

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN
OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Aysun ŞAHİN**

**Danışman
Doç.Dr.Gülden BAŞKOL**

Yüksek Lisans Tezi

**Temmuz 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN
OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Aysun ŞAHİN**

**Danışman
Doç.Dr.Güliden BAŞKOL**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TSY-12-3673 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Aysun ŞAHİN
İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Ankilozan Spondilitli Hastalarda Osteolitik ve Antiosteolitik Etkiye Neden Olan Çeşitli Faktörlerin Değerlendirilmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

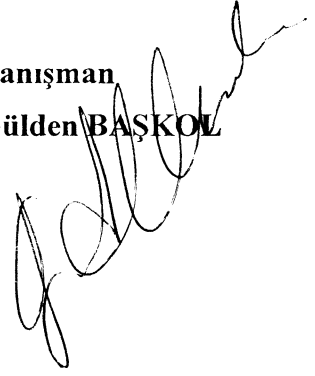
Tezi Hazırlayan

Aysun SAHİN



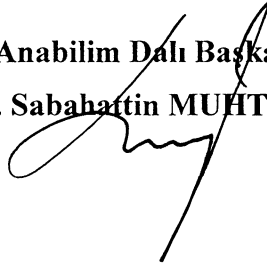
Danışman

Doç.Dr.Gülden BAŞKOL



Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU



Doç.Dr.Gülden BAŞKOL danışmanlığında **Aysun ŞAHİN** tarafından hazırlanan “Ankilozan Spondilitli Hastalarda Osteolitik ve Antiosteolitik Etkiye Neden Olan Çeşitli Faktörlerin Değerlendirilmesi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.... /... / 2012

JÜRİ

Danışman : Doç.Dr.Gülden BAŞKOL

Üye : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye : Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

İmza

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışmalarımı yönlendirmesinde, her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyerek desteğiyle gelişmeye katkıda bulunan danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülden BAŞKOL'a, sayın Prof Dr.Hüseyin DEMİR'e, tezimin numune toplama aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr.Emre ERSOY ve Dr.Hatice YARLOĞLUEŞ'e, lisans ve yüksek lisans öğrenimimin ders aşamasında derslerime ve çalışmalarına devam edebilmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan canım aileme, her zaman bana destek olan ve çalışmalarımda sabırla, sevgiyle yardımcı olan nişanlım Kazım Serkan SUNAL'a çok teşekkür ederim.

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aysun ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2012

Danışman: Doç. Dr. Gülden BAŞKOL

KISA ÖZET

Amaç; bu çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda, osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), tartarat dirençli asit fosfataz-5b (TRAP-5b) ve katepsin-K (Cat-K) aktivitelerinin değerlendirilmesidir.

Ankilozan spondilitli 30 hasta ve 19 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Ankilozan spondilitli hastalar aktif ve inaktif hasta olarak ikiye ayrıldı. OPG, RANKL, TNF- α , MMP-3, TRAP-5b ve Cat-K düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Ankilozan spondilitli hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grupta OPG, RANKL, MMP-3 ve TNF- α seviyeleri istatistiksel olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$), TRAP-5b ile Cat-K aktivitelerinde ve OPG/RANKL oranında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Aktif ve inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında aktif hasta grubunda OPG/RANKL oranı yüksek bulunurken ($p<0.05$), OPG, RANKL, MMP-3, TNF- α , TRAP-5b ve Cat-K aktiviteleri ise istatistiksel olarak farksız bulundu ($p>0.05$).

Ankilozan spondilitli hastalarda kemik yıkım belirteci olan RANKL, TNF- α ve MMP-3 aktivitelerinin yüksek bulunması ve kemik yapım belirteci olan OPG aktivitesinin yüksek bulunması bu parametrelerin ankilozan spondilit ile önemli bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, osteoprotegerin, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand, tartarat dirençli asit fosfataz-5b, tümör nekrozis faktör- α .

THE EVALUATING OF VARIOUS FACTORS LEADING TO OSTEOLYTIC AND ANTIOSTEOLYTIC EFFECT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Aysun ŞAHİN

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Biochemistry

Master of Science Thesis, July 2012

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gülden BAŞKOL

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the activities of osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRAP-5b) and cathepsin-K (Cat-K) in patients with ankylosing spondylitis.

Thirty patients with ankylosing spondylitis and 19 healthy individuals were recruited to the study. Patients with ankylosing spondylitis were divided into two groups being active and inactive patients. The levels of OPG, RANKL, TNF- α , MMP-3, TRAP-5b and Cat-K were measured with ELISA method.

The levels of OPG, RANKL, MMP-3 and TNF- α of the patients were found to be significantly higher compared with controls ($p<0.05$), while TRAP-5b and Cat-K activities and OPG/RANKL ratio were not statistically different ($p>0.05$). In comparison of the active and inactive patients, OPG/RANKL ratio was found to be high in active patients ($p<0.05$), while OPG, RANKL, MMP-3, TNF- α , TRAP-5b and Cat-K activities were similar ($p>0.05$).

High levels of RANKL, TNF- α and MMP-3 activities which are antiosteolytic indicators and OPG activities which are osteolytic indicators in patients with ankylosing spondylitis gave rise to thought that these parameters have important relationship with ankylosing spondylitis.

Key Words: Ankylosing spondylitis, osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, tartrate-resistant acid phosphatase-5b, tumor necrosis factor- α .

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLO ŞEKİL LİSTESİ	xii
 1.GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ	4
2.4. SINIFLAMA VE TANI	5
2.5. PATOLOJİ	7
2.6. LABORATUVAR BULGULARI	8
2.7. RADYOLOJİK BULGULAR	9
2.8. KLİNİK ÖZELLİKLER	10
2.8.1. Ekstraartiküler Bulgular	11
2.9. ANKİLOZAN SPONDİLİTTE DEĞERLENDİRME	12
2.10. TEDAVİ	14
2.10.1. Non Steroidal Antiinflamatuvarlar (NSAİİ)	15
2.10.2. Methotreksate (Mtx)	15
2.10.3. Sülfasalazin (SSZ)	16
2.10.4. Kortikosteroidler	16
2.10.5. TNF alfa Antagonistleri	16

	<u>Sayfa No</u>
2.11. OSTEOPROTEGERİN(OPG)	17
2.12. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (RANK)	19
2.13. TARTARAT DİRENÇLİ ASİT FOSFATAZ (TRAP).....	19
2.14. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B LİGAND (RANKL)	20
2.15. KATEPSİN-K (Cat-K)	21
2.16. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP3).....	22
2.17. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	23
3.1 GEREÇ	23
3.1.1.Hasta Grubu	23
3.1.2. Kontrol Grubu	24
3.2. YÖNTEM	24
3.2.1.Rutin Biyokimya Analizleri	24
3.2.2. Osteoprotegerin Ölçümü	24
3.2.3. TRAP-5b Ölçümü	26
3.2.4. RANKL Ölçümü.....	27
3.2.5. KATEPSİN K Ölçümü	29
3.2.6. MMP-3 Ölçümü.....	31
3.2.7. TNF- α Ölçümü	32
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	34
4.BULGULAR	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6.KAYNAKLAR	45
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

5-ASA	: 5- aminosalisilik asit
ADAM	: A disintegrin and metalloprotease domain
AICAR	: 5 aminoimidazol-4-karboksiamid ribonukleotid transformulaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AS	: Ankilozan spondilit
ASÇG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
AST	: Aspartat transaminaz
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan üre azotu
Cat-K	: Katepsin-K
CBC	:Tam Kan Sayımı
COX-2	: Siklooksijenaz
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-reaktif protein
DFI	: Dougados Fonksiyonel İndeksi
DISH	: Difüz idiopatik skeletal hiperosteozis
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DR3	: Death receptor-3
EPZ	: Lomber Antefleksiyonda El Parmak Zemin Mesafesi
ESH	: Eritrosit Sedimasyon Hızı
Gİ	: Gastrointestinal
Hb	: Hemoglobin
HDL-C	: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
HLA	:Human lökosit antijen
IFN-g	: İnterferon gamma
Ig	: İmmünoglobulin
IL-1	: İnterlökin-1
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoproteinler
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru

MEI	: Mander Entesit İndeksi
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Mtx	: Methotreksate
NSAİİ	: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
O.D.	: Optik dansite
OCIF	: Osteoklast baskılayıcı faktör
OPG	: Osteoprotegerin
PGE2	:Prostaglandin E2
PLT	: Platelet
PTH	: Paratiroid hormon
RA	: Romatoid artrit
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
SASSS	: Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)
Sİ indeks	: Sakroiliak indeks
SOAİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
SpA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sülfasalazin
TC	: Total kolesterol
TG	: Trigliserit
TGF- β	: Transforming growth factor β
Th	: T helper hücre
TIMPs	: Metalloproteazların Doku İnhibitörleri
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNFR-1	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1
TP	: Total protein
TRAF	: TNFR ilişkili faktör
TRAIL	: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand
TRAP	: Tartarat dirençli asit fosfataz
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Görsel analog ölçek
VKİ	: Vücut kütle indeksi
WBC	: Beyaz kan hücresi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. 1961 Roma Kriterleri	6
Tablo 2.2. 1966 New York Kriterleri	6
Tablo 2.3. Modifiye New York Kriterleri	7
Tablo 3.1. OPG Çalışma Prosedürü	25
Tablo 3.2. TRAP-5b Çalışma Prosedürü	27
Tablo 3.3. RANKL Çalışma Prosedürü	28
Tablo 3.4. Katepsin K Çalışma Prosedürü	30
Tablo 3.5. MMP-3 Çalışma Prosedürü	32
Tablo 3.6. TNF- α Çalışma Prosedürü	33
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun, yaş, kilo, boy, VKİ bulgularının karşılaştırılması	35
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması	36
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, Cat-K, TNF- α , OPG/RANKL değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.5. Aktif ve inaktif hasta gruplarının yaş, kilo, boy, VKİ değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Aktif ve inaktif hasta grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.7. Aktif ve inaktif hasta grubunun, biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması	38
Tablo 4.8. Aktif ve inaktif hasta grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, Cat- K, TNF- α , OPG/RANKL değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 3.1. OPG standart grafiği	26
Şekil 3.2. TRAP-5b standart grafiği	27
Şekil 3.3. RANKL standart grafiği	29
Şekil 3.4. Katepsin K standart grafiği	31
Şekil 3.5. MMP-3 standart grafiği	32
Şekil 3.6. TNF- α standart grafiği	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) başlangıçta sakroiliak eklemleri ve daha sonra kademeli olarak omurgayı etkileyen kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (1). Aksiyel inflamasyon, periferik artrit ve entezit olmak üzere üç önemli kas iskelet sistemi tutulumu ile karakterize kronik enflamatuvar artrit (2). Ankilozan spondilit %0.1-0.9 tahmini prevalansı ile enflamatuvar artrit en yaygın nedenlerinden biridir (3).

Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL), tümör nekrozis faktör (TNF) ligand ailesinin bir üyesidir ve ağırlıklı olarak TNF ve interleukin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler ile uyarılmasını takiben osteoblastlar ve aktive T hücreleri tarafından salgılanır. RANKL, öncül osteoklastların yüzeyinde bulunan reseptörü RANK ile etkileşime girer (4). RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır (5). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK), TNF reseptör ailesinden homotrimerik transmembran bir proteindir (6). Preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler, öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (5). Serum RANKL seviyesinin ankilozan spondilitli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı bildirilmiştir (7, 8).

Osteoprotegerin (OPG), TNF süper ailesinin bir üyesi, RANKL ve RANK arasındaki etkileşimi engelleme yeteneğine sahip çözünür bir reseptördür (4). 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 oluşturmaz (5). Yapılan literatür taraması sonucunda, karşılaşılan bir çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda serum OPG düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek çıktığı bildirilmiştir (7). Fakat karşılaşılan bir diğer çalışmada ise ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ankilozan spondilitli hastalarda OPG düzeyinin düşük çıktığı bildirilmiştir (9).

Katepsin K (Cat-K), osteoklast fonksiyonunda ve kemik matriks bileşenlerinin bozulmasında önemli rol oynayan bir sistein proteazdır. Katepsin K, tip 1 kollojen, tip 2 kollojen ve osteonektin gibi proteinleri parçalar (10). Yapılan bir çalışmada, Serum katepsin K seviyesinin ankilozan spondilitli hastalarda yüksek çıktığı belirlenmiş, fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (11).

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan bir sitokindir (12). TNF- α osteoklast farklılaşmasına ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (13). Ankilozan spondilitli hastalarda serum TNF- α seviyesinin sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında yüksek çıktığı belirtilmiştir (14, 15).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağlı endopeptidazlardır, normal biyolojik fonksiyon için gereklidirler ve bir çok patolojik duruma katılırlar. Ankilozan spondilitli hastalarda MMP-3 seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı bildirilmiştir (2,11,16).

Asit fosfatazlar grubuna ait tartarat dirençli asit fosfataz-5b (TRAP-5b), akciğer alveolar makrofajlar ve kemik resorpsiyonunda osteoklastlar tarafından oluşturulan demir içeren enzimdir (17). Ankilozan spondilitli hastalarda TRAP-5b ölçümü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yapılan literatür taraması sonucunda ankilozan spondilitli hasta grubunda; OPG, RANKL, Cat-K, TRAP-5b, TNF- α ve MMP-3 düzeylerini birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma ile ankilozan spondilitli hastalarda OPG, RANKL, Cat-K, TRAP-5b, TNF- α ve MMP-3 düzeylerini araştırarak, bu hasta grubunda osteolitik ve antiosteolitik etkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS) başlangıçta sakroiliak eklemleri ve daha sonra kademeli olarak omurgayı etkileyen kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (1). Aksiyel inflamasyon, periferik artrit ve entezit olmak üzere üç önemli kas iskelet sistemi tutulumu ile karakterize bir kronik inflamatuvar hastalıktır (2).

AS klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile seronegatif spondilartropatiler grubunda yer alır (18). Spondiloartropatiler (SpA), romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur (19).

Ankilozan spondilit ağırlıklı olarak genç erişkin erkeklerde görülür ve human lökosit antijen HLA-B27 ile güçlü bir ilişkisi vardır (7). Bu hastalıkta erken dönemde kemiklerde erozyon daha sonra ligamentlerde kemikleşme görülür (11).

AS için uzun yıllar farklı isimler kullanılmıştır. Bunlar Marie-Strümpel hastalığı, Von Bechterev hastalığı, pelvospondilitis ossifikans ve romatoid spondilittir (18).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Ankilozan spondilit %0.1-0.9 tahmini prevalansı ile inflamatuvar artritin en yaygın nedenlerinden biridir (3). HLA-B27, AS ile ilişkili başlıca gendir (20). AS hastalarının %90'ında HLA-B27 pozitifdir. Normal bireylerde HLA-B27 frekansı % 8-14, AS'li hastalarda % 90'dan fazladır (18). Çin' deki AS hastalarının genel prevalansı %0.2-0.54' tür (21). AS prevalansı beyaz Amerikalılarda % 0.2, Kuzey Avrupa'da %1.4 olarak bildirilmiştir (18). Kronik bel ağrısı olanlarda AS prevalansı %4.6' dır (22). Ankilozan spondilit ağırlıklı olarak genç erişkin erkeklerde görülür (7). Erkek hastalar yaklaşık 2/ 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir (23). Erkeklerde kadınlara oranla daha şiddetli seyrettiği düşünülmektedir (24). Klinik tablo kadın ve erkekte biraz daha farklı seyretmektedir. Kadınlarda periferik eklem tutulumu sık, spinal ankiroz daha nadir görülür (25).

2.3. ETİYOLOJİ

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogeneizde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir (19). B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının % 90-95'inde pozitifdir (26). Birinci derece akrabasında AS olan HLA-B27 (+) bireylerde hastalığın gelişme riski, akrabalarında AS olmayan HLA-B27 (+) kişilere göre 6 ile 16 kat kadar artmaktadır (27). Hastalığın monozygotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (28). Monozygotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, B27(+) dizigotik ikizlerde %27'ye düşmesi, genel populasyonda B27(+)'lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS'li olguların B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması, AS'de HLA-dışı genlerinde önemli katkısı olduğu fikrini desteklemektedir (19).

HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, b2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve Ag sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır (29). HLA-B27, B2705'den türeyen HLA-B*2701'den B*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı aleldir (30). AS'nin özellikle HLA-B27-05, HLA-B27-02 ve HLA-B27-04 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31).

HLA-B27 katkısı olan bir faktör olmasına rağmen, artriti nasıl başlattığı tartışmalıdır. Birden fazla genetik faktör olduğu açıktır ve HLA-B27 dışında pek çok kritik faktör olmalıdır (32).

HLA-B27 AS ile ilişkili birincil genidir; sağlıklı Çinlilerin %5'i ile Çinli hastalar karşılaştırıldığında %90'dan fazlasında mevcut olan major histokompatibilite (MHC) klas I molekülüne ait genidir (21).

SpA patogenezinde bakteriyel infeksiyonların rolü olabileceği yönünde önemli ipuçları bulunmaktadır. Reaktif artrite yol açtığı düşünülen enterit patojenleri sıklıkla *Yersinia* (*Yersinia Enterocolitica* ve daha az sıklıkla *Yersinia Pseudotuberculosis*), *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter*; ürogenital infeksiyonlar için ise *Chlamydia Trachomatis* ve *Chlamydia Pneumonia*'dır. Anti klebsiella antikorlarının AS vakalarında gösterilmesi, bu patojenin özellikle periferik artritle seyreden AS patogenezi ile ilişkili olduğu tezini desteklemiştir (31).

AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propria'sında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (33), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve interferon gamma (IFN- γ) üretimini bozmasından kaynaklandığı, bağırsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (19).

2.4. SINIFLAMA VE TANI

Spondiloartropatiler ile ilgili olarak bugüne dek çok sayıda sınıflama ölçütü ileri sürülmüştür. Günümüzde en sık kullanılanlar Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu-ASÇG (European Spondyloarthropathy Study Group: ESSG) ve 1984'te yayınlanan Modifiye New York Sınıflama Ölçütleridir (19). 1961'de Roma AS kriterleri (Tablo 2.1), 1966'da New York kriterleri yayınlanmış ve uzun süre kullanılmıştır (Tablo 2.2). Günümüzde halen 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri (Tablo 2.3) kullanılmaktadır (18). AS, ilişkili başka bir hastalık yoksa "birincil" veya "idiyopatik", kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı veya psöriyazis ile ilişkili ise ikincildir. AS için daha önceki sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünün yetersiz olması New York Ölçütleri'nde bazı değişikliklerin yapılmasına yol açmıştır (34).

Tablo 2.1. 1961 Roma Kriterleri

Klinik kriter

1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber bölgede hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis öyküsü veya belirtisi

Radyolojik kriter

6. Bilateral sakroiliite ait radyolojik bulgular

Kesin Ankilozan Spondilit:

1. Evre 3-4 sakroiliit + en az 1 klinik kriter
 2. En az 4 klinik kriter
-

Tablo 2.2. 1966 New York Kriterleri

-
1. Lomber hareketin üç planda ela kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon)
 2. Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı
 3. Göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)

Radyolojik evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliit-2, Orta derecede sakroiliit-3, Ankiloz-4.

Kesin Ankilozan Spondilit

1. Evre 3-4 bilateral sakroiliit+ en az 1 klinik kriter
2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliit + 1. Klinik kriter veya 2., 3. Klinik kriter.

Olası Ankilozan Spondilit

Evre 3-4 bilateral sakroiliit- klinik kriter yok

Tablo 2.3. Modifiye New York kriterleri

-
1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
 2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
 3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
 4. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit
 5. Bilateral Evre 3-4 sakroiliit
-

Kesin AS: 4 veya 5. Madde +1 klinik kriter (18).

2.5. PATOLOJİ

AS histopatolojik olarak sakroiliak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir (19). AS patofizyolojisinde genetik ve moleküler mekanizmalar ile hastalıkla ilişkili tetikleyici faktörler ön plandadır (35).

Tipik olarak AS, agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (26). Kıkırdak yapılar (proteoglikan ve kollojen tip 2) AS'de otoimmün cevabın olası hedefleri arasında araştırılmıştır. Kollajen tip 2 ile indüklenmiş artrit modeli romatoid artrit (RA) ile benzerlik gösterse de, proteoglikan ile immünize edilmiş hayvanlar AS'nin tipik özelliklerini göstermişlerdir (36).

Spondiloartropatili olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir (26). Spondiloartropatilerde, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanırken, Major histokompatibilite kompleksi (MHC)'nin içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak bunlar daha az önemlidir. MHC'de yerleşmiş TNF- α geni de diğer bir aday genidir (37).

B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritojenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu

konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle otoimmünitedir. İlave olarak, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin B27'den kaynaklanan bölümünün artritojenik olması olasıdır (38).

İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşıl原因 olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücresele bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondiloartrit modelleri elde edilmiştir (39). AS için transforming growth factor β (TGF- β) ve IL-6 polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir (40,41).

Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir. Hem AS'li olgular, hem de B27(+) sağlıklı yakınlarında TNF- α + T hücre sayıları B27(-) kontrollere göre azalmıştır (19).

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

En karakteristik laboratuvar bulgusu eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve akut faz reaktanlarında yükselmedir. Hastalık aktivitesi için C-reaktif protein (CRP) daha iyi bir göstergedir (18). Artmış ESH veya CRP hastaların %75'inde bildirilmiştir. Ancak klinik hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir (42).

Serum İmmunoglobulin (IgA) düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile ilişkilidir (25,43). Yapılan bir çalışmada aktif ve inaktif AS'li hastalarda IgA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (44). Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (45,25). Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir (18). Diğer akut faz cevapları, ferritinin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumindir (46). Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA-B27 sağlıklı insanlarda da pozitiflik gösterebilir (47). HLA-B27 %90 pozitifdir ve akut üveiti olanlarda bu oran %100'e çıkar (18). Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olduğunda bu oran artabilir (48,49). HLA-B27 pozitif olan hastalarda da HLA dışı genetik ve çevresel faktörlerin AS gelişiminde katkısı vardır (47).

2.7. RADYOLOJİK BULGULAR

Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur ve genellikle bilateraldir (50). İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (Evre 1-2). Alt 1/3'de belirgindir. İliak kenarda kıkırdak daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklemin her iki kenarında olur (Evre 3). Daha sonra kemik füzyon oluşur (Evre4) (18).

Direkt grafilere sakroiliit dışında bulgular da beklenir. Omurganın ön-arka ve yan grafilere vertebralarda kareleşmeyi, sindesmofitleri ve ankilozu göstermede faydalıdır (51).

İnflamatuvar ve destrüktif spinal tutulumun erken bulgusu anterior ve posterior spondilitten kaynaklanan vertebra kareleşmesidir (52). Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır (18). Geç dönem bulguları ise proliferatif değişiklikler olan sindesmofitler, faset eklemlerde ankiloz, anterior longitudinal ligamentte kalsifikasyon ve anterior atlantoaksiyal subluksasyondur (52). Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü olur. AS'de simetrik ve bilateraldir (45,53). Direkt grafilere görülebilecek diğer bulgular ise spondilodiskit ve fraktürler ile osteoporozdur (52).

Ankilozan spondilitin tanı ve izleminde, direkt grafilere ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemleridir (54,55). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans şüpheli olgularda endikedir. Bilgisayarlı tomografi duyarlı ve spesifiktir (45,56,57). Sakroiliak eklemlerin kronik değişikliklerinin BT ile değerlendirilmesi MRG ve düz grafilere daha iyi olmasına rağmen yüksek gonadal radyasyon oranı nedeniyle rutin kullanımı önerilmez. Daha da önemlisi akut inflamatuvar değişiklikleri tespit etmede yetersizdir (58). MRG görüntüleme ile aktif inflamatuvar değişiklikler de saptanabilmekte ve hastaların iyonize ışınlarla maruz kalmamaları sağlanmaktadır (54,55). Manyetik rezonans artiküler kıkırdakta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (45,57).

Erdem ve ark. (59) yaptığı bir çalışmanın sonucunda da MRG'nın sakroiliit tanısında, sakroiliak eklem anatomisini ve sakroiliit lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterebilen ve radyasyon maruziyeti olmayan noninvaziv yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Kantitatif sintigrafi duyarlılığı yüksek ancak spesifik değildir, bu nedenle klinik değeri düşüktür (25,45). Ultrasonografi (USG), MRG'ye göre daha ucuz olmasına rağmen operatör ve ekipmana bağımlıdır (58).

2.8. KLİNİK ÖZELLİKLER

Ankilozan spondilitin temel klinik özellikleri; sakroiliak eklem ve aksiyel iskelette inflamasyon nedeniyle oluşan bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveitir. Sindesmotiler ve ankiloz hastalığın en karakteristik özelliklerindendir. Karakteristik semptomlar arasında bel ağrısı, gluteal ağrı, spinal mobilitede kısıtlılık, kalça ağrısı, omuz ağrısı, periferik artrit ve entezit bulunur. Spinal hastalığın ciddi komplikasyonları sonucu oluşan kord ve spinal sinir kompresyonu nedeniyle nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (60).

İlk semptom sıklıkla kronik bel ağrısı ve tutukluktur, hastaların %75'i bel ağrısı ile başvurur (61,62).

İnflamatuvar omurga ağrısı; başlangıcının 40 yaşın altında olması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile düzelmesi gibi özellikler taşır (63). Sabah tutukluğu 3 saate kadar uzayabilir. Sıcak bir duş, egzersiz ve fizik aktivite ile azalır (25,53,64). Hastalığın erken evrelerinde ağrı şiddetli olabilir. Ağrı sakroiliak eklemlerde lokalizedir. Ancak ara sıra iliak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yansıyabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir, alt lomber bölgede tutukluk ve ağrı olur (63).

Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu göğüs ağrısına neden olur ve atipik anjina ile karışabilir (64). HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroiliite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşur (65).

Entezis bir ligament, tendon veya artiküler kapsülün kemiğe insersiyon bölgesidir (53,66). Yaygın olarak görülen duyarlı yerler; manubriosternal eklemler, kostokondral

eklemler, humerusun büyük tüberositası, medial ve lateral epikondil, iliak krest, spina iliaca anterior superior, femurun büyük trokanteri ile medial ve lateral kondilleri, aşil tendonunun insersiyonu, kalkaneusun plantar fasiası, vertebraların spinöz çıkıntıları, tüberositas ishium ve iliak kanadın posterior superiorudur (67). Bu bölgelerdeki ağrının nonsteroidal antiinflatuarlara (NSAİİ) cevap vermesi entezit ile fibromyalji arasında ayırma yardımcı olur. Fibromyaljide NSAİİ'lere cevap alınamaz (68).

Ankilozan spondilite en sık tutulan omurga dışı eklemler (kalça ve omuzlar gibi) kuşak ve "kök" eklemlerdir (69). Juvenil başlangıçta olanlarda kalça tutulumu daha sıktır ve dizabiliteye neden olur. Limitasyon, atrofi ve kontraktür gelişebilir. Kalça replasmanı gerektiren hastalıklar genellikle juvenil başlangıçlıdır (64). Diz eklemi aralıklı gelişen efüzyon şeklinde AS'de etkilenir. AS'de temporomandibuler eklem tutulumu görülebilir ve daha ciddi hastalığı gösteren değişkenlerle ilişkilidir (70).

2.8.1. Ekstraartiküler Bulgular

Genel: Yorgunluk, kilo kaybı ve ateş genellikle ilk belirtilerdir. Hastaların %50-65'inde yorgunluk ana yakınmadır (18).

Göz: Üveit %25-40 ile AS'nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyondur (71). Akut anterior üveit veya iritis hastaların %25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon suprese edilmezse anterior kamarada birikim olur, pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur. Akut anterior üveit HLA-B27 ile ilişkilidir (25,45,61).

Nörolojik: Ankilozan spondilite görülebilen nörolojik komplikasyonlar kırık, instabilite, bası ve inflamasyona bağlı olabilir (72). Servikal omurga kırık ve dislokasyonu özellikle atlantoaksiyal eklemden olabilir (25,45,61). Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar (73). Kauda ekuina sendromu genellikle yavaş gelişir, lumbal ve sakral duyu kaybı olur, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı, üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı vardır. Tanıda manyetik rezonans değerlidir (25,45,61).

Gastrointestinal sistem: Proksimal kolon ve terminal ileumda makro ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada ilekolonoskopi ile gösterilmiştir (18).

Kardiyovasküler sistem: Aort yetmezliği, asendan aortada aortit, atrioventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir (25,61,64,74). Birçok çalışma SpA’lerdeki kronik, sistemik inflamatuvar durumların kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir (75). Uzun süreli AS olanlarda ve periferel eklem tutulumu olanlarda kardiyovasküler sistem tutulumu daha sıktır (76).

Solunum sistemi: Tüberküloz kaynaklı olmayan apikal fibrozis ve aspergillus süperenfeksiyonları görülebilir (77). Uzun süreli hastalığı olanlarda %1.3-15 arasında değişen oranda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Spontan pnömotoraks nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörüdür (78). AS’de göğüs ekspansiyonu azalır, ancak diafragmatik fonksiyonlar nedeniyle total akciğer ve vital kapasite bozulmaz. Yıllar sonra kavitasyon olabilir (25,45).

Renal hastalık: AS’de analjezik nefropatisinden başka iki farklı renal hastalık görülür: Bunlar Immünoglobulin A (IgA) nefropatisi ve amiloidozdur (79). Hastaların %1-3’ünde sekonder amiloidoz oluşur. Proteinüri ile belirti verir. Proteinüri aynı zamanda IgA nefropati belirtisi olabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı olarak renal disfonksiyon gelişebilir (18).

AYIRICI TANI

Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artriti gibi seronegatif spondilartropatiler spondilartropatiler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz ve brusella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri ekarte edilmelidir (18). Bazı hastalar artropatinin başlangıcından yıllar sonra bile inflamatuvar bağırsak hastalığının klinik özelliklerini göstermez (80).

Difüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH) daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir (18).

2.9. ANKİLOZAN SPONDİLİTTE DEĞERLENDİRME

AS’de tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan Ankilozan spondilit Çalışma Grubu (ASAS) AS’de tedavinin semptomatik sonuçlarını değerlendirmek için 5 temel

parametre (fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık/enflamasyon ve hastanın global değerlendirmesi) ve bunların her birini ölçmek için indeksler belirlemiştir (81).

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde açı ölçer, spondilometre, inklinometre, artrospinometre vb. gereçlerden yararlanılabilir. Ancak bu gereçlerin uygulama ve standardizasyon güçlüğü nedeniyle klinikte en sık başvuru alan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, parmak ucu-fibula başı uzaklığı, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir (19).

Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (82).

Fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) seçilmiştir (81). Değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (22). Bath fonksiyonel indeks daha kısadır, hafif dizabiliteyi tanımlamada daha duyarlı olduğu ve fizik tedavi uygulanan hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede yeterli olduğu bildirilmiştir (83).

Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (84). Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular (85,86). Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür (76).

Mander tarafından 1987'de tanımlanan 66 entezisin basmakla duyarlılığının değerlendirildiği uzun ve zahmetli Mander Entesit İndeksi (MEI) yerine daha az sayıda entezisin değerlendirildiği geçerli ve güvenilir bir entezis indeksi tanımlanmıştır. Maastricht AS Entesit Skoru (MASSES) adı verilen bu ölçek ile 1 ve 7. kostokondral

eklem, posterior ve anterior iliak spinalar, iliak krista, a ıl yapışma yeri çift taraflı olarak, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir (19).

Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından kar ıla tırıldı ı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır (87,88). SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkt   n ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, MASSS hem lomberde, hem de servikalde C2-T1 arasında sadece  nde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnflamasyon bulguları olan ESH ve CRP tanı da ve izlemde değerli olabilir ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır (19).

2.10. TEDAVİ

AS'nin tedavisi primer olarak hastalığın klinik özelliklerine yönelik olmalıdır: Bu  zellikler;

1. Enflamatuvar bel ağrısı,
2. Tutukluk,
3. Periferik artrit,
4. Entesopatidir.

Tedavide kullanılacak ilacın  u etkilere sahip olması istenmektedir:

1. Hastalığın progresyonunu azaltmak/geriletmek,
2. Fonksiyonel kapasiteyi korumak/düzeltmek,
3. Yaşam kalitesini arttırmak (89).

2.10.1. Non Steroidal Antiinflamatuvarlar (NSAİİ)

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİ) AS tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır (90). İndometazin en azından hastaların bir kısmında en etkin NSAİİ'dir. Diğer bir sık kullanılan NSAİİ'de naproksendir (91). Siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri de içeren NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır (92). AS'li hastalarda yapılan 6 haftalık randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada selekoksib (200mg/g), ketoprofen (200mg/g) ve plaseboyla kıyaslanmıştır.

Primer sonlanma parametreleri olan ağrı (VAS) ve fonksiyonel bozuklukta (BASFI) selekoksib ve ketoprofen ile belirgin azalma görülürken plaseboda bu etki görülmemiştir (93). Düzenli SOAİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemlerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar varsa da klinikte gastrointestinal (Gİ) yan etkileri önlemek için bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilir (94).

2.10.2. Methotreksate (Mtx)

Mtx'in AS hastalarında yararlı olduğuna ait birçok veri mevcuttur (95). Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur (96). Metotreksate folik asitin yapısal benzeridir. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, inaktifleştirerek antimetabolit etki gösterir. Timidilat, inosinik asit ve diğer purin metabolitlerinin sentezi durur. Glisinin serine, homosisteinin metionine dönüşümünü önleyerek protein sentezini de inhibe eder. Metotreksate monoglutamattan poliglutamata metabolize olur. Mtx poliglutamata diğer folata bağlı enzimleri (timidilat sentetaz, 5 aminoimidazol-4-karboksiamid ribonukleotid transformulaz- AICAR) inhibe eder. Enzim inhibisyonuna bağlı antifolat etkisi tedavi edici etkisinden sorumludur. AICAR inhibisyonu sonucu adenosin salınımı uyarılır. Adenosin nötrofil fonksiyonlarının potent inhibitörüdür ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Adenosin pek çok proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-8, TNF α) yapımını da azaltır (97). Bu ilaçla ilgili AS'li hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma oral Mtx'in (7.5/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olmuş, fakat periferik artritte biraz gelişme kaydedilmiştir (98).

2.10.3. Sülfasalazin (SSZ)

Sülfasalazin inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlardır (DMARD). İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile AS ilişkisinden dolayı AS tedavisinde SSZ kullanımıyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Sülfasalazin, 5- aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridinin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın bağırsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. Sülfasalazinde antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ye bağlı olduğu düşünülmektedir. Sülfasalazin tedavisi ile AS'de gece ağrısı ve sabah tutukluğu gibi klinik şikayetlerin yanı sıra Lomber Antefleksiyonda El Parmak Zemin Mesafesi (EPZ), lomber Schober ve göğüs ekspansiyonu gibi objektif bulgularda da olumlu etkiler kaydedilmiştir.

AS'li hastalarda SSZ tedavisinin klinik üzerindeki olumlu etkileri, ESH ve Sakroiliak indeks'te (Sİ) düşmeye neden olması ilacın sakroiliak eklem ankilozu gibi geç komplikasyonları önleyebileceğini ve uzun süreli bir remisyon sağladığını göstermektedir (90).

2.10.4. Kortikosteroidler

Kortikosteroid tedavisi semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir (99). Lokalize sendromları gidermede daha etkilidir. Bu amaçla primer olarak monoartiküler ya da oligoartiküler tutulumlu hastalarda eklem içine uygulanmaktadır. Oküler lezyonlarda (konjunktivit veya uveit) topikal, entesit de ise intralezyonel uygulanabilmektedir (31). Sistemik medikasyona cevap alınamayan ve şiddetli sakroiliak ağrısı olan hastalarda sakroiliak ekleme uzun etkili lokal glukokortikoid enjeksiyonları yararlı olabilirken bazı hastalarda etkili bulunmamıştır (100).

2.10.5. TNF alfa Antagonistleri

RA'lı hastalarda TNF α 'nın rolü son yıllarda araştırılmış, TNF α 'yı bloke eden ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmış ve TNF α 'nın eklem hasarını ve hastalık progresyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. AS ile RA'nın etiyopatogenezi farklı olmakla birlikte, AS'de de TNF α 'nın enflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (99). Bir

çalışmada AS'li hastaların Sİ biopsilerinde yüksek miktarda TNF α messenger RNA ve protein bulunmuştur (101). Etanercept, infliksimab, adalimumab gibi TNF alfa inhibitörleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. AS hastalarının yaklaşık %80'i anti TNF alfa tedaviye cevap verir ve yaklaşık yarısı en az %50 düzelme gösterir (102). Anti TNF tedavi üveitin sıklık ve tekrarını da azaltmaktadır. Bir anti TNF ajana cevapsız olan veya tolere edemeyen hastalar diğer bir anti TNF ajana cevap verebilir (103).

Infliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan bir anti- TNF monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır. Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'nin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur (104).

2.11. OSTEOPROTEGERİN (OPG)

OPG, iki grup tarafından belirgin farklılıkla bağımsız olarak keşfedilmiştir. US'deki Inc. Grup The Amgen sıçanların intestinal karakterize cDNAs bir proje parçası üzerine bir molekül keşfettiler. Japonyadaki Snow Brand Milk Grup insan embriyonik fibroblastlarından osteoklast baskılayıcı faktörü (OCIF) saflaştırdıklarını bildirmişlerdir (105). Kısa bir süre sonra cDNA sıralaması yapıldığında OCIF'in OPG ile aynı olduğu görülmüştür (106). Başlangıçta 401 amino asitlik peptit olarak sentezlenen, 21 amino asitlik propeptit kısmın ayrılması ile sonuçta 380 amino asitlik olgun bir protein olduğu bulunmuştur. Diğer tüm TNF reseptör süper aile üyelerinin aksine, OPG transmembran ve sitoplazmik alanlardan yoksun ve çözünebilir bir protein olarak salgılanır. N-terminal bölgede TNF reseptör 2 ve CD40 ile yakından ilişkili ve 4 sistein bakımından zengin alan bulunmuştur. C-terminal bölgede iki ölüm alanı homolog bölgeleri (D5 ve D6), bunun yanı sıra bir heparin bağlanma bölgesi içeren alan (D7) ve homodimerizasyon için gerekli bir sistein artığı bulunmuştur (105). Bu tip ölüm bölgeleri TNFR-1, DR3, CD95/Fas ve TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) gibi apoptozis mediyatörlerinin sitoplazmik bölgesinde bulunur. OPG'nin heparin bağlayan bölgesi, RANKL bağlayan bölgesinden uzaktadır ve RANKL bağlanması veya kemik yıkımını inhibe edici etkisi ile ilişkili değildir (5).

OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklastojenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. OPG'nin 4. 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TRAIL'e bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği belirtilmiştir. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır (5).

OPG, osteoblastlara ilave olarak, kalp, böbrek, karaciğer ve dalak dahil bir çok hücre tipi tarafından salgılanır (6). OPG, RANKL ve RANK arasındaki etkileşimi engelleme yeteneğine sahip çözünebilir tuzak reseptördür ve TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir (4).

Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 β -östradiol bunlardan birkaçıdır. Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E2 (PGE2) ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe ederler . OPG'nin sentezi aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir (5). IL-1, TNF- α ve TGF- β OPG salgılanmasını artırırken; PTH, PGE2 ve 1,25 D3 gibi kemik yıkımının çeşitli uyarıcıları OPG salgılanmasını azaltırlar (107). Wnt/B-katenin yolu osteoblast soyu için mezenşimal hücrelerin bağlantısı ve osteoblastik kemik oluşumunu düzenler (6).

OPG mRNA'sı akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, mide, bağırsak, beyin ve omurilik, tiroid bezi ve kemik gibi birçok dokuda bulunmuştur (105).

OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir (5).

OPG, RANK ile etkileşimi önlemesi için RANKL'a yüksek affinite ile bağlanarak tuzak reseptör olarak davranır (107). Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturmaz (5).

2.12. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (RANK)

RANK, TNF reseptör süper ailesinin üyesi, homotrimerik transmembran bir proteindir (6). Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür (5).

RANK, insan kemik iliği kaynaklı myeloid dendritik hücrenin cDNA sıralamasından Anderson ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. RANK gen dizini, tip 1 transmembran glikoprotein olduğunu ve ayrıca gen haritası 18q22.1 kromozom üzerinde lokalize yeni keşfedilen protein olduğunu gösterdi ve aynı zamanda TNFR'nin üyesi olduğunu göstermiştir. RANK, osteoklast öncülleri (dolaşımdaki monositler) olgun osteoklastlar, dendritik hücreler, meme bezi epitelyum hücreleri, meme kanser hücreleri ve prostat kanser hücreleri gibi bir çok çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunmuştur (107).

RANK; 28 amino asitlik sinyal peptit, 184 amino asitlik bir N-terminal ekstrasellüler alan, 21 amino asitlik kısa bir transmembran alan ve 383 amino asitlik geniş bir C-terminal alan ile 616 amino asitlik bir peptittir (105).

RANKL'in RANK'a bağlanması ile en az yedi hücre içi sinyal yolağı uyarılır. Bunlardan dördü (NF- κ B inhibitörü/NF- κ B, c-jun aminoterminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinörin/uyarılmış T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) c1) doğrudan osteoklastojeneze aracılık eder. Diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve canlılığını sürdürmesine (src ve hücre dışı sinyal-düzenleyici kinaz) aracılık eder. Preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür (5). RANKL, RANK'a bağlandıktan sonra oluşacak sinyallerden ilki TNFR ilişkili faktör (TRAF)'lerin RANK'ın sitoplazmik kısmındaki kendine özgü bölüme bağlanmasıdır (108,109). TRAF2, TRAF5 ve TRAF6 hepsi RANK'a bağlanmasına rağmen bunlardan sadece TRAF6'nın osteoklastlar için önemli olduğu anlaşılmıştır (5).

Tümör hücre proliferasyonundaki RANK'ın potansiyel rolü araştırılmaktadır ve kanıtlandığı takdirde anti tümör terapi için gelecekte bir hedef olabilir (6).

2.13. TARTARAT DİRENÇLİ ASİT FOSFATAZ (TRAP)

Tartarat dirençli asit fosfataz kemik yıkımının değerlendirilmesinde kinik değeri olan osteoklastik aktivitenin belirteci olarak savunulur (110).

Kemik rezorpsiyonunda osteoklastlar ve aktif makrofajlar tarafından yüksek miktarda tip 5 tartarat dirençli asit fosfataz salgılır. Osteoklastlardan dolaşıma salınan TRAP ve serum TRAP kemik rezorpsiyonunda faydalı bir belirteç sayılır. Serumda TRAP'ın TRAP-5a ve TRAP-5b olarak adlandırılan iki formu vardır (111).

Serum TRAP-5b, 16 ve 23 kDa altünitelerden oluşan disülfid bağlı polipeptit ile proteolitik olarak işlenmiş şeklidir. Bu iki izoform arasındaki önemli fark, 5a'da siyalik asit varlığı 5b'de ise siyalik asitin olmamasıdır (112).

Özel antikorlarla ölçüm ile veya flor kullanımı ile serum TRAP belirlenebilir (111). Son zamanlarda TRAP-5b osteoklastların bir belirteci olarak kabul edilmiştir. Saflaştırılmış insan osteoklastlarındaki TRAP tip 5b'dir (112).

TRAP kemik rezorpsiyonunda osteoklastlar, inflamatuvar makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından yüksek miktarda salınan bir enzimdir. TRAP-5a makrofajlar ve dendritik hücrelerden, TRAP-5b osteoklastlardan türetilir. Son veriler TRAP-5b'nin kemik rezorpsiyonu ve osteoklastların belirteci olduğunu ve serum TRAP-5a'nın inflamatuvar şartların bir belirteci olarak faydalı olduğunu göstermiştir (113).

TRAP kemik, eritrosit, trombosit, dalak ve prostat da bulunan asit fosfataz izoenzim ailesine aittir (114).

TRAP-5a'nın N-bağlı oligosakkaritlerinde siyalik asit bulunur ve tam bir polipeptittir. TRAP-5a, 100-200 U/mg spesifik aktiviteye sahiptir ve optimum pH'ı 5.2'dir. TRAP-5b ise 1,000 ile 2,000 U/mg daha yüksek bir spesifik aktivitesine ve 5.8'den daha yüksek bir optimum pH'a sahiptir. TRAP-5a denatüre olmamış polikrilamid jel elektroforezde 5b'den daha yavaş göç eder (115).

Çeşitli avantajları arasında, serum TRAP-5b aktivitesi düşük diürenal varyasyona sahiptir ve onun seviyesi beslenmeden etkilenmez ve böbrek veya karaciğer yetmezliğinde dolaşımda birikme yapmaz, serum örnekleri günün herhangi bir zamanında toplanmış olabilir (116).

2.14. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B LİGAND (RANKL)

RANKL, osteoklastların hücre membranındaki RANK'ı bağlayan kemik erimesinin güçlü bir uyarıcısıdır (8). RANKL, osteoblastlar ve olgunlaşmamış öncülleri, T

lenfositler, B lenfositler ve megakaryositler de dahil olmak üzere çeşitli kemik hücreleri tarafından salgılanan tümör nekrozis faktör (TNF) ile ilişkili bir sitokindir (107). İnsan RANKL, yaklaşık % 30'u TNF ile ilişkili apoptoz teşvik edici ligand ve CD40 için ve yaklaşık %20'si FAS ligand ile homolog olan 317 amino asitlik bir peptittir. 40- 45 kDa'luk membrana bağlı hücresel form ve 31 kDa'luk çözünür form da olmak üzere 2 formda var olduğu gösterilmiştir. RANKL mRNA'sı kemik ve kemik iliğinde yanı sıra lenf dokularından (lenf bezi, timus, dalak, fetal karaciğer) yüksek seviyelerde ifade edilir. Kemikteki önemli rolü, osteoklast farklılaşması, aktivitesi ve osteoklast apoptoz inhibisyonunun uyarılmasıdır (105). Salgılanan protein proteolitik ayrılma veya alternatif splicing sonucu membran formda elde edilmektedir. RANKL'ın proteolitik ayrılması matriks metalloproteinazlar (MMP3 veya 7) veya ADAM (a disintegrin and metalloprotease domain) tarafından gerçekleştirilir (6). OPG ve RANKL üretiminin, PTH, PTH ilişkili protein (PTH-rP), 1,25 dihidroksivitamin D₃, östrojenler, transforme edici büyüme faktörü (TGF), IL-1 ve TNF de dahil birçok hormon ve sitokin tarafından düzenlediği düşünülmektedir (117). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL), tümör nekrozis faktör (TNF) ligand ailesinin bir üyesidir, ağırlıklı olarak TNF ve interleukin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler ile uyarılmasını takiben osteoblastlar ve aktive T hücreleri tarafından salgılanır. RANKL, öncül osteoklastların yüzeyinde bulunan reseptörü RANK ile etkileşime girer (4). RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır (5).

2.15. KATEPSİN-K (Cat-K)

Katepsin K, osteoklast fonksiyonunda ve kemik matriks protein bileşenlerinin bozulmasında önemli rol oynayan bir sistein proteazdır. Katepsin K, tip 1 kollojen, tip 2 kollojen ve osteonektin gibi proteinleri parçalar. Katepsin K bu nedenle osteoporoz, osteolitik kemik metastazı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kemik yıkımında ve kemik remodellemede rol oynar (10). Katepsin K, lizozomların aktif bölgesinde ve lizozom fonksiyonlarında sistein içermesinden dolayı lizozomal sistein katepsin K da denilir. Çoğu lizozomal sistein proteazlar gibi inaktif proenzim olarak sentezlenir. Katepsin K; osteoklastlarda önemli seviyede, kalp, akciğer, iskelet kası, kolon, yumurtalık ve plasentada düşük seviyede salınır. Osteoklastlarda, katepsin K; tip 1 kollojen, osteopontin ve osteonektin gibi kemik matriks proteinlerinin bozulmasından

sorumludur. Olgun osteoklastlarda, katepsin K inaktif proenzim olarak sentezlenir ve proteinin aktif formunda üretilmek için otoproteoliz tarafından ayrılırlar. Bu aktif form sonra ekstrasellüler lizozom içine salınır (118). Osteoprotegerinin kemik erimesinde yer alan ana enzim katepsin K salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (10).

2.16. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP3)

Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağlı endopeptidazlardır, normal biyolojik fonksiyon için gereklidirler ve bir çok patolojik duruma katılırlar. MMP'ler, interlökin-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt da fibroblastlar, makrofajlar, sinovial hücreler, endotelial hücreler, nötrofil ve kondrositler tarafından üretilirler. MMP'lerin aktivitesi proenzimlerin aktivasyonuna bağlıdır. MMP'ler α_2 -makroglobulinler ve metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs) gibi spesifik inhibitörler tarafından düzenlenirler (2). MMP3 (insan fibroblast sitromelsin olarak da bilinir) bağ dokusu hücreleri tarafından ağırlıklı olarak üretilen metalloproteaz olarak salgılanır (119). MMP-3 (stromelsin 1) agrekan, fibronektin, laminin ve kollojenleri içeren ekstrasellüler matriks bileşenlerini hidrolizler ve pro-MMP-1 ve pro-MMP-9 gibi bir çok pro-MMP'leri aktive eder (2).

2.17. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

TNF'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF- α ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. TNF- β ise başlıca T lenfositlerden salınır (120).

26 kDa'lık bir transmembran monomeri (mTNF- α) olarak sentezlenir. TNF- α dönüştürücü enzim aracılığı ile proteolitik bölünme sonucu 17 kDa'luk çözülebilir TNF- α (sTNF- α) molekülü üretilir. TNF- α primer olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılır (121).

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan bir sitokindir (12). TNF- α osteoklast için aktive edici ana faktörlerden biridir. Bu sitokinin yükselmesinin kemik metabolizması üzerinde birden fazla zararlı etkileri vardır. TNF- α , pluripotent projenitör hücrelerdeki osteoblastların farklılaşmasını inhibe edebilir. TNF- α , osteoklast farklılaşmasını uyarır ve osteoklastik kemik yıkımı artar. TNF- α osteoblastlara karşı duyarlılaşırken, apoptoza karşı osteoklastları korur. Bu iki eylemin özet etkisi kemik oluşumunun azalmasıdır (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı (Araştırma Projesi No: TSY-12-3673, Etik Kurul Onay No: 2011/438).

3.1 GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, ELISA yıkayıcı (Tecan), mikro ELISA reader (Tecan SLT SPECTRA), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, beherler ve polistren tüpler kullanıldı.

Çalışmada kullanılan çözeltiler, deiyonize su ile hazırlandı. Çalışmada kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra bir gün boyunca %20'lik HNO₃ içinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkandı.

3.1.1.Hasta Grubu

Bu çalışma için 1 Eylül 2011-1 Mart 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, tanı veya sınıflama kriterlerine göre AS tanısı alan 30 hasta seçildi. Hastaların hepsi çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafında onaylandı.

Tüm hastaların tam kan sayımı ve rutin biyokimya analizleri yapıldı. Hastaların boyları ve kiloları ölçülerek, kg/m² formülünden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Hastalar aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu ayrımın yapılmasında ESH ve CRP değerleri dikkate alınmıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu

Bu çalışmaya Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, rutin biyokimya ve tam kan sayımı sonuçları normal sınırlar içinde bulunan, sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara içmeyen 19 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerden bir kez kan alındı.

3.2. YÖNTEM

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar , +4 °C’de 10 dakika 3000 rpm’ de santrifüj edildi. Ayrılan plazma ve serumlar, -70 °C’ de saklandı.

3.2.1. Rutin Biyokimya Analizleri

Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde, TG, TC, HDL-C ve LDL-C düzeyleri ile tam kan sayımı analizleri yapıldı. Bu analizler, Merkez Biyokimya Laboratuvarı’ndaki, Architect 16000 marka otoanalizörde ve Siemens marka tam kan sayımı cihazında uygun ticari kitler kullanılarak yapıldı.

3.2.2. Osteoprotegerin Ölçümü

OPG düzeyi, ADIPOBIOSCIENCE marka (Katalog No: SK00762-01) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, kantitatif sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine, önce işaretli antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretli antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okunur.

Reaktifler

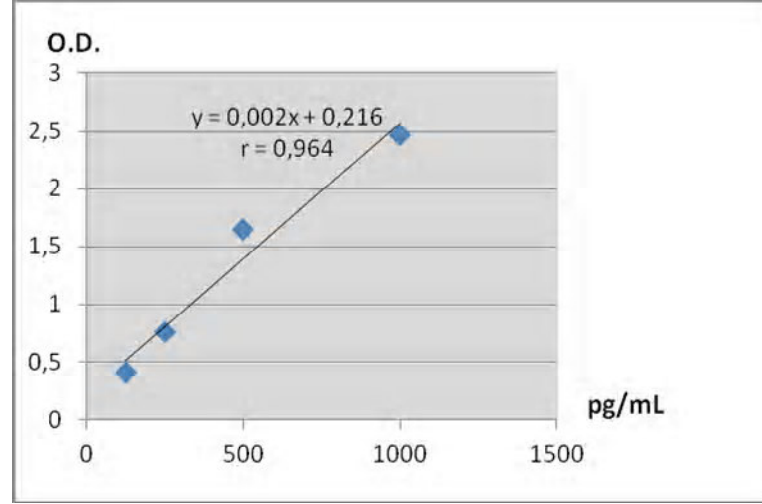
- Yıkama tamponu
- OPG Standardı: Liyofilize haldeki standart, dilusyon tamponu ile dilue edilerek 62.5, 125, 250, 500, 1000 pg/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

- Detection Antibody: Liyofilize haldeki antikor çalışma öncesi dilusyon tamponu ile dilue edilerek hazırlandı.
- Streptavidin-HRP Konjugatı: Liyofilize haldeki konjugat dilusyon tampon ile dilue edilerek hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Tablo 3.1. OPG Çalışma Prosedürü

	Standart	Numune	Kör
Dilusyon tamponu	-	-	100 µL
Standart	100 µL	-	
Numune	-	100 µL	
Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. 4 defa yıkandı			
Detection Antibody	100 µL	100 µL	100 µL
Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildikten sonra, her bir kuyucuk yıkama tamponu ile, 4 kere yıkandı.			
Streptavidin-HRP konjugatı	100 µL	100 µL	100 µL
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra, her bir kuyucuk yıkama tamponu ile, 4 kere yıkandı.			
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL	100 µL
30-45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.			
Stop solusyonu	100 µL	100 µL	100 µL
30dakika içerisinde 450 nm' de okundu.			

OPG standart grafiği yardımıyla numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu bilgisayarda hesaplandı. OPG seviyeleri, pg/mL olarak verildi.



Şekil 3.1. OPG standart grafiği

3.2.3. TRAP-5b Ölçümü

TRAP-5b ölçümü QUIDEL marka (REF 8036) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Metodun prensibi, immun yakalayıcı enzim ölçüm esasına dayanır. Serumdaki inaktif TRAP-5b fragmanları aktif TRAP-5b tespitinde interferansa neden olabileceğinden, TRAP-5b ölçümleri Trk49 ve Trk62 isimli iki farklı monoklonal antikor kullanılarak yapılır. İnaktif TRAP-5b fragmanlarına karşı yüksek oranda spesifik olan Trk49, bu fragmanlara bağlanarak, Trk62'nin numunedeki aktif TRAP-5b'ye bağlanmasını kolaylaştırır. İnkübasyon sonrası aktif TRAP-5b'ye bağlanmamış maddeler yıkama ile uzaklaştırılır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 405 nm'de okunur.

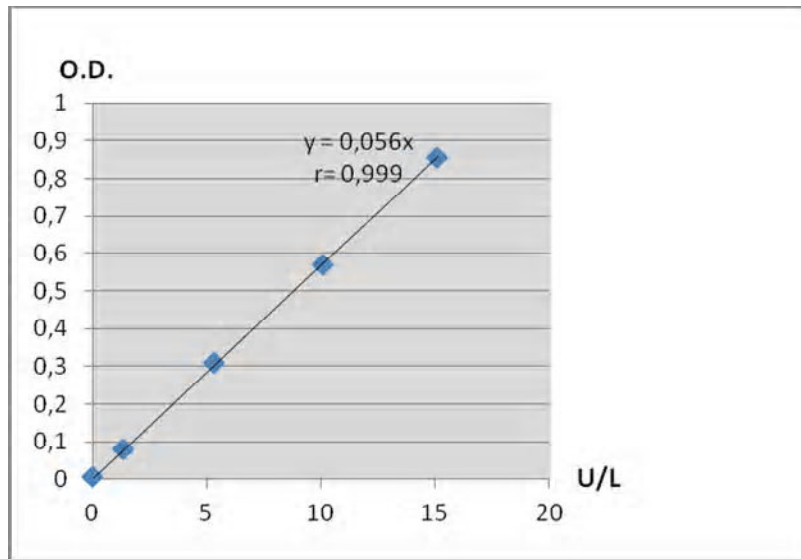
Reaktifler:

- Yıkama tamponu
- Numune seyreltici
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, deiyonize su ile dilue edilerek hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Tablo 3.2. TRAP-5b Çalışma Prosedürü

	Standart	Numune
Standart	50 µL	-
Numune	-	50 µL
18-28 °C'de 60 dakika inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL
37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.		
Stop solusyonu	50 µL	50 µL
405 nm de okundu.		

TRAP-5b standart grafiği yardımıyla numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu hesaplandı. TRAP-5b seviyeleri, U/L olarak verildi.

**Şekil 3.2.** TRAP-5b standart grafiği

3.2.4. RANKL Ölçümü

RANKL (Total) düzeyi, BIOVENDOR marka (Katalog No: RD193004200R) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikör üzerine işaretli antijen (numune) eklenir. 16-20 saat

inkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikörler yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikör-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okunur.

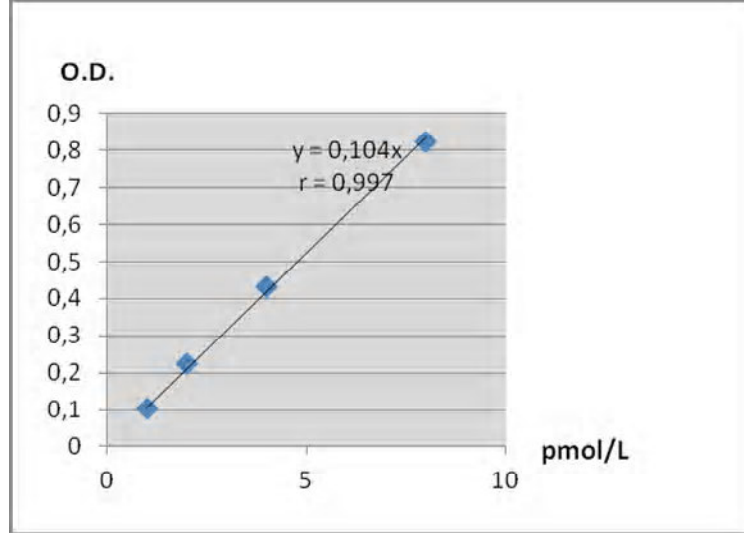
Reaktifler

- Yıkama solusyonu
- Dilüsyon tamponu
- Biotin işaretli antikörler
- Streptavidin-HRP konjugatı
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, dilüsyon tamponu ile uygun oranlarda dilüe edilerek, 0.5, 1, 2, 4, 8 pmol/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Tablo 3.3. RANKL Çalışma Prosedürü

	Standart	Numune
Standart	100 µL	-
Numune	-	100 µL
2-8 °C’de, 16-20 saat, 300 rpm’ de inkübe edildikten sonra yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı.		
Biyotin işaretli antikör	100 µL	100 µL
1 saat oda sıcaklığında 300 rpm de inkübe edildi. Yıkama solusyonu ile 5 defa yıkama yapıldı.		
Streptavidin- HRP konjugatı	100 µL	100 µL
1 saat oda sıcaklığında ve 300 rpm’de inkübe edildikten sonra yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı.		
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL
25 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.		
Stop solusyonu	100 µL	100 µL
450 nm dalga boyunda okundu.		

RANKL standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. RANKL seviyeleri, pmol/L olarak verildi.



şekil 3.3. RANKL standart grafiği

3.2.5. KATEPSİN K Ölçümü

Katepsin K düzeyi, CUSABIO marka (Katalog No: CSB-E09438h) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretli antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okunur.

Reaktifler

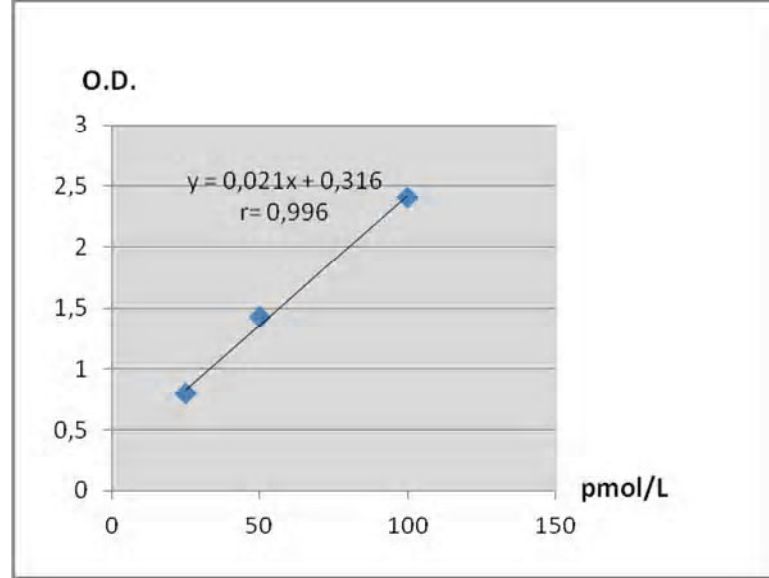
- Yıkama Tamponu
- Biotin işaretli antikor: Çalışma öncesinde biyotin antikoru dilüenti ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.

- Streptavidin-HRP konjugat: Çalışma öncesinde Streptavidin-HRP konjugat dilüenti ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, standart dilüenti ile dilüe edilerek 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 pmol/L konsantrasyonlarında standart seriler hazırlandı.

Tablo 3.4. Katepsin K Çalışma Prosedürü

	Standart	Numune
Standart	100 µL	-
Numune	-	100 µL
37 °C' de 2 saat inkübe edildikten sonra sıvı kalmayacak şekilde yıkandı.		
Biyotin işaretli antikor	100 µL	100 µL
37 °C' de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Streptavidin-HRP konjugat	100 µL	100 µL
37 °C'de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	90 µL	90 µL
37 °C'de ,15-30 dakika, karanlıkta inkübe edildi.		
Stop solusyonu	50 µL	50 µL
30 dakika içinde 450 nm dalga boyunda okundu.		

Human Katepsin K standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. Katepsin K seviyeleri, pmol/L olarak verildi.



Şekil 3.4. Katepsin K standart grafiği

3.2.6. MMP-3 Ölçümü

MMP-3 ölçümü, eBioscience marka (Katalog No: BMS-2014/2) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretli antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okunur.

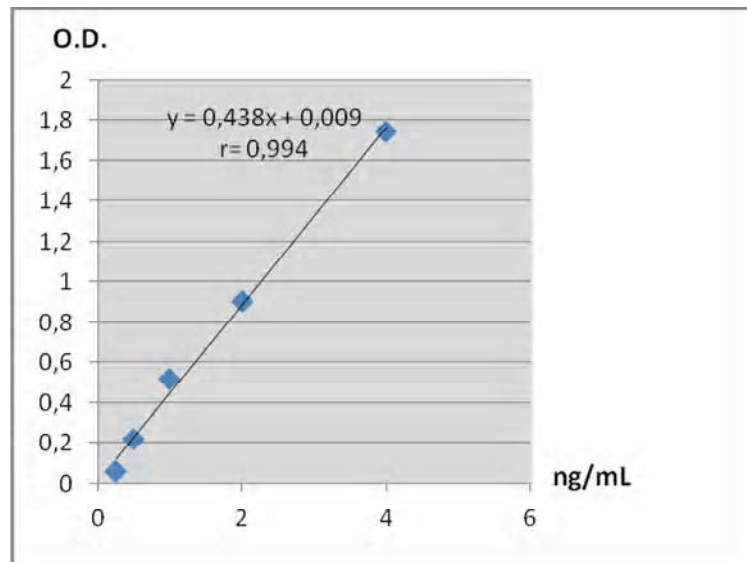
Reaktifler

- Yıkama Tamponu
- Çalışma tamponu
- Detection Antibody: Detection antibody karışımı deney tamponu ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, distile su ile dilue edilerek 0.06, 0.13, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

Tablo 3.5. MMP-3 Çalışma Prosedürü**Çalışma**

	Standart	Numune
Standart	100µL	-
Numune	-	100µL
Çalışma tampon	-	-
Oda sıcaklığında 2 saat 300 rpm' de inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Detection Antibody	100µL	100µL
Oda sıcaklığında 1 saat 300 rpm' de inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	100µL	100µL
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Stop solusyonu	100 µL	100 µL
450 nm dalga boyunda okundu.		

Human MMP-3 standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu hesaplandı. MMP-3 seviyeleri ng/mL olarak verildi.

**Şekil 3.5.** MMP-3 standart grafiği**3.2.7. TNF-α Ölçümü**

TNF-α düzeyi, AVIBION marka (Katalog No: TNFa021) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretli antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okunur.

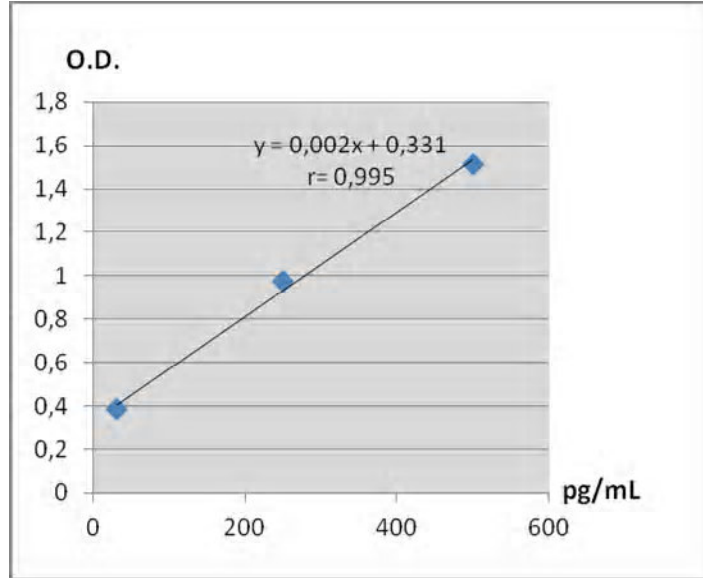
Reaktifler

- Standartlar: Liyofilize haldeki standartlar, numune dilüenti ile dilüe edilerek 15.6, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 pg/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Yıkama tamponu
- Biotin işaretli antikor
- Streptavidin-HRP konjugat

Tablo 3.6 TNF- α Çalışma Prosedürü

	Standart	Numune
Standart	50 μ L	-
Numune	-	50 μ L
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Biotin işaretli antikor	50 μ L	50 μ L
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Streptavidin-HRP konjugat	50 μ L	50 μ L
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	50 μ L	50 μ L
Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.		
Stop solusyonu	25 μ L	25 μ L
450 nm dalga boyunda okundu.		

Human TNF- α standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu hesaplandı. TNF- α seviyeleri pg/mL olarak verildi.



Şekil 3.6. TNF- α standart grafiği

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler, SPSS 15.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler nonparametrik testlerle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren test parametreleri için ise parametrik testler yapıldı. AS ve kontrol grubundan elde edilen biyolojik materyalde çalışılan parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılım testler için Bağımsız İki Örnek *t* testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney *U* testi yapıldı. Korelasyon analizi Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, kilo, boy, vücut kütle indeksi (VKİ) bulguları Tablo 4.1’de gösterildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun, yaş, kilo, boy, VKİ bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:19)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	37.67±10.23	41.11±10.70	0.266
Kilo (kg)	74.74±13.04	74.11±12.63	0.870
Boy (cm)	167.07±8.87	170.84±9.25	0.160
VKİ (kg/m ²)	26.75±4.12	26.24±4.59	0.689

Hasta ve kontrol grubunun CBC değerleri ve lipid parametreleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun WBC, PLT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.05$), Hb değeri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:19)	<i>p</i>
WBC (10 ³ /μL)	8.07±2.23	6.87±1.66	0.049
Hb (g/dL)	13.96±1.66	15.28±1.67	0.009
PLT (10 ³ /μL)	321.80±83.71	275.89±55.42	0.025
TC (mg/dL)	179.27±35.31	195.00±28.70	0.110
LDL-C (mg/dL)	103.03±29.37	116.75±24.75	0.098
TG (mg/dL)	136.33±59.17	156.00±71.09	0.300
HDL-C (mg/dL)	46.07±10.57	47.05±11.20	0.759

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularına bakıldığında, hasta grubunun ESH, CRP ve AST değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:19)	<i>p</i>
ALP (U/L)	92.87±32.99	78.26 ± 20.88	0.092
BUN (mg/dL)	12.00±3.24	11.37±2.63	0.479
Cr (mg/dL)	0.69±0.25	0.78±0.13	0.150
GLUKOZ (mg/dL)	87.00 (78.75-99.50)	87.00 (85.00-90.00)	0.674
ESH (mm/saat)	22.00 (13.75-33.25)	3.00 (2.00-8.00)	0.001
CRP (mg/L)	8.48 (3.33-18.75)	3.34 (3.34-3.34)	0.010
AST (U/L)	23.50 (20.50-28.25)	16.00 (14.00-23.00)	0.004
ALT (U/L)	23.00(15.75-36.00)	16.00 (10.00-28.00)	0.062
TP (g/dL)	7.60 (7.30-7.80)	7.40(7.20-7.70)	0.201
ALBUMİN (g/dL)	4.39±0.39	4.43±0.35	0.741

Hasta ve kontrol grubunun OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, Cat-K, TNF- α , OPG/RANKL değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun OPG, RANKL, TNF- α , MMP-3 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, Cat-K, TNF- α , OPG/RANKL değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:19)	<i>p</i>
OPG (pg/mL)	1112.15 $\pm$ 559.07	672.58 $\pm$ 290.29	0.001
RANKL (pmol/L)	2.04 (1.15-2.75)	1.01 (0.57-1.95)	0.032
MMP-3 (ng/mL)	14.52 $\pm$ 8.57	10.07 $\pm$ 4.93	0.027
TRAP-5b (U/L)	2.07 (1.71-3.48)	2.68 (2.10-3.22)	0.186
Cat- K (pmol/L)	96.43 (63.19-142.36)	96.43 (69.44-139.68)	0.743
TNF- α (pg/mL)	146.50 (92.08-221.83)	99.33 (73.00-110.00)	0.003
OPG/RANKL	934.11 $\pm$ 1243.02	3418.16 $\pm$ 11021.91	0.561

Aktif ve inaktif hasta grupları arasında yaş, kilo, boy, VKİ bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aktif ve inaktif hasta gruplarının yaş, kilo, boy, VKİ değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Aktif Hasta Grubu (n:18)	İnaktif Hasta Grubu (n:12)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	40.39 $\pm$ 10.68	33.58 $\pm$ 8.34	0.074
Kilo (kg)	76.52 $\pm$ 13.29	72.08 $\pm$ 12.75	0.371
Boy (cm)	168.89 $\pm$ 9.25	164.33 $\pm$ 7.87	0.172
VKİ (kg/m ²)	26.78 $\pm$ 4.08	26.70 $\pm$ 4.35	0.961

Aktif ve inaktif hasta grubu arasında, CBC değerleri ve lipid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aktif ve inaktif hasta grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Aktif Hasta Grubu (n:18)	İnaktif Hasta Grubu (n:12)	<i>p</i>
WBC (10 ³ /μL)	8.38 ± 2.46	7.60 ± 1.82	0.358
Hb (g/dL)	13.89 ± 1.77	14.05 ± 1.54	0.806
PLT (10 ³ /μL)	329.89 ± 76.12	309.67 ± 96.18	0.526
TC (mg/dL)	105.30 ± 34.81	99.63 ± 19.50	0.613
LDL-C (mg/dL)	140.39 ± 64.27	130.25 ± 52.72	0.654
TG (mg/dL)	44.62 ± 8.57	48.25 ± 13.14	0.366
HDL-C (mg/dL)	172.50 (147.50-211.00)	183.00 (171.25-198.00)	0.950

Aktif ve inaktif hasta grubunun biyokimyasal bulgularına bakıldığında, aktif hasta grubunun ALP, ESH ve CRP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Aktif ve inaktif hasta grubunun, biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	Aktif Hasta Grubu (n:18)	İnaktif Hasta Grubu (n:12)	<i>p</i>
ALP (U/L)	103.67 ± 36.14	76.67 ± 19.34	0.025
BUN (mg/dL)	12.67 ± 3.38	11.00 ± 2.86	0.171
Cr (mg/dL)	0.76 ± 0.22	0.59 ± 0.27	0.068
GLUKOZ (mg/dL)	85.50 (74.00-109.25)	88.50 (80.00-90.75)	0.983
ESH (mm/saat)	30.00 (18.00-37.50)	15.50 (6.75-24.50)	0.028
CRP (mg/L)	14.70 (9.49-29.93)	3.32 (3.30-4.45)	0.001
AST (U/L)	25.50 (20.50-32.25)	21.50 (18.75-23.75)	0.072
ALT (U/L)	27.50 (18.75-36.25)	19.50 (12.00-35.50)	0.325
TP (g/dL)	7.55 (7.30-7.73)	7.75 (7.27-7.90)	0.465
ALBUMİN (g/dL)	4.30 ± 0.42	4.53 ± 0.30	0.120

Aktif ve inaktif hasta grubunun OPG, RANKL, MMP-3, TRAP5b, Cat-K, TNF- α , OPG/RANKL değerleri karşılaştırıldığında, aktif hasta grubunun OPG/RANKL oranında anlamlı yükseklik görölürken ($p<0.05$), diğer parametreler arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Aktif ve inaktif hasta grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, Cat-K, TNF- α , OPG/RANKL değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Aktif Hasta Grubu (n:18)	İnaktif Hasta Grubu (n:12)	<i>p</i>
OPG (pg/mL)	1219.88 $\pm$ 647.43	950.56 $\pm$ 358.79	0.201
RANKL (pmol/L)	2.04 $\pm$ 1.67	2.39 $\pm$ 1.36	0.565
MMP-3 (ng/mL)	14.23 $\pm$ 7.85	14.95 $\pm$ 9.90	0.827
TRAP-5b (U/L)	2.10 (1.71-3.70)	1.99 (1.58-3.26)	0.632
Cat- K (pmol/L)	100.15 $\pm$ 48.13	120.93 $\pm$ 58.75	0.298
TNF- α (pg/mL)	181.50 (98.92-225.08)	116.33 (89.83-163.00)	0.185
OPG/RANKL	1266.83 $\pm$ 1558.96	490.48 $\pm$ 320.44	0.039

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda, OPG aktivitesi ile hem MMP-3 seviyesi arasında ($p=0.016$, $r=0.437$), hem de OPG/RANKL oranı arasında pozitif korelasyon ($p=0.016$, $r=0.453$) bulundu. RANKL aktivitesi ile OPG/RANKL oranı arasında ise negatif korelasyon ($p=0.001$, $r=-0.731$) bulundu.

Kontrol grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda, OPG aktivitesi ile MMP-3 seviyesi arasında pozitif korelasyon ($p=0.009$, $r=0.598$) bulundu. RANKL aktivitesi ile OPG/RANKL oranı arasında ($p=0.001$, $r=-0.900$), TRAP-5b aktivitesi ile Cat-K aktivitesi arasında negatif korelasyon ($p=0.046$, $r=-0.463$) bulundu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmamızda ankilozan spondilitli hastalarda osteolitik ve antiosteolitik etkiye neden olan çeşitli faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık. AS hasta grubumuz aktif ve inaktif hasta grubundan oluşmaktaydı.

AS başlıca tutulum yeri sakroiliak eklemler ve omurga olan kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (11). Çoğunlukla sakroiliak eklemlerle birlikte aksiyal iskeletin tamamını etkileyen ancak periferik eklemleri ve akciğer, kardiyovasküler sistem ve göz gibi ekstraartiküler organları da tutabilen romatizmal bir hastalıktır (122). Ağırıklı olarak genç erişkin erkeklerde görülür ve human lökosit antijen (HLA)-B27 ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmektedir (7).

AS etiyolojisi bilinmeyen, dünya genelinde prevalansı %0.9'a varan inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, sıklıkla periferik artrit ile eşlik ettiği kronik bir romatizmal hastalık olarak bilinmektedir (99).

RANKL, TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler ile stimüle edilmesinin ardından aktive T hücreleri ve osteoblastlar tarafından salgılanan, TNF ligand süper ailesinin bir üyesidir. RANKL'ın, osteoklast oluşumunu, aktivasyonunu ve sağ kalımını uyararak, öncül osteoklastların yüzeyindeki reseptörü RANK ile etkileşime girdiği bildirilmektedir (4).

OPG, RANKL/RANK etkileşimine müdahale ederek, osteoklastların ve onların öncüllerinin aktivasyonu ve olgunlaşmasını inhibe eder. OPG, RANKL için çözünür bir tuzak reseptördür. RANKL/RANK ve OPG dengesinin, kemik şekillenmesinde ve kemik kaybının düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir (8).

OPG ve RANKL üretiminin, PTH, PTH ilişkili protein (PTH-rP), 1,25 dihidroksivitamin D₃, östrojenler, transforme edici büyüme faktörü (TGF), IL-1 ve TNF de dahil birçok hormon ve sitokin tarafından düzenlediği düşünülmektedir (117).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda RANKL aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca RANKL aktivitesini aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre istatistiksel olarak farksız bulduk. Chen et al. (7) göre çalışmalarında AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre RANKL seviyesini yüksek bulmuşlardır. Kim et al. (8) bizim çalışmamızı destekler nitelikte RANKL seviyesini yüksek bulmuşlardır. Stuphann et al. (1) yaptıkları çalışmada AS'li hastalarda T hücrelerinde CD8+ ve CD4+ de intraselüler RANKL ifadesini yüksek, membran bağlı RANKL ifadesini ise düşük bulmuşlardır. Yapılan literatür çalışmasında RANKL seviyesinin düşük bulunduğu çalışmaya rastlanmadı. RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu arttırmaktır (5). Bu nedenle RANKL seviyesinde artış olabileceğini düşünüyoruz.

OPG, osteoblastlara ilave olarak kalp, böbrek, karaciğer ve dalak dahil çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır. OPG'nin salınımının çeşitli sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri aynı zamanda Wnt/B-katenin tarafından osteoblastlarda düzenlendiği bildirilmektedir (6).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre OPG aktivitesini yüksek bulduk. Aynı zamanda OPG/RANKL oranında fark bulunamadı. Chen et al. (7) yaptıkları çalışmada AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre OPG seviyesi yüksek bulunmuştur. Grisar et al. (123) çalışmalarında bizi destekler nitelikte OPG seviyesini yüksek bulmuşlardır. Franck et al. (9) yaptıkları çalışmada ise AS'li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında OPG düzeyinin düşük çıktığı görülmüştür. OPG, RANKL/RANK etkileşimine müdahale ederek, osteoklastların ve onların öncüllerinin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını inhibe eder. Bu nedenle OPG seviyesindeki artışın RANKL seviyesindeki artışa kompensatuar olduğunu düşündük. Ayrıca bu

çalışmamızda OPG seviyesi aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aktif ve inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında OPG/RANKL oranı aktif hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu nedenle AS'li hastalarda OPG/RANKL oranının aktif ve inaktif hasta ayırımında önemli bir belirteç olduğunu düşündük. İlerleyen zamanlarda bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılmasıyla OPG/RANKL oranı AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

TNF- α osteoklast için aktive edici ana faktörlerden biridir. Bu sitokinin yükselmesinin kemik metabolizması üzerinde birden fazla zararlı etkileri vardır. TNF- α , pluripotent progenitor hücrelerdeki osteoblastların farklılaşmasını inhibe edebilir. TNF- α osteoblastlara karşı duyarlılaşırken apoptoza karşı osteoklastları korur. Bu iki eylemin özet etkisi kemik oluşumunun azalmasıdır (13). Çeşitli inflamatuvar hücreler arasında periferik kan monositleri; IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretme kapasitesine sahiptir (124).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre TNF- α aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca TNF- α aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bal ve ark. (14) yaptıkları çalışmada AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre TNF- α seviyesini yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada da TNF- α seviyesi yüksek bulunmuştur (125). TNF- α osteoklast farklılaşmasını uyardığından ve osteoklastik kemik yıkımını arttırdığından TNF- α seviyesinde bir artışın olabileceğini düşündük.

MMP-3, (insan fibroblast stromelin olarak da bilinir) ağırlıklı olarak bağ dokusu hücreleri tarafından üretilen bir metalloproteazdır. Sinovial biyopsilerdeki MMP-3 ekspresyonunun yüksek seviyelerinin, AS hastalarında hastalık aktivitesinin güçlü belirleyicisi olduğu bildirilmektedir (119). MMP'lerin aktivitesi proenzimlerin aktivasyonuna bağlıdır. MMP'lerin α_2 -makroglobulinler ve metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs) gibi spesifik inhibitörler tarafından düzenlendiği bildirilmektedir (2).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre MMP-3 aktivitesini yüksek bulduk. Chen et al. (2) yaptıkları çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda MMP-3 seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek çıktığını bulmuşlardır. Bazı çalışmalarda da serum MMP-3 seviyesi bizim çalışmamızı destekler

nitelikte yüksek bulunmuştur (11,16). MMP'ler, interlökin-1 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlere yanıt olarak fibroblastlar, makrofajlar, sinovial hücreler, endotelial hücreler, nötrofil ve kondrositler tarafından üretildiğinden TNF-a seviyesindeki artış ile birlikte MMP-3 seviyesinde de bir artışın meydana gelebileceğini düşündük. Çalışmamızda; MMP-3 aktivitesi aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Ayrıca, MMP-3 ile ESH ve CRP değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Fakat MMP-3'ün hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde ESH ve CRP'ye göre daha duyarlı ve spesifik bir belirteç olmasından dolayı biz de MMP-3 aktivitesini aktif hasta grubunda yüksek bekliyorduk. Belki de daha fazla populasyon ile istediğimiz sonuca ulaşabilirdik. Chen et al. (2) yaptıkları çalışmada AS'li hastalarda MMP-3 ile ESH ve CRP değerleri arasında korelasyon bulmuşlardır ve AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde MMP-3'ün ESH ve CRP'den daha doğru olduğunu bildirmişlerdir. Biz de bu nedenle ilerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalar ile MMP-3'ün hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

TRAP kemik, eritrosit, trombosit, dalak ve prostat da bulunan asit fosfataz izoenzim ailesine aittir (114). Osteoklastlardan dolaşıma salgılanan TRAP ve serum TRAP'ın kemik rezorpsiyonun yararlı bir belirteci olarak kabul edildiği bildirilmektedir (111). TRAP-5b kemik rezorpsiyonu süresince osteoklastlardan salgılanır (116). Kemik rezorpsiyonunda, osteoklastlar ve aktif makrofajlar tarafından yüksek miktarda tip 5 tartarat dirençli asit fosfataz salınır. Serumda TRAP'ın TRAP-5a ve TRAP-5b olarak adlandırılan iki formu bildirilmektedir (111).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre TRAP-5b aktivitesinde istatistiksel fark bulamadık. Ayrıca TRAP-5b aktivitesinde aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Toussirot et al. (126) yaptıkları çalışmada AS'li hasta grubunda TRAP-5b aktivitesini yüksek bulmuşlardır. TRAP-5b kemik rezorpsiyonu süresince osteoklastlardan salgılanır. Bu nedenle biz çalışmamızda TRAP-5b aktivitesini yüksek bekliyorduk. İstediğimiz sonuca ulaşamamamızın nedeni belki hasta sayımızın azlığı belki de yeterince kemik rezorpsiyonunun olmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük. Bu nedenle çalışmamızda TRAP-5b seviyesinin hasta ile kontrol grubu arasında farksız

olabileceğini düşündük. Ankilozan spondilitli hastalarda TRAP-5b ölçümü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Katepsin K osteoklastlarda, insan yumurtalıklarında, kalp ve iskelet kasında akciğerde, plasentada, testiste, küçük bağırsak ve kolonda mevcuttur. Katepsin K, kemik rezorpsiyonunda merkezi rol oynayan osteoklastların bilinen bir bileşenidir (127). Katepsin K, papain gibi sistein proteaz ailesinin bir üyesidir. Osteoklastlarda katepsin K; tip I kollojen, osteopontin ve osteonektin gibi kemik matriks proteinlerinin bozulmasından sorumludur (118).

Bu çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre katepsin K aktivitesinde fark bulamadık. Ayrıca katepsin K aktivitesi aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunamamıştır. Wendling et al. (11) yaptıkları çalışmada, serum katepsin K seviyesinde bizi destekler nitelikte istatistiksel olarak fark bulamamışlardır. Katepsin K'nın kemik rezorpsiyonunda rol oynaması ve osteoklastların bileşeni olmasından dolayı katepsin K seviyesinin yüksek çıkmasını bekliyorduk. Katepsin K'nın osteoklastlarda yüksek seviyede salınması fakat kalp, akciğer, iskelet kası, kolon, yumurtalık ve plasentada ise düşük seviyede salınmasından dolayı osteoklastların katepsin K üzerinde tek başına etkili olmadığını ve katepsin K'nın kemik rezorpsiyonunda spesifik bir belirteç olmadığını düşünerek katepsin K seviyesinin farksız çıkabileceğini düşündük.

Sonuç olarak bu tez araştırmasında, AS'li hastalarda kemik yıkım belirteci olan RANKL, TNF- α , MMP-3 aktivitelerinin yüksek bulunması ve kemik yapım belirteci olan OPG aktivitesinin yüksek bulunması bu parametrelerin ankilozan spondilit ile önemli bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. AS tanısının konması yanında, tedavinin değerlendirilmesinde ve etiyolojisinin açıklanması açısından bu parametrelerin ilerleyen yıllarda daha faydalı olacağı kanaatindeyiz. Daha çok hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalar ile bu konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Stupphann D, Rauner M, Krenbek D, et al. Intracellular and surface RANKL are differentially regulated in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2008; 28: 987-993.
2. Chen C-H, Lin K-C, Yu DTY, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology* 2006; 45: 414-420.
3. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, et al. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 974-985.
4. Makrygiannakis D, Klint E, Catrina S-B, et al. Intraarticular corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1463-1472.
5. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, RANK ve RANK Ligandı. *Turkish Journal of Biochemistry* 2007; 32: 178-184.
6. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modelling and remodelling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 139-146.
7. Chen C-H, Chen H-A, Liao H-T, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1155-1161.
8. Kim H-R, Kim H-Y and Lee S-H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; 45: 1197-1200.

9. 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: 2236-2241.
10. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, et al. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R65-R70.
11. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: Effect of TNF- α antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 559-562.
12. Sarpel T, Başaran S, Doğan Akçam F, Günaştı S, Denli Y. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: Case series and literature overview. *Turk J Rheumatol* 2010; 25: 91-94.
13. Miheller P, Muzes G, Rác K, et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1379-1384.
14. Bal A, Ünlü E, Bahar G, ve ark. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 211-215.
15. Gratacós J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
16. Wang QH, Zhang SZ, Xue J, Wu HX. Serum metalloproteinase-3 levels in assessing efficacy of Etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 39: 409-414.
17. Halleen JM, Karp M, Viloma S, et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *Journal Of Bone And Mineral Research* 1999; 14: 464-469.
18. Çeliker R. Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15: 15-21.
19. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Turk J Phys Med Rehab* 2005; 51: B44-B50.
20. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, et al. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondilitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1020-1025.

21. Davidson SI, Wu X, Liu Yu, et al. Association of ERAP1, but Not IL23R, with ankylosing spondylitis in a han Chinese population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3263-3268.
22. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
23. Feldtkeller E, Khan MA, Van der Heijde D, Van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
24. Kuzis S, Ward MM. Ankylosing spondylitis in women: Gender differences in the relationship between physical limitations and functional disability (abstract). *Arthritis Rheum* 1994; 37: 267.
25. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features, Klippel JH, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology*, St. Louis, Mosby, 1994: 1-10.
26. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis, In: *Rheumatology* (3 nd ed.), Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds), Elsevier Limited, Philadelphia, 2003: p 1183-1192.
27. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823-1828.
28. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 1-12.
29. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005; 118: 592-603.
30. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoç N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 183-189.
31. Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 2: 31-35.
32. Yang C, Gu J, Rühl M, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 691-699.

33. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNF alpha and IFN gamma in ankylosing spondylitis: Its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42.
34. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
35. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E3-E13.
36. Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 631-645.
37. Rudwaleit M, Höhler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 250-254.
38. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1547-1554.
39. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 201-212.
40. Van der Paardt M, Crusius JB, García-González MA, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 616-619.
41. Collado-Escobar MD, Nieto A, Matarán L, Raya E, Martín J. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1461-1463.
42. Edward D, Harris JR, Ralph C. Budd. *Kelley Romatoloji* (7 nd ed), Arasıl T (Çev. edt), Güneş Kitabevi, 2006: 1131-1132.
43. Özel S, Ünal B, Tetik S, ve ark. Ankilozan spondilitte Ig A ve CRP düzeyleri: hastalık aktivitesi ile ilişkileri. *Romatizma* 1995; 10: 72-75.
44. İrdesel J. Ankilozan spondilitte serum immun globulin A düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1999; 45: 5-10.
45. Arnett FC. Ankylosing spondylitis, In: *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*, Koopman WJ (Edt), Williams and Wilkins, Baltimore, 1997: p 1197-1208.
46. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006; 78: 12-23.

47. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B*27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 263-264.
48. Van der Linden S. Ankylosing spondylitis, In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley N, Ruddy S, Haris E, Sledge C (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: p 969-982.
49. Lipsky PE. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis, Klippel JH, Dieppe PA (Eds), *Rheumatology*, Mosby, Barcelona, 1998: 612-616.
50. Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 584-586.
51. Braun J, Rudwaleit M, Hermann KG, Rau R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol* 2007; 66: 167-178.
52. Klauser A, Bollow M, Calin A, et al. Workshop report: clinical diagnosis and imaging of sacroiliitis, *J Rheumatol* 2004; 31: 2041-2047.
53. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis, In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997: p 969-982.
54. Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 39-49.
55. İnanç N, Atagündüz P, Şen F, ve ark. The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005; 25: 591-594.
56. Çoğalgil Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K, ve ark. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9: 10-14.
57. Battafarano DF, West SG, Rak KM, et al. Comparison of bone scan, computed Tomography and magnetic resonans imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993; 23: 161-176.
58. Unlü E, Pamuk ON, Çakır N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007; 34: 110-116.
59. Erdem O, Erdem ZC, Sarıkaya S. Ankilozan spondilitli hastalarda sakroiliit: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları. *Romatizma* 2004; 19: 153-158.

60. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E2-E7.
61. Inman RD. Ankylosing spondylitis, In: *Primer on the Rheumatic Disease*, Klippel JH (Edt), Arthritis Foundation, Atlanta, 1997: p 189-195.
62. Çolak B, Çelik Ş, Kirazlı Y, ve ark. Ankilozan spondilite bulgu ve belirtilerin epidemiyolojik dökümü. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; 3: 157-165.
63. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569-578.
64. Calin A. Ankylosing spondylitis, In: *Oxford Textbook of Rheumatology*, Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN (Eds), Oxford University Press, Oxford, 1998: p 1058-1070.
65. Van der linden S, Van der heijde D, Braun J. Ankylosing spondylitis, In: *Kelley's Textbook of Rheumatology (7 nd Ed.)*, Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (Eds), Elsevier Saunders, 2005: p 1125-1141.
66. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, et al. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244-250.
67. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 127-132.
68. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, et al. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 557-562.
69. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 233-237.
70. Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, et al. Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 103-107.
71. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 128-130.
72. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: Origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E12-E18.

73. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *JCR* 1995; 14: 224-226.
74. Kılınç Ş, Dinçer F, Kes S, Kabukçu M. Ankilozan spondilitte kalp tutulumunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1997; 8: 15-19.
75. Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 358-362.
76. Ryall NH, Helliwell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 10: 265-301.
77. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 496-502.
78. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1538-1541.
79. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1613-1615.
80. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110: 1696-1703.
81. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-2229.
82. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
83. Rouf J, Stucki G. Comparison of the Dougados functional index and the Bath ankylosing spondylitis functional index. A literature review. *J Rheumatol* 1999; 26: 955-960.
84. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
85. Akkoç Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazlı Y, Akkoç N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-284.

86. Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan spondilitli hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (Bashai) Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Romatizma* 2004; 19: 139-146.
87. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, et al. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996; 35: 373-376.
88. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2263-2270.
89. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 3-7.
90. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırnak Ü, Özkul İ, Uslu İ. Ankilozan spondilit tedavisinde sülfasalazinin uzun dönemli etkisi: Klinik, laboratuvar ve sintigrafik çalışma. *Romatizma* 2006; 21: 5-8.
91. Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205-1215.
92. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk (abstract). *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 73.
93. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-185.
94. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 40-50.
95. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-162.
96. Handler RP. Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 232-234.
97. Bodur H. Romatoid artrit tedavisinde metotreksat ve leflunomid. *Romatizma* 2006; 2: 60-66.

98. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: A 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 419-421.
99. Altan L. Ankilozan spondilitte güncel tedavi seçenekleri. *Tıp Rehab Derg* 2005; 51: A33-A39.
100. 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: 767-770.
101. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
102. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-1886.
103. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-fourweek study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 812-816.
104. Çelik H. Ankilozan spondilitli hastalarda serum leptin, sitokin ve oksidatif stres düzeylerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta 2008: 74.
105. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5055.
106. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 39: 1329-1337.
107. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and Osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009; 2: 56-64.
108. Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. The TRAF family of signal transducers mediates NF- κ B activation by the TRANCE receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 28355–28359.
109. Galibert L, Tometsko ME, Anderson DM, Cosman D, Dougall WC. The involvement of multiple tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factors in the signaling mechanism of receptor activator of NF- κ B, a member of the TNFR superfamily. *J Biol Chem* 1998; 273: 34120–34127.

110. Janckila AJ, Takahashi K, Sun SZ and Yam LT. Tartrate-resistant Acid Phosphatase Isoform 5b as Serum Marker for Osteoclastic Activity. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 74-80.
111. Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 597-600.
112. Chung Y-C, Ku C-H, Chao T-Y, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 424-428.
113. Halleen JM, Tiitinen SL, Ylipahkala H, Fagerlund KM, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin Lab* 2006; 52: 499-509.
114. Yamagishi N, Takehana K, Kim D, et al. Fluorometric method for measuring plasma tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b and its application in Cattle. *J. Vet. Med. Sci* 2009; 71: 1637-1642.
115. Janckila AJ, Slone SP, Lear SC, Martin A and Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase as an immunohistochemical marker for inflammatory macrophages. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 556-566.
116. Qin Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 1493–1498.
117. Enjuanes A, Ruiz-Gaspa S, Peris P, et al. The effect of the alendronate on OPG/RANKL system in differentiated primary human osteoblasts. *Endocr* 2010; 37: 180-186.
118. Xue Y, Cai T, Shi S, et al. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6: 20-30.
119. Jin L, Weisman M, Zhang G, et al. Lack of association of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) genotypes with ankylosing spondylitis susceptibility and severity. *Rheumatology* 2005; 44: 55–60.
120. Özmen N, Cebeci SB, Kardeşoğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 51-54.
121. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008; 582: 117-131.

122. Durmuş B, Altay Z, Baysal Ö, ve ark. Ankilozan spondilitli hastalarda yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş göğüs ekspansiyonunun klinik pratikte kullanımı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2011; 57: 128-133.
123. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 2002; 29: 1430-1436.
124. Schuerwegh AJ, Stevens WJ, Bridts CH and De Clerck LS. Evaluation of monensin and brefeldin a for flow cytometric determination of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in monocytes. *Cytometry* 2001; 46: 172-176.
125. Xu JR, Zhang CY, Li WM. Effects of bushen tongdu decoction on serum tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor beta1, in patients with ankylosing spondylitis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2008; 28: 1093-1095.
126. Toussiro E, Dumoulin G, Saas P, et al. Increased tartrate-resistant acid phosphatase serum levels in ankylosing spondylitis and relationship with the inflammatory process. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 430-431.
127. Gruber HE, Ingram JA, Hoelscher GL, et al. Constitutive expression of cathepsin K in the human intervertebral disc: new insight into disc extracellular matrix remodeling via cathepsin K and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13: R140-R147.

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

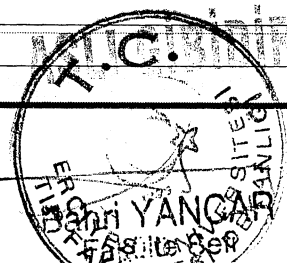
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozen Spondilit'li hastalarda osteolitik ve antiosteolitik etkiye neden olan çeşitli faktörlerin değerlendirilmesi			
	ARIŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Gülden Başkol			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZM. TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐	DR. TEZİ ☐	Y.LİSANS TEZİ ☒

ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
	FAZ 2	☐
	FAZ 3	☐
	FAZ 4	☐
	BZ/BY	☐
	Diğer	☐ Diğer ise belirtiniz
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☐ Belirtiniz

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
-------------------------------	---	------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	



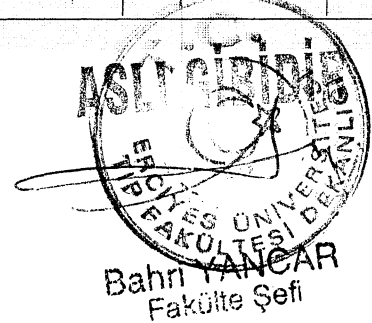
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2011/438	Karar Tarihi : 02.08.2011
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Gülden Başkol'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı
----------------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE**ETİK KURUL ÜYELERİ**

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard.Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	E.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Aysun ŞAHİN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 26 Nisan 1988, Kayseri

Medeni Durumu: Bekar

Tel: 0534 832 81 08

Email: biyoloji_aysun@hotmail.com

EĞİTİM

Derece Tarihi	Kurum	Mezuniyet
Lisans	Selçuk Üni. Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fak. Biyoloji Öğr.	2010
Lise	Özel Safa Lisesi	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-Halen	Kayseri Yahyalı Anadolu İmam Hatip Lisesi	Öğretmen

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1-Martin E, Dağeri A, Şahin A, Cytogenetics of some of the Turkish drugs. International Journal of natural and Engineerring Sciences 2007: 1(3); 49-53.