yeni kemik oluşumu ve osteoporoz ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. İnaktif grupta serum HMGB1 düzeyleri ile lomber omurga KMY' si ve mSASSS skorları arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Aktif hasta grubu dahil diğer gruplarda böyle bir ilişki söz konusu değildi. Patolojik süreçte yeni kemik oluşumunun eşlik ettiği ve bu yönüyle AS' ye benzerlik gösteren OA' de, sinovyal sıvı HMGB1 düzeyleri ile radyografik hastalık şiddeti arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış ve HMGB1' in osteoartritin radyografik şiddeti için bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada sinovyal sıvı HMGB1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olmasına ragmen, serum HMGB1 düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu (131). Bu nedenle artritik eklemlerde serum HMGB1 düzeylerinden ziyade lokal HMGB1 düzeylerinin olası proinflamatuar mediatörün ekstraselüler düzeyini daha iyi yansıttığı sonucu çıkarılabilir.

Serum HMGB1 düzeyleri ile osteoporoz arasında ilişki kontrol grubunda da saptanmamıştır. HMGB1 bütün memeli hücrelerin çekirdeğinde mevcut olup, yapısal ve transkripsiyonel aktivite göstermektedir. Nükleer HMGB1 eksojen-patojen kaynaklı moleküller, endojen sitokinler veya iskemiye bağlı olarak aktif yolla, hücre ölümü sırasında ise pasif yolla hücreden ayrılabilir. HMGB1' in aktif sekresyonu ekstraselüler moleküller veya hipoksi ile oluşan hücre zarı reseptör etkileşimine bağlı olarak başlatılır (146). Herhangi bir hücre tipinde nekroz pasif olarak HMGB1 salgılanmasına yol açmasına karşın primer apopitozis ekstraselüler HMGB1 düzeyine hemen hemen hiç katkıda bulunmaz. Ancak apoptotik hücreler düzgün bir şekilde elimine edilemezse sekonder nekroza maruz kalabilirler. Buda geç dönemde HMGB1 salgılanmasına yol açar (147). Bu nedenle sağlıklı kişilerde serum HMGB1 düzeylerinin düşük olması beklenir ve inflamatuar süreçte etkin olan HMGB1' in aktive ettiği osteoporoz beklenmez.

Çalışmamızda elde edilen diğer kayda değer bir sonuç hasta grupları ve tüm hastalar dahil olmak üzere lomber ve kalça KMY' sinin kontrol grubundan farklı olmamasıdır. Hasta gruplarının kalça KMY değerleri kontrol grubundan düşük çıkmasına rağmen istatiksel olarak kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AS' li hastalarda özellikle erken ve aktif hastalarda omurga ve kalçalarda düşük KMY ve kemik kaybı iyi dökümante edilmiştir (61). Bu nedenle sadece omurga ankilozu ve immobilizasyon ile ilişkili olamaz. Hastalığın temel özelliği yeni kemik oluşumu gibi görünüyor olsada, AS sistemik osteoporoz ile ilişkilidir. Bu osteoporoz, RA gibi hastaların altta yatan özelliklerine bağlı değildir. AS tipik olarak genç erkeklerin hastalığıdır ve tedavide genel olarak glukokortikoidler kullanılmaz (148).

Spondiloartropatilerde osteoporozun başlangıcı ve patogenezi net değildir. Hastalarda yüksek hastalık aktivitesi, proinflamatuar sitokinler, mekanik faktörler, azalmış fiziksel aktivite, subklinik bağırsak tutulumuna bağlı mineralizasyon defektleri ve vitamin D eksikliği sonucu kemik kaybı gelişebilmektedir (149). Ancak AS' de gelişen ostepeni ve osteoporoz patogenezinde sistemik inflamasyon kritik rol aynar. Spinal MRG ile omurgada aktif inflamasyon saptanan hastalarda omurga ve kalça KMY, inflamasyon olmayan hastalara göre anlamlı düşük saptanmıştır (150). Ayrıca önceki yapılan çalışmaların çoğunda KMY ile hastalık aktivitesi, akut faz reaktanları (ESH veya CRP) ve hastanın fonksiyonel kabiliyeti ile negatif korelasyon saptanmıştır (151). Önceki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamamızda da aktif gruptaki hastalarda omurga ve kalça KMY' si kontrol grubuna göre düşüktü ancak bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca CRP ile omurga KMY' si arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Ankilozan spondilitte osteoporoz patogenezinde inflamasyonunun rolüne en güçlü kanıt TNF-α' nın in vivo inhibisyonu ile KMY ve kemik kütlesinde anlamlı iyileşme olmasıdır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde 568 AS hastası değerlendirilmiş (ortalama yaş aralığı 36-48 yaş ve hastalık süresi 9-17 yıl) ve anti-TNF kullanımının 1.yılında başlangıca göre lomber omurga KMY' sinde %5,1, total kalça KMY ' sinde %1,8 artış olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada anti-TNF kullanımının 2.yılında lomber omurga KMY' sinde %8,6, total kalça KMY ' sinde %2,5 artış saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda da anti-TNF tedavi alan az sayıda hastada da (16 hasta, yaş ortalaması 35,88±7,52 yıl, ortalama anti-TNF kullanım süresi 28,40±10,43), total omurga KMY' si diğer hasta gruplarından yüksek saptanmıştır ancak istatiksel fark

yoktur. İlginç bir şekilde total kalça KMY' si anti-TNF grubu hastalarda aktif ve inaktif hastalara göre daha düşük çıkmıştır. Anti-TNF tedavi alan AS hastalarının KMY' sinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, 6. yılın sonunda anti-TNF tedavi alan grupta (n=59; yaş ortalaması 40,3±11,00 yıl, hastalık süresi 13,3 ±10,5 yıl) kontrol grubuna (n=34; AS hastası) göre lomber omurga, femur boynu ve trokanter KMY' si istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmasına rağmen total kalça KMY' sinde fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada başlangıca göre anti-TNF grubunda total omurga KMY' sinde %11,8 artış saptanmasına karşın kalçada anlamlı artış sadece trokanterde saptanmıştır. Kalça kemiği KMY' sinde iyileşmenin omurgaya göre daha geç olduğu görülmektedir. Bunun nedeni kalçanın omurgaya göre kortikal kemik komponenetinin daha fazla olmasıdır. Kortikal kemiğin trabeküler kemiğe göre metabolik yönden aktivitesi daha azdır ve cevabı daha yavaştır. Kalçada trabeküler kemiğin yoğun olduğu bölge ise trokanterdir. Anti-TNF tedavinin başlangıcından itibaren kalça KMY' si artma 2 ila 3 yıla kadar devam etmekte, daha sonra stabil seyretmektedir. (153, 154).

Literatürde AS' de osteoporoz prevelansı %19-62 arasında değişmektedir. Erken hastalık döneminde ise (< 10 yıl) azalmış KMY prevelansı lomber omurga için %54, femur boynu için %51, osteoporoz prevelansı ise lomber omurga için %13, femur boynu için %16 olarak saptanmıştır. Prevelanstaki bu değişkenlik muhtemelen çalışmaya alınan hastaların düşük KMY için risk faktörlerinin varlığı veya dışlanması, yaş dağılımı ve kullanılan tekniklere bağlı olarak değişmektedir (155). Çalışmamıza alınan tüm hastaların yaş ortalaması 36,11±7,14 yıl (aralık 26-56 yıl) ve ortalama hastalık süresi 9,18±4,41 (aralık 4-25 yıl) 'di. Çalışmamızda tüm hastaların lomber omurga KMY' si 0,931 ±0,167 g/cm^2 saptanmıştır. Daha önce 100 AS hastası ve 150 sağlıklı ile yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 35,19±8,23 (aralık 23-67 yaş) ve total lomber omurga ortalama KMY' si 0.924±0.166 gr/cm^2 saptanmıştır (156). Çalışmamızda kontrol grubu ile fark çıkmamasının diğer bir nedeni kontrol grubunun total lomber KMY si ortalama 0,986±0,113 gr/cm^2 iken yukarıda bahsedilen çalışmada sağlıklı kontrol grubunun total lomber omurga KMY' si ortalama 1,117 ±0,141 gr/cm^2' dir. Ancak daha önce İzmir bölgesinde yapılan omurga ve kalça KMY referans değerleri saptamaya yönelik bir çalışmada 20-59 yaş arası sağlıklı kadın ve erkeklerde bizim çalışmamızdaki kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (157).

Çalışmamızda AS hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark olmayışının sebeplerinden biri de AS hastalarındaki yapısal değişikliklerin (sindesmofitler) KMY ölçümüne olan etkisi olabilir. DEXA omurga ve kalça KMY' yi değerlendirmek için doğru, tekrarlanabilir ve kanitatif bir yöntem olarak kabul edilmekte ve osteoporoz tanısı için altın standarttır (158). Ancak AS hastalarında omurganın arka plan (faset eklemlerde) yapılarında hiperosteozis sıktır ve bu nedenle anteroposterior planda çekilerek değerlendirilen total omurga KMY' si yüksek çıkma eğilimindedir. Bizim çalışmamızla benzer yaş ortalaması ve hastalık süresine sahip AS hastalarında yapılan bir çalışmada mSASSS skoru artışına paralel omurga KMY' sinde artış olduğu gösterilmiştir (159). Yapılan diğer bir çalışmada 87 kadın, 117 erkek AS hastasında değişik bölgelerden çekilen DEXA ile osteoporoz değerlendirilmiş ve hastaların mSASSS (ortalama mSASSS 14,2±19,2) ve BASMI skorundaki artış, kalça ve lateral omurga KMY' sindeki azalma ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (160). Çalışmamızda tüm hastaların mSASSS ortalaması 24,16±9,26 (aralık 10-55) 'dı. Nispeten bu çalışmaya göre daha yüksekti. Ayrıca vertebralarında yoğun sindesmofit olan hastalarda çalışmaya dahil edildi ve tüm hasta grubunda ortalama total omurga KMY' si ortalama total kalça KMY' sinden yüksekti. Ayrıca tüm hasta grubunda ortalama total kalça KMY' si kontrol grubundan düşüktü. Sonuç olarak bizim çalışmamız ile de teyit edildiği gibi AS' de osteoporozu değerlendirmek için total femur KMY' si dahil proksimal femur KMY ölçümlerini baz almak daha uygun gözükmektedir.

Aktif grup ile inaktif grup arsında ve her iki grubun ortalama KMY değerleri ile kontrol grubu arasında fark olmayışını etkileyebilecek diğer bir faktör, her iki grupta da hastaların yarısından fazlasının NSAİİ (aktif grupta 27 hasta, inaktif grupta 16 hasta) tedavi alması olabilir. Bilindiği üzere günlük NSAİİ alımı yeni kemik oluşumunu azaltabilir (103). Hastaların ne kadar süre ile günlük NSAİİ aldığı ile ilgili bilgi edinilmemiştir.

Çalışmamızda serum sRANKL düzeyi inaktif ve tüm hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek, serum OPG düzeyi ise aktif, inaktif ve tüm hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük çıkmıştır. Ayrıca sRANKL/OPG oranı tüm hasta gruplarında kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Serum sRANKL, OPG düzeyleri ve sRANKL/OPG oranı aktif, inaktif ve tüm hasta grupları arasında benzerdi.

Aktif AS hastalarında sRANKL seviyeleri ile CRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Önceki çalışmalar AS' de OPG seviyesi açısından farklılıklar göstermiştir. Bazı çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda düşük OPG seviyeleri saptandı. Bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar H.-R. Kim ve ark. yaptığı çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmada 60 AS hastasında (yaş ortalaması 32.1±1.2 yıl) sRANKL seviyeleri ve sRANKL/OPG oranını kontrol grubundan yüksek, serum OPG seviyelerinin ise kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmış ve sRANKL/OPG oranının azalmış KMY ve aktif inflamasyon bulgularının olduğu hastalarda yükselme eğiliminde olduğu sonucuna varmışlardır (129) Frank ve ark. 240 AS hastası ile yaptıkları bir çalışmada serum OPG seviyelerini kontrol grubuna göre düşük, sRANKL/OPG oranını ise yüksek bulmuşlar ve AS hastalarında yaş ile serum OPG seviyesindeki artışın zayıf olduğunu bildirmişlerdir (161). Ancak Chen ve ark. 42 AS hastası (yaş ortalaması 33,60±12,14 yıl) ve 26 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir araştırmada serum sRANKL ve OPG düzeylerini kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuşlardır (162). AS hastalarında kemik turnover üzerine etkili biomarkır ve sitokinlerin araştırıldığı bir başka çalışmada 55 AS hastasında (median yaş 36) sRANKL düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark saptanmaz iken, OPG seviyeleri anlamlı düşük ve sRANKL/OPG oranı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş ve serum OPG seviyelerinin aktif hastalık ile pozitif korele olduğu sonucuna varmışlardır (163). Klinberg E. ark. yaptığı çalışmada (204 hasta, median yaş 49 ve 80 kontrol grubu), sRANKL seviyelerini ve sRANKL/OPG oranını kontrol grubundan düşük bulmuş ve yaş ile OPG seviyelerinde pozitif, sRANKL seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (164).

Osteoprotegerin tuzak reseptör gibi davranarak RANKL' a bağlanır, RANKL-RANK etkileşimini engeller ve osteoklastogenezisi inhibe eder. Çalışmamızda inaktif AS hastalarında sRANKL düzeyleri ile total lomber KMY, LT ve LZ değerleri arasında, aktif AS hastalarında da sRANKL/OPG oranı ile KZ arasında pozitif korelasyon olduğunu bulduk. Bu nedenle çalışma grubumuzdaki hastalarda artmış sRANKL seviyeleri ve azalmış OPG seviyeleri azalmış total femur KMY' sine katkıda bulunabilir. Ancak romatoid artritte aktif sinovitin olduğu dokularda RANKL ekspresyonu artarken, OPG ekspresyonu azalır ve RANKL/OPG oranı artar. Bunun

sonucunda yüksek RANKL seviyeleri aktif RA hastalarında kemik kaybı ve destrüksiyonuna neden olur. RA' nın aksine aynı zamanda yeni kemik oluşumu ile giden AS' de aktif sinovitli dokuda RANKL ekspresyonu artarken, OPG ekspresyonu azalmaz (165).

Ankilozan spondilit tedavisinde anti-TNF ilaçların kullanımı sırasında hastalığın prognozunu ölçme ve değerlendirme için basit ve güvenilir biyolojik markırlar çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Çalışmamızda anti-TNF grupta sRANKL düzeyleri ve sRANKL/OPG oranının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, serum OPG düzeylerinin ise kontrol grubu ile istatiksel olarak farklı olmadığını bulduk. Ayrıca anti-TNF alan ve almayan hastalar arasında serum sRANKL, OPG düzeyleri ve sRANKL/OPG oranı arasında istatiksel fark yoktu. Woo ve ark. 26 hastanın serum örneklerinde etanersept tedavisine başlamadan ve başladıktan 12 hafta sonra OPG ve sRANKL düzeyini araştırdıkları bir çalışmada değişiklik olmadığını saptamışlardır (166). Diğer bir çalışmada NSAİİ ve anti-TNF kullanan AS hastalarında serum OPG düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada serum OPG seviyeleri ilaç almayan hastalarda (14 hasta) ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (167). Bizim çalışmamız, anti-TNF-α ve NSAII' ler ile tedavi edilen hastalarda daha düşük OPG düzeyleri için bir eğilim olduğunu göstermiştir ancak bu eğilim istatiksel olarak anlamlı değildir. Ancak Taylan ve ark yaptığı çalışmada anti-TNF alan ve almayan hastalarda sRANKL düzeyleri benzer iken, OPG seviyeleri anti-TNF alan hastalarda anlamlı düşük ve sRANKL/OPG oranı anti-TNF alan hastalarda anlamlı yüksek çıkmıştır (163).

Sonuç olarak yukarda izah edilen AS' de RANKL ve OPG düzeyi ile ilgili çeşitli çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar, çalışmalara alınan hastaların yaş kohortlarına, RANKL/OPG aksı üzerine etkili tedavi türlerinin yanısıra çeşitli sitokinler ve kompleks moleküllerin etkileşimine bağlı olabilir. Çalışmamızda serum HMGB1 düzeyinin RANKL-OPG aksı üzerine etkisini araştırdık ve herhangi bir ilişki saptamadık. Teorik olarak HMGB1 ve TNF-a, hem in vivo hem de in vitro ortamda RANKL-aracılı osteoporozu artırır (7, 145). TNF-α' nın in vivo inhibisyonu ile RANKL düzeyinin azalmasına cevap olarak OPG seviyesinin de azalması beklenir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada aktif AS hastalarında serum HMGB1 düzeyinin inaktif hastalara göre yüksek olduğunu gösterdik. İnaktif, aktif, anti-TNF kullanan hastalarda serum HMGB1 düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca AS hastalarında serum HMGB1 düzeyleri ile CRP, BASDAI ve ASDAS-CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bugüne kadar AS hastalarında yapılmış az sayıda çalışmada elde edilen sonuçlar ile bizim sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, HMGB1 proteininin AS' de mevcut inflamasyon yolaklarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız AS hastalarında serum HMGB1 düzeyleri ile sRANKL-OPG yolağı, osteoporoz ve yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. İnaktif AS hastalarında serum HMGB1 düzeyi ile omurga kemik mineral yoğunluğu ve yeni kemik oluşumu arasında negatif korelasyon saptandı. Diğer hasta gruplarında ise böyle bir ilişki söz konusu değildi. AS hastalarında serum HMGB1 düzeyleri ile serum sRANKL ve OPG arasında da ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum sRANKL düzeyi inaktif ve tüm hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek, serum OPG düzeyi ise aktif, inaktif ve tüm hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük çıkmıştır. sRANKL/OPG oranı ise anti-TNF alan hastalar dahil tüm hasta gruplarında kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Serum sRANKL, OPG düzeyleri ve sRANKL/OPG oranı aktif, inaktif ve tüm hasta grupları arasında benzerdi. AS' de sRANKL ve OPG düzeyi ile ilgili çeşitli çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, AS hastalarında prognoz ve anti-TNF tedavi dahil tedavi yanıtının değerlendirilmesi için uygun moleküller olmayabilir.

KAYNAKÇA

1. Ozgocmen S, Khan MA. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(5):409-14.

2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.

3. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):221.

4. Klingberg E, Lorentzon M, Gothlin J, et al. Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes. Arthritis Res Ther. 2013;15(6):R179.

5. Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. J Exp Med. 2000;192(4):565-70.

6. Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1. Mol Med. 2003;9(1-2):37-45.

7. Zhou Z, Han JY, Xi CX, et al. HMGB1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis in a manner dependent on RAGE. J Bone Miner Res. 2008;23(7):1084-96.

8. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48-49:128-33.

9. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.

10. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop. 2011;2(12):107-15.

11. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis Rheum. 2013;65(3):543-51.

12. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 2002;61 Suppl 3:iii8-18.

13. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). Rheumatology (Oxford). 2002;41(8):942-3.

14. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. Med Hist. 1980;24(1):60-9.

15. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. Medicine (Baltimore). 1974;53(5):343-64.

16. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(4):650-7.

17. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. Tissue Antigens. 1997;49(2):116-23.

18. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis Rheum. 2005;53(6):850-5.

19. Solomon L, Beighton P, Valkenburg HA, Robin G, Soskolne CL. Rheumatic disorders in the South African Negro. Part I. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. S Afr Med J. 1975;49(32):1292-6.

20. Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(4):281-6.

21. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. Am J Med Sci. 2011;341(4):284-6.

22. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):905-10.

23. Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. Z Rheumatol. 1977;36(9-10):294-8.

24. 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(2):305-9.

25. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatol Int. 2012;32(4):895-908.

26. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. Arthritis Rheum. 2008;59(3):449-54.

27. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr., Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. Ann Rheum Dis. 2007;66(5):633-8.

28. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, et al. Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. Semin Arthritis Rheum. 2007;36(4):210-23.

29. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. Appl Clin Genet. 2014;7:105-15.

30. 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(10):1823-8.

31. Vegvari A, Szabo Z, Szanto S, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. The genetic background of ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2009;76(6):623-8.

32. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl 1:i44-50.

33. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(2):126-32.

34. van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):974-8.

35. Haroon N. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 and interleukin-23 receptor in ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(5):383-9.

36. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. Joint Bone Spine. 2006;73(4):355-62.

37. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. Joint Bone Spine. 2006;73(2):132-8.

38. May E, Dorris ML, Satumtira N, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. J Immunol. 2003;170(2):1099-105.

39. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. J Exp Med. 1994;180(6):2359-64.

40. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):601-9.

41. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, Duran-Avelar Mde J, Vibanco-Perez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. Int J Inflam. 2013;2013:501653.

42. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? Autoimmun Rev. 2011;10(8):464-8.

43. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. Am J Med. 2005;118(6):592-603.

44. Singh A, Karrar S. The role of intracellular organisms in the pathogenesis of inflammatory arthritis. 2014;2014:158793.

45. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. Clin Microbiol Rev. 2004;17(2):348-69.

46. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):687-702.

47. Cypers H, Van Praet L, Varkas G, Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(4):371-6.

48. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):571-91.

49. Poddubnyy D, Appel H, Sieper J. Investigation of involved tissue in axial spondyloarthritis--what have we learnt from immunohistochemical studies? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(5):715-9.

50. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. Mol Immunol. 2014;57(1):28-37.

51. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2014;73(4):710-5.

52. Maksymowych WP. Biomarkers in spondyloarthritis: from pathophysiology to disease assessment. Joint Bone Spine. 2012;79(1):4-6.

53. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human

beta2 -microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3210-9.

54. Wendling D, Claudepierre P. New bone formation in axial spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013;80(5):454-8.

55. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2007;56(2):489-97.

56. Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. Arthritis Rheum. 2012;64(6):1713-9.

57. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. Mol Immunol. 2014;57(1):38-43.

58. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):765-77.

59. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(5):332-6.

60. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):509-16.

61. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis Rheum. 1999;42(11):2319-24.

62. Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;4(4):287-92.

63. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. Osteoporos Int. 2011;22(5):1431-9.

64. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Bone. 2009;44(5):772-6.

65. Osta B, Benedetti G, Miossec P**.** Classical and Paradoxical Effects of TNF-alpha on Bone Homeostasis. Front Immunol. 2014;5:48.

66. Lacativa PG, Farias ML**.** Osteoporosis and inflammation. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010;54(2):123-32.

67. Barnabe C, Hanley DA**.** Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Semin Arthritis Rheum. 2009;39(2):116-22.

68. Korczowska I, Przepiera-Bedzak H, Brzosko M, Lacki JK, Trefler J, Hrycaj P**.** Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis. Adv Med Sci. 2011;56(2):264-9.

69. Weisman MH**.** Inflammatory back pain: the United States perspective. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(3):501-12.

70. Braun J, Inman R**.** Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(7):1264-8.

71. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009;68(6):784-8.

72. 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.

73. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E**.** Hip disease in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):448-54.

74. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):473-86.

75. Van den Bosch F, Cryssen BV, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies, including psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(4):354-8.

76. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(4):335-9.

77. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. Rev Bras Reumatol. 2012;52(5):742-56.

78. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. Int J Rheumatol. 2011;2011:728471.

79. Raine C, Keat A. Axial spondyloarthritis. Medicine. 2014;42(5):251-6.

80. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med. 2011;22(6):554-60.

81. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):451-71.

82. Horst-Bruinsma IEvd. Clinical aspects of Ankylosing Spondylitis. In: van Royen BJ, Dijkmans BAC, eds. Ankylosing spondylitis, diagnosis and treatment. First ed. New York: Taylor & Francis; 2006:45-61.

83. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):135-45.

84. Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthropathy. Joint Bone Spine. 2010;77(2):108-14.

85. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):18-24.

86. Calin A. Ankylosing spondylitis. Medicine. 2006;34(10):396-400.

87. Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(6 Suppl 28):S178-84.

88. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl 1:i97-103.

89. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):222.

90. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(4):346-52.

91. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2011;78(2):138-43.

92. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, Maksymowych WP. The impact of MRI on the clinical management of inflammatory arthritides. Skeletal Radiol. 2011;40(9):1153-73.

93. Ostergaard M, Poggenborg RP, Axelsen MB, Pedersen SJ. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis--how to quantify findings and measure response. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(5):637-57.

94. Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):507-19.

95. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. Clin Rheumatol. 2009;28(9):1007-19.

96. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis. 2008;67(11):1535-40.

97. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, et al. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. J Rheumatol. 1998;25(7):1352-7.

98. Khan MA. Ankylosing spondylitis--the history of medical therapies. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(6 Suppl 28):S3-5.

99. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):896-904.

100. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(4):442-52.

101. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis. 2012;15(3):229-38.

102. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. J Rheumatol. 2015;42(4):665-81.

103. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1756-65.

104. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):243-6.

105. Rumiantseva OA, Bochkova AG, Liginova E, Kiseleva NM, Pushkova OV, Bunchuk NV. Intravenous high dose glucocorticoids in patients with ankylosing spondylitis. Ter Arkh. 2006;78(12):71-5.

106. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. Br J Rheumatol. 1996;35(8):767-70.

107. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. J Rheumatol. 2006;33(4):722-31.

108. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd004524.

109. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005;64(12):1761-4.

110. Kılıç G, Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitte Medikal Tedavi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2014;7(3):35-43.

111. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):905-8.

112. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007;11(28):1-158, iii-iv.

113. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(3):290-8.

114. Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E, van der Veer E**.** Clinical studies on bone-related outcome and the effect of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(3):259-68.

115. Lee SA, Kwak MS, Kim S, Shin JS**.** The role of high mobility group box 1 in innate immunity. Yonsei Med J. 2014;55(5):1165-76.

116. Stros M**.** HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. Biochim Biophys Acta. 2010;1799(1-2):101-13.

117. Min HJ, Ko EA, Wu J, et al. Chaperone-like activity of high-mobility group box 1 protein and its role in reducing the formation of polyglutamine aggregates. J Immunol. 2013;190(4):1797-806.

118. Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. J Cell Biol. 2010;190(5):881-92.

119. Taniguchi N, Yoshida K, Ito T, et al. Stage-specific secretion of HMGB1 in cartilage regulates endochondral ossification. Mol Cell Biol. 2007;27(16):5650-63.

120. Pollanen R, Sillat T, Pajarinen J, Levon J, Kaivosoja E, Konttinen YT**.** Microbial antigens mediate HLA-B27 diseases via TLRs. J Autoimmun. 2009;32(3-4):172-7.

121. Charoonpatrapong K, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 expression and release by bone cells. J Cell Physiol. 2006;207(2):480-90.

122. Chen Y, Sun W, Li S, et al. Preliminary study of high mobility group box chromosomal protein 1(HMGB1) in ankylosing spondylitis patients. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(2):187-94.

123. Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. Biochem Biophys Res Commun. 2006;340(4):1091-7.

124. Yang J, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 is a bone-active cytokine. J Cell Physiol. 2008;214(3):730-9.

125. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1:S1.

126. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Front Immunol. 2014;5:511.

127. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 1999;397(6717):315-23.

128. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med. 2002;347(3):175-84.

129. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). Rheumatology (Oxford). 2006;45(10):1197-200.

130. Ma CY, Jiao YL, Zhang J, et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN-alpha and TNF-alpha in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2012;32(2):395-402.

131. Li ZC, Cheng GQ, Hu KZ, et al. Correlation of synovial fluid HMGB-1 levels with radiographic severity of knee osteoarthritis. Clin Invest Med. 2011;34(5):E298.

132. Dupire G, Nicaise C, Gangji V, Soyfoo MS. Increased serum levels of high-mobility group box 1 (HMGB1) in primary Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol. 2012;41(2):120-3.

133. Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. Arthritis Rheum. 2003;48(4):971-81.

134. Ahn JK, Cha HS, Bae EK, Lee J, Koh EM. Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet's disease with intestinal involvement. J Korean Med Sci. 2011;26(5):697-700.

135. de Souza AW, Felix Perazzio S, de Franca NR, et al. High mobility group box 1 serum levels are increased in Behcet's disease, but not associated with disease activity or disease manifestations. Rheumatology (Oxford). 2015.

136. Oktayoglu P, Em S, Tahtasiz M, et al. Elevated serum levels of high mobility group box protein 1 (HMGB1) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. Rheumatol Int. 2013;33(5):1327-31.

137. Kuroiwa Y, Takakusagi Y, Kusayanagi T, et al. Identification and characterization of the direct interaction between methotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein. PLoS One. 2013;8(5):e63073.

138. Urbonaviciute V, Furnrohr BG, Weber C, et al. Factors masking HMGB1 in human serum and plasma. J Leukoc Biol. 2007;81(1):67-74.

139. Pullerits R, Urbonaviciute V, Voll RE, Forsblad-D'Elia H, Carlsten H. Serum levels of HMGB1 in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: associations with proinflammatory cytokines, acute-phase reactants, and clinical disease characteristics. J Rheumatol. 2011;38(7):1523-5.

140. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 1999;26(4):980-4.

141. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. J Rheumatol. 1999;26(4):966-70.

142. Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(26):11942-7.

143. Parkkinen J, Rauvala H. Interactions of plasminogen and tissue plasminogen activator (t-PA) with amphoterin. Enhancement of t-PA-catalyzed plasminogen activation by amphoterin. J Biol Chem. 1991;266(25):16730-5.

144. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2146-58.

145. Yamoah K, Brebene A, Baliram R, et al. High-mobility group box proteins modulate tumor necrosis factor-alpha expression in osteoclastogenesis via a novel deoxyribonucleic acid sequence. Mol Endocrinol. 2008;22(5):1141-53.

146. Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1799(1-2):141-8.

147. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. Nature. 2002;418(6894):191-5.

148. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporos Int. 2011;22(2):421-33.

149. Kilic E, Ozgocmen S. Bone mass in axial spondyloarthritis: A literature review. World J Orthop. 2015;6(2):298-310.

150. Akgol G, Kamanli A, Ozgocmen S. Evidence for inflammation-induced bone loss in non-radiographic axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(3):497-501.

151. Grazio S, Kusic Z, Cvijetic S, et al. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2012;32(9):2801-8.

152. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(2):155-61.

153. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, et al. The effect of three years of TNFalpha blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. Arthritis Res Ther. 2012;14(2):R98.

154. Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, et al. Increase in bone density in patients with spondyloarthritis during anti-tumor necrosis factor therapy: 6-year followup study. J Rheumatol. 2013;40(10):1712-8.

155. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE**.** High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. Clin Rheumatol. 2012;31(11):1529-35.

156. Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima, Das S, Kumar A, Prakash S**.** Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Diagn Res. 2013;7(12):2832-5.

157. Manisali M, Ozaksoy D, Yilmaz E, et al. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of Izmir, Turkey. Eur Radiol. 2003;13(1):157-62.

158. El Maghraoui A, Achemlal L, Bezza A**.** Monitoring of dual-energy X-ray absorptiometry measurement in clinical practice. J Clin Densitom. 2006;9(3):281-6.

159. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A, Ardicoglu O**.** Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? Med Princ Pract. 2009;18(6):470-6.

160. Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R108.

161. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC**.** Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2004;31(11):2236-41.

162. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT**.** Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1155-61.

163. 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.

164. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H**.** Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. J Rheumatol. 2014;41(7):1349-56.

165. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. Rheumatology (Oxford). 2003;42(1):123-34.

166. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH**.** Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. J Rheumatol. 2007;34(8):1753-9.

167. de Andrade KR, de Castro GR, Vicente G, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. Int Immunopharmacol. 2014;21(2):481-6.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsa CÜCE' ye ait **"Ankilozan spondilitli hastalarda serum high mobility group box 1 protein (HMGB1) düzeyi ile nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL)-osteoprotegerin (OPG) yolağı, yeni kemik oluşumu, osteoporoz ve hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki"** adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27/08/2015

Başkan : Prof. Dr. Huseyin Demir (Başkan) .....

Üye : Prof. Dr. Mustafa GALIŞ (tez danışmanı) .....

Üye : Doç. Dr. Serap Tomruk Sütbeyaz (Ukp) .....