



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD
ARTRİT HASTALARINDA WINGLESS/ β -
CATENİN YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİNİN DÜZEYİ
VE ANTİ-TNF TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet AKYOL
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Savaş GÜRSOY**

MART – 2016

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD
ARTRİT HASTALARINDA WINGLESS/ β -
CATENİN YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİNİN DÜZEYİ
VE ANTİ-TNF TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AKYOL
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.15.34 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI

Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artritli Hastalarda Wingless/Beta-Catenin Yolağı
İnhibörlerinin Serum Düzeyleri ve Anti-Tnf Tedaviler ile İlişkisi

Dr. Ahmet Akyol

TARİH:07.03.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
2. Prof. Dr. Ali GÜR
3. Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN
4. Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ
5. Doç. Dr. Ali AYDENİZ

imza

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında, hem tıp eğitimimde hem de sosyal hayatımda yetişmeye önemli katkı sağlayan, desteğini her zaman yanında hissettiğim, bu tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan değerli hocam Prof. Dr. Savaş GÜRSOY' a gösterdiği sonsuz hoşgörü, sabır, emek ve önderliği için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime henüz başlamadan önce ve tüm uzmanlık eğitimim süresince yol göstericiliği, bilgi paylaşımındaki eşsiz cömertliği ve üzerimdeki unutamayacağım emeği için değerli hocam Prof. Dr. Ali GÜR' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Özlem Altındağ'a, Doç. Dr. Ali AYDENİZ' e sonsuz teşekkürler.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım Dahiliye, Nöroloji, Göğüs, Kardiyoloji, Radyoloji ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve Hasan ULUSAL'a ve istatistiksel analizde yardımcı olan Doç. Dr. Seval KUL'a çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen anneme ve babama, tanıştığım ilk günden itibaren olduğu gibi bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ahmet AKYOL

Gaziantep 2016

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:	
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.2.1. Genetik	2
2.1.2.2. Hormonal Nedenler	3
2.1.2.3. Enfeksiyonlar	3
2.1.2.4. Sigara	3
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.4.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	5
2.1.4.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular	6
2.1.5. Fizik Muayene Bulguları	6
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	7
2.1.7. Görüntüleme	8
2.1.8. Tanı	9
2.1.9. Tedavi	10
2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedaviler	10
2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler	10
2.1.9.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar	10
2.1.9.2.2. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar	
(DMARD)	11

2.1.9.2.3. Biyolojik Tedaviler.....	11
2.2. Romatoid Artrit	12
2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji	12
2.2.2. Etiyoloji	12
2.2.2.1. Genetik Faktörler	12
2.2.2.2. Çevresel Faktörler	12
2.2.2.3. Hormonal Faktörler	13
2.2.3. Patogenez	13
2.2.4. Klinik	13
2.2.4.1. Eklem Bulguları	13
2.2.4.2. Eklem Dışı Tutulum Bulguları	14
2.2.5. Tanı	15
2.2.6. Ayırıcı Tanı	16
2.2.7.Tedavi	16
2.2.7.1. Farmakolojik olmayan Tedavi.....	16
2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi	16
2.2.7.2.1. Non-steroid antinflamatuar ilaçlar.....	16
2.2.7.2.2. Glukokortikoidler.....	16
2.2.7.2.3. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD).....	17
2.2.7.2.4. Biyolojik Tedaviler	17
2.3.Wingless Yolakları	17
2.3.1. Wingless Yolak İnhibitörleri	18
2.3.1.1. Dickkopf	18
2.3.1.2. Sklerostin	18
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi	20
3.2. Değerlendirme	21
3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi	21
3.2.2. Kullanılan İlaçlar	21
3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	21
3.2.4. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	22

3.2.5. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi.....	22
3.2.6. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi	22
3.2.7. Hastaların KMY Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	23
3.2.8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	23
3.2.8.1. Dickkopf-1 düzeylerinin ölçümü	24
3.2.8.2. Sklerostin düzeylerinin Ölçümü	24
3.2.9. İstatistiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik Özelliklere Göre Tanımlayıcı Bulgular	26
4.2. Laboratuvar Değerleri İle İlgili Bulgular	29
4.3. Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonellik ve Radyografi İle İlgili Bulgular..	36
4.4. Kemik Mineral Yoğunluğu İle İlgili Bulgular	38
4.5. Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin hastalık şiddeti, fonksiyonellik, spinal mobilite, radyolojik bulgular, KMY ile korelasyonu.....	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50

III. ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA WINGLESS/ β -CATENİN YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİNİN DÜZEYİ VE ANTI-TNF TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ahmet AKYOL

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

Mart-2016, 62 sayfa

Amaç: Bu çalışmadaki öncelikli amacımız ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA) hastalarında ve sağlıklı kontrollerde Dickkopf-1 (dkk-1) ve sklerostinin düzeylerini karşılaştırmaktır. İkincil amacımız anti-tümör nekrozis faktör- α (anti-TNF- α) tedavilerinin serum dkk-1 ve sklerostinin serum düzeylerine olan etkisini değerlendirmektir. Son olarak dkk-1/sklerostin düzeyleri ile ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza 70 AS (35 anti-TNF- α tedavi alan, 35 anti-TNF- α naive), 60 RA (30 anti-TNF- α tedavi alan, 30 anti-TNF- α naive) ve 31 sağlıklı kontrol alındı. Serum dkk-1, sklerostin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçüldü. ASDAS, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28) hesaplandı. Radyografiler hasta bilgilerine karşılaştırılmış deneyimli bir radyolog tarafından modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru (mSASSS) ve Sharp/van der Heijde yöntemlerine göre skorlandı.

Bulgular: AS-anti-TNF- α tedavi alan hastalarda BASMI ve mSASSS skorları AS- anti-TNF- α naive hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. AS ve RA hastalarında serum dkk-1 ve sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. AS hastalarında dkk-1 düzeyleri ile ASDAS ve BASMI arasında ters yönlü bir korelasyon vardı. Dkk-1 ve sklerostin düzeyleri ile mSASSS arasında korelasyon yoktu. AS hastalarında BASMI skoru ile mSASSS arasında anlamlı bir korelasyon vardı. RA hastalarında dkk-1 düzeyleri ile lomber toplam, kalça toplam ve femur boyun kemik mineral yoğunluğu arasında ters yönlü bir korelasyon vardı.

Sonuç: AS hastalarındaki dkk-1 düzeyleri ile BASMI arasında ters yönlü bir korelasyon vardı, diğer yandan BASMI ve mSASSS skorları arasında güçlü bir korelasyon vardı. Bu nedenle, bu bulgular ankilozan spondilit hastalarındaki düşük dkk-1 seviyelerinin yeni kemik oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Dickkopf-1 (dkk-1), sklerostin, anti-TNF tedavi, yeni kemik oluşumu.

IV. ABSTRACT

THE SERUM LEVELS OF INHIBITORS OF WINGLESS/ β -CATENIN IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE RELATIONSHIP WITH ANTI-TNF TREATMENTS

Dr. Ahmet AKYOL

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

March-2016, 62 pages

Objective: The primary aim of the study was to compare the serum levels of Dickkopf-1 (Dkk-1) and sclerostin in patients with ankylosing spondylitis (AS), rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls. The secondary aim was to evaluate the effects of anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF- α) treatments on levels of Dkk-1 and sclerostin. The last aim was to evaluate any relationship between Dkk-1/Sclerostin and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS).

Methods: We included 70 AS patients (35 anti-TNF- α treated, 35 anti-TNF- α naive), 60 RA patients (30 anti-TNF- α treated, 30 anti-TNF- α naive) and 31 healthy controls in the study group. Serum dkk-1, sclerostin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate were assessed in patients and healthy controls. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Disease Activity Score-28 (DAS-28), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Short Form-36 (SF-36) were calculated in patients. Radiographs were scored according to modified Stoke AS Spine Score (mSASSS) and Sharp/van der Heijde method by an experienced radiologist who was blind to the patients identity.

Results: AS patients-treated with anti-TNF- α had higher scores of BASMI and mSASSS compared to the AS patients-anti-TNF- α naive. Serum levels of dkk-1 and sclerostin were significantly lower in patients with AS and RA than in healthy controls. There was an inversely correlation between dkk-1 levels with ASDAS and BASMI in patients with AS. There was no correlation between dkk-1 or sclerostin levels with mSASSS. There was a positively correlation between BASMI score with mSASSS in patients with AS. There was an inversely correlation between dkk-1 levels with lumbar total, hip total and femur neck bone mineral density (BMD) in patients with RA.

Conclusion: Levels of dkk-1 in patients with AS was inversely correlated with BASMI, on the other hand BASMI had a strongly positive correlation with mSASSS. Therefore, these findings suggest that lower dkk-1 levels in patients with ankylosing spondylitis may play a role in new bone formation.

Key words: Ankylosing spondylitis, Dickkopf-1, sclerostin, anti-TNF treatment, new bone formation

V. KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti-nükleer antikor
anti-CCP	: Anti-siklik sitrülün peptit
ANTXR2	: Antraks toksin reseptör 2
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
BASDAİ	: Bath ankilozan spondilit disease activity index
BASFI	: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI	: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi
BASRI	: Bath ankilozan spondilit radyoloji indeksi
CRP	: C-Reaktif protein
DAS-28	: Disease activity score-28
DİF	: Distal interfalangeal
DKK	: Dickkopf
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drug
DXA	: Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometri
ELISA	: Enzim-bağlı immünosorbent ölçüm
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HAQ-S	: Health Assessment Questionary for the Spondylarthropathies
HLA	: Human lökosit antijeni
IgA	: İmmün globülin
IL-1R2	: İnterlökin-1 reseptör tip II
IL-23R	: İnterlökin-23 reseptör
İBA	: İnflamatuar bel ağrısı
GM-CSF	: Granulosit-makrofaj stimule edici faktör

KF-36	: Kısa form-36
KMİ	: Kemik mineral içeriği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LRP	: Lipoprotein reseptör ilişkili protein
MKF	: Metakarpofalangeal
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
mSASSS	: Modifiye Stoke ankilozan spondilit spinal skoru
Mtx	: Metoreksat
NK	: Doğal öldürücü
NSAİİ	: Non-steroid anti infalamatuar ilaç
PİF	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid artrit
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RF	: Romatoid faktör
SİE	: Sakroiliyak eklem
SLZ	: Sülfosalazin
sMMP-3	: Serum matriks metalloproteinaz-3
SpA	: Spondiloartropati
TGF-β	: Doku büyüme faktörü-beta
TLR	: Toll-like reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
Wnt	: Wingless

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye New York Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2. ACR/EULAR 2010 RA sınıflama kriterleri.....	15
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri.....	27
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının ESH,CRP,Dkk-1, sklerostin değerleri.....	30
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının ESH,CRP,Dkk-1, sklerostin değerleri.....	30
Tablo 6. Ankilozan spondilit hastalarında BASDAI, ASDAS, BASMI, BASFI, MSASSS değerleri.....	36
Tablo 7. Romatoid artrit hastalarında DAS28, HAQ ve Sharp/van der Heijde değerleri.....	36
Tablo 8. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının KMY değerleri.....	38

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Semptom Süresinin RA ve AS Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	28
Şekil 2. Semptom Süresinin RA ve AS Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	29
Şekil 3. ESH değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri.....	31
Şekil 4. CRP değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri.....	32
Şekil 5. Dkk-1 değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri.....	33
Şekil 6. RA ve AS hastalık alt gruplarının Dkk-1 değerleri.....	34
Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarının sklerostin değerleri.....	35
Şekil 8. RA ve AS hastalık alt gruplarının sklerostin değerleri.....	35
Şekil 9. AS hasta alt gruplarında mSASSS değerleri.....	37
Şekil 10. AS hastalarında BASMI ve mSASSS arasındaki ilişki.....	37
Şekil 11. AS grubunda Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu.....	39
Şekil 12. RA hastalarında Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu.....	39
Şekil 13. Kontrol grubunda Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu.....	40
Şekil 14. AS grubunda Dkk-1 ile BASMI arasındaki ters yönlü korelasyon.....	40
Şekil 15. RA grubunda dkk-1 ile KMY lomber toplam (L1-L4) değeri arasındaki ters yönlü korelasyon.....	41
Şekil 16. RA grubunda dkk-1 ile KMY kalça toplam arasındaki ters yönlü korelasyon.....	41
Şekil 17. RA grubunda dkk-1 ile KMY femur boyun değeri arasındaki ters yönlü korelasyon.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) inflamasyon ve yeni kemik oluşumu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Yeni kemik oluşumu progresif şekilde ilerleyerek ankiloza ve fonksiyonel özürlülüğe neden olabilmektedir. Son yıllarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıtızsız hastalarda anti-tümör nekrozis faktör- α ajanlar tedavide önemli bir yer almıştır (2). Anti-TNF ajanlar ile hastaların ağrı skorları ve hayat kalitelerinde düzelme olsa da bu ajanların yapısal hasarı ve radyolojik progresyonu önleyebilmesi konusu tartışmalıdır (3-5). Anti-TNF ajanlar ile inflamasyonun baskılanmasına rağmen radyolojik progresyonun önlenmesi konusunda farklı sonuçlara ulaşılması; bu süreçte inflamasyon dışında başka parametrelerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda da üzerinde en çok tartışılan hipotez AS hastalarındaki kemik yapımındaki önemli yolaklardan biri olan Wingless/ β -catenin (Wnt/ β -catenin) yolağındaki olası aktivasyon artışıdır (6). Wnt/ β -catenin yolağındaki aktivasyonun artışı hipotezini düşündürebilecek bulguların başında da bu yolağın doğal inhibitörleri olan Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin düzeylerindeki değişimler olabileceğini düşünmekteyiz.

Romatoid artrit (RA) poliartriküler tarzda artrit, eklem destrüksiyonu, kemik erozyonu ve ekstraartiküler manifestasyonlarla seyreden kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (7). RA' da erozyon sürecinde osteoklast aktivitesindeki artışın ve wnt yolağındaki olası inhibisyonun patogeneizde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (6,8).

AS ve RA kemik remodellingi açısından spektrumun iki farklı ucundaki hastalıklardır (6). Wnt/ β -catenin yolağındaki olası değişiklikleri bu farklı hasta gruplarında değerlendirmenin önemli olacağını düşündük.

AS ve RA gruplarında Wnt/ β -catenin yolağının doğal inhibitörleri Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostinin düzeylerinin nasıl değiştiğini, hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit (AS)

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların bir formu olup; sakroileit ve aksiyal inflamasyonla karakterize; kemik erozyonuna, yeni kemik formasyonuna ve omurgada ankiloza yol açabilen, kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır (9). Ayrıca periferik artrit ve entezit de hastalığın tipik kas-iskelet sistemi bulgularıdır. Ekstra-artiküler olarak anterior üveit, osteoporoz, kardiyak, renal, akciğer ve gastrointestinal tutulum görülebilir (10).

AS prevalansı bazı genetik faktörler ve çevresel faktörlere göre farklılık göstermektedir. Dünya genelinde öngörülen AS prevalansı %0.1 ve %1.4 arasındadır (11). Türkiye’de yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir (12). Genellikle genç erişkinlerde karşılaşılan AS olgularının %80’inde ilk semptomlar 30 yaşından önce saptanmaktadır (13). Erkekleri kadınlardan 2-3 kat daha fazla etkilediği düşünülen AS’nin prevalansının son yapılan çalışmalarda cinsiyetler açısından benzer olduğu fakat hastalığın erkeklerde daha ciddi radyolojik bulgular gösterdiği saptanmıştır (14,15). AS’li hastalarda yaşam kalitesinin azaldığı, özürlülük ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (16).

2.1.2. Etiyoloji

Ankilozan spondilitin kesin etiyolojisi halen bilinmemektedir. Genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, hormonal nedenler ve enfeksiyonların etyoloji üzerine olan etkileri tartışılmaktadır.

2.1.2.1. Genetik

Ankilozan spondilitteki yüksek kalıtım oranının farkedilmesiyle HLA ve non-HLA genler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Etiyopatogeneizde en önemli olanın ise HLA-B27 olduğu saptanmıştır. AS’li hastalarda %90-95 oranında HLA-B27 (+)’liği olmasına karşın HLA-B27(+) bireylerde %5, tek yumurta ikizlerinde %75 ve çift

yumurta ikizlerinde % 27 oranında saptanması, etyolojide non-HLA genler ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir (17,18). İnsan genom çalışmalarında AS için yüksek risk taşıdığı saptanan lokuslar şunlardır; endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1), interlökin-23 reseptör (IL-23R), interlökin-1 reseptör tip II (IL-1R2), antrax toksin reseptör 2 (ANTXR2) ve kodlanmamış 2 gen sekansıdır (19).

2.1.2.2. Hormonal Nedenler

AS hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aks normaldir. Ancak kortizol düzeyinin normal olduğu, sirkadiyen paternlerin bozulduğu saptanmıştır. Bu durum nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ve immunsupresif ilaçların yan etkisine bağlanmıştır.

AS, erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Bu farkın hormonların immün sistem üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20). Romatoid artrit (RA)'te gebelikte hastalık aktivitesi tüm trimesterlerde azalırken, AS'de son trimesterde azalmaktadır. AS'de postpartum alevlenmenin hastaların %60- 90' ında 6 ay içinde geliştiği bildirilmiştir (21).

2.1.2.3. Enfeksiyonlar

AS etyopatogenezinde hastalıktan sorumlu belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. AS' li hastaların yaklaşık %60' ında bağırsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfosalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (22,23).

2.1.2.4. Sigara

AS hastalarında sigara içmenin hastalık aktivitesini ve radyolojik progresyonu arttırdığı saptanmıştır, fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir (24).

2.1.3. Patogenez

AS başta omurga olmak üzere organları, ligamanları ve sinoviyayı etkileyebilmektedir (17). AS hastalığında genellikle en erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden (SİE) görülür ve ilk patolojik değişiklikler kıkırdığın daha ince olduğu iliak tarafta gözlenmektedir (25). AS lezyonlarının histopatolojisine bakıldığında

inflamasyon alanında; doğal öldürücü (NK) hücreler, B lenfositler, T lenfositler, makrofajlar, proliferasyon yapıcı fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik etmektedir. TNF- α ve TGF- β mRNA aşırı ekspresyonu görülür. AS'nin sık rastlanan lezyonu entezit kemik iliği infiltrasyonu ile birlikte hiperosteoklastik, inflamatuvar, aşındırıcı süreçleri içerir. Entezit patolojisinde, tendonların kemikle birleştikleri fibrokartilaginöz bölgelerde ve kemik dokuda ödem ile makrofajlar ve CD 8+ T hücrelerinin hakim olduğu hücresel infiltrasyon dikkat çeker (26-30). Sinoviyal dokuda CD4+ T hücreleri, NK hücreleri, B lenfositler ve CD 68+ makrofajlar bulunur (31). HLA-B27' nin AS patogeneziindeki esas rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Bu konudaki teoriler: Artritojenik peptit hipotezi, HLA-B27 homodimer formasyonudur (17). Fakat AS' de otoimmün hastalıklardaki gibi ortak risk faktörlerinin olmayışı ve hastalığa özgü otoantikorların saptanamayışı AS' nin T veya B hücre aracılığıyla self-antijenlere karşı gelişen gerçek bir otoimmün hastalık olup olmadığı sorusunu da beraberinde getirmektedir (1). AS' nin oto-inflamatuvar bir hastalık ve hedef dokunun entezis bölgeleri olduğunu ileri süren yazarlar da vardır (32).

AS hastalarında inflamasyon ile yeni kemik oluşumu ve ankiloz gelişmektedir. AS' deki sindesmofit ve ankiloz oluşumuyla sonuçlanan osteoproliferasyonun aktivasyonuna yol açan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda Wnt yolağının, AS'deki aşırı osteoproliferasyondaki olası mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (33). Wnt yolağının hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve ölümü gibi süreçlerde kilit rolü vardır (34). Bu yolağın regülasyonu hücre içi ve hücre dışı mekanizmalarla düzenlenir. Bu yolağın en önemli inhibitörlerinden olan Dickkopf-1 (dkk-1) ve sklerostin etkilerini hücre yüzeyindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP) 5 veya 6' ya bağlanarak gösterirler ve sonuç olarak kemik oluşumunu inhibe ederler. Dkk-1 ve sklerostinin inhibe olmasıyla osteoproliferasyon aktifleşir, bu da AS patogeneziinde rol oynayabilir (6,35). İnsan TNF (hTNF) transgenik farelerle yapılan çalışmalarda dkk-1' in bloke edilmesiyle aktif Wnt sinyalinde, osteofit veya entezofit formasyonunda artış saptanmıştır. Yine hTNF transgenik farelerle yapılan bir çalışmada Dkk-1' in bloke edilmesiyle bilateral sakroiliyak eklemlerde füzyon gelişmiştir (36,37).

2.1.4. Klinik Bulgular

AS'nin klinik bulgularını kas-iskelet sistemi bulguları ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak ayırabiliriz.

2.1.4.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

AS'li hastaların yaklaşık %75' inde ilk yakınma bel ağrısı ve sabah tutukludur. Bu yakınmanın özellikleri, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, tutukluğun istirahat sonrası daha fazla olması ve hareketle azalmasıdır (17). AS' de görülen inflamatuvar bel ağrısının (İBA) başlıca özellikleri, 45 yaşından önce başlaması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 aydır devam etmesi ve bazen yer değiştiren gluteal bölge ağrısı olmasıdır (38). ASAS' in 2009 yılında belirlediği İBA kriterlerinden 4'ü mevcutsa İBA pozitif kabul edilir. ASAS İBA kriterlerinin sensitivitesi %77, spesifitesi %91,7 bulunmuştur (39).

Entezit eklem dışı kemik yapılarında hassasiyete yol açar. Bu duyarlılık Aşil tendonu ve plantar fasyada daha çok görülür.

Periferik eklem tutulumu hastaların yaklaşık yarısında görülebilir, %25' inde kronikleşebilir. Hastalığın herhangi bir evresinde oluşabilir. En sık tutulan periferik eklemler kalça ve omuz eklemleri olup, %25-35 oranındadır, genellikle sinsi ve bilateralidir. Tüm AS hastaları, kalça tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Özellikle bu hastalıkta kalça tutulumunun prognostik açıdan önemi vardır (40). Temporomandibular eklem tutulumu hastaların yaklaşık %10' unda görülebilir (11,17,41).

AS'de hastalığın ilerlemesiyle birlikte spinal hareketlilikte azalma, lomber ve servikal lordozda kayıp ve omurgada kifotik lezyonlar görülebilmektedir. Bu hareket kısıtlılığı başlangıçta aksiyel inflamasyona bağlı olsa da zaman içinde ligamentlerde oluşan ossifikasyon ve sakroiliak eklem ankilozu ile artabilir. AS hastalarında özellikle kronik dönemde göğüs ön-arka çapını etkilenmesi ve gelişen restriktif tipte akciğer hastalığına bağlı solunum problemleri de görülmektedir (42).

Osteoporoz AS hastalarının yaklaşık 1/3' ünde görülmektedir. Vertebraların kortikal bölgesinde, faset eklemlerde ve ligamantöz yapılarda patolojik yeni kemik oluşumu olurken, vertebra cisminin merkezinde, trabeküler kemik kaybı olur (43).

2.1.4.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular

AS'nin en sık kas iskelet sistemi dışı bulgusu akut anterior üveittir ve HLA-B27(+) hastalarda sıklığı fazladır (44). Üveit çoğunlukla akut başlangıçlıdır ve gözde ağrı, sulanma, fotofobi, bulanık görme gibi semptomlarla karakterizedir. Genellikle tek taraflı olmakla birlikte relaps görülebilir. Ataklar 2-3 ay sürebilir, ancak erken tedavi edilirse sekel kalmaz ve kalıcı görme kaybına yol açmaz. Ayrıca bu hastalıkta nadiren katarakt ve glokom da görülebilir (44). Erken tedavi ile çoğu 4-8 haftada sekelsiz iyileşir. (45).

AS hastalarında kardiyak tutulum genellikle subklinik olup, AS' ye bağlı kardiyak komplikasyonlar uzun yıllar sonra meydana gelir. Sıklıkla, kapak disfonksiyonları (aort ve mitral kapak regurjitasyonu), assendan aortit, ileti defektleri, kardiyomegali ve perikardit gözlenmektedir (17).

Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu ile AS'li hastaların çoğunda göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık saptanır. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde hafif azalma, yani restriktif tipte bir kısıtlanma görülür. AS'nin en yaygın plevropulmoner bulgusu bilateral üst lob fibrozisidir. Fibrozis tipik olarak asemptomatiktir. Bu alanlarda bakteri veya mantarlar tarafından sekonder süper enfeksiyon gelişmesi sonrasında hastalar semptomatik hale gelirler. (17,46).

AS' li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı, %50' sinde ise subklinik barsak inflamasyonu görülebilir (42,47).

AS'deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur. Bununla birlikte en sık glomerülonefrit formu ise IgA nefropatisidir. Ayrıca AS hastalarında analjezik nefropatisi ve ürolitiazis de görülebilmektedir. (48,49,50).

2.1.5. Fizik Muayene Bulguları

Tüm hastalar öncelikle sistemik olarak muayene edilmelidir. Daha sonra aksiyel ve periferik eklemler değerlendirildikten sonra entezis bölgelerinin muayenesi yapılmalıdır.

Servikal omurganın tutulumuna bağlı olarak gelişen fleksiyon deformitesinin tespiti için oksiput-duvar mesafesi veya tragus-duvar mesafesi ölçülmeli ve fleksiyon deformitesinin derecesiyle progresyonu değerlendirilmelidir. Ayrıca servikal fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyonları ölçülür.

Lomber omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın fleksiyon, hiperekstensiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde bir miktar kısıtlanma saptanır. İnspeksiyonla normal lordozun kaybı görülür. Lomber omurganın mobilitesi Schober testi, modifiye Schober testi, el parmak yer mesafesi ve lateral fleksiyon ile ölçülür (51). Schober ve Modifiye Schober testlerinde 5 cm' nin altındaki artışlarda spinal mobilitede azalma olduğunu gösterir (52). Parmak ucu yer mesafesi de bel fleksiyonunu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanse edilebilir. Lateral fleksiyonu ölçerken parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir. Dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' (EPZ) ölçümü ile spinal mobilitate değerlendirilebilir.

Sırt üstü yatan hastada kalçanın internal ve eksternal rotasyon hareketleri değerlendirilir. Kalça tutulumlarında eklem hareket açıklığı kaybı ve ağrı ilk önce internal rotasyonda görülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleoler mesafe ölçülür (51).

Göğüs ekspansiyonu ölçümü kostosternal, kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumu için önemlidir. 4. interkostal aralık hizasından derin ekspiryum sonrası ve derin inspiryum sonrası ölçülen değerler arasındaki fark ile belirlenir. Yaş ve cinsiyet ile değerler değişse de 5cm'nin altındaki değerler tutulum açısından anlamlıdır.

Periferik eklemlerin muayenesinde şiş ve hassas eklem sayılır. El ve ayak parmaklarında daktilit/sosis parmak araştırılır.

AS hastalarının takiplerinde 'Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru' (ASDAS), 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru' (BASDAI), 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi' (BASFI), 'Bath Ankilozan Spondilit Global Skoru (BAS-G), 'Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi' (BASMI), 'Dougados Fonksiyonel İndeksi' (DFI), 'Spondiloartropatiler için Sağlığı Değerlendirme Anketi' (HAQ-S), 'Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği' (ASQoL) kullanılmaktadır.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

AS tanısına yönelik spesifik bir laboratuvar testi olmamakla beraber inflamasyonun değerlendirilmesinde 'Eritrosit Sedimentasyon Hızı' (ESH) ve 'C-

Reaktif Protein' (CRP)'den faydalanılır, fakat bu testlerin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. AS hastasında ESH ve CRP yüksekliği hastalık aktivasyonu açısından anlamlı olsa da spesifik bir test olmadığından klinik olarak da doğrulamak gerekir (17). Serum matriks metalloproteinaz-3 (sMMP-3), serum kartilaj glikoprotein-39, serum IL-6, serum agregan 846 epitop, serum vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), serum C2C neoepitop, , idrar piridinolin ve deoksipiridinolin ve idrar C-terminal telopeptit-1'i AS hastalarında tanısallık ve/veya hastalık aktivasyonunda kullanılmak üzere çalışılan biyomarkerlerdir (53).

Kronik hastalık anemisi görülebilir. Romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrulin peptit (anti-CCP) ve anti-nükleer antikor (ANA) genellikle negatiftir. Hastalığın aktivasyonunda serum alkalin fosfataz değerleri yükselir. Serum immünglobulin A (IgA) artışı yaygındır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda HLA-B27 (+) saptanır. AS hastalarında periferik eklemlerdeki eklem sıvısı nonspesifik inflamatuvar karakterdir (42).

2.1.7. Görüntüleme

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür. Bazı hastalarda yapısal hasarın direkt grafide gösterilmesi için yaklaşık 7-10 yıllık bir süre gerekebilir (13).

Sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktir. SİE'in iliyak yüzünde kırık daha ince olduğu için, AS'li hastalardaki en erken bulgu SİE'nin bu yüzündeki subkondral kemikte meydana gelen düzensizlikler, erozyon ve sklerozdur. Erozyonlar ilerledikçe, başlangıçta eklem aralığında genişleme olur daha sonra fibroz doku ve kemik ankilozu meydana gelerek eklemde kapanma olur. Hastalığın tanısında kullanılan Modifiye New York Kriterleri'ndeki sakroiliitin radyografik olarak derecelendirilmesine göre;

Evre 0: Normal, SİE normal görünümde.

Evre I: Kuşkulu, özgül olmayan değişimler var.

Evre II: Minimal anormallik- eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar.

Evre III: Bariz anormallik- erozyon, skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz bulgularından birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroiliit.

Evre IV: Şiddetli anormallik- total ankiloz (54).

Vertebral endplate'lerin ön köşelerindeki fokal sklerosis, 'parlayan köşeler' ve erozyonlar 'Romanus lezyonları' AS'in erken karakteristik bulgularıdır. Steril spondilodiskit olan 'Anderson lezyonları' hastalığın ilerlemesiyle grafilerde görülebilir. Grafide disk aralığında azalma ve düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır. uzun süreli AS'de spinal osteoporoz sıklıkla görülür. AS'de omurlarda tipik olarak kareleşme gözlenir. Konkav olan omurların erozyon ve erozyon sonrası reaktif sklerozu omurların kareleşmesine yol açar (17).

Sakroileit tanısını koymada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) en ideal görüntüleme yöntemidir. MRG direkt grafide SİE'i normal görünümde olan nonradyografik AS hastalarının tespitinde çok faydalıdır. Aktif sakroileit bulgularından olan kemik iliği ödemi T-2 sekansı ve gadolinyum sonrası T-1 sekansında; kemik erozyonları, sklerosis, ankiloz ve periartiküler yağ birikimi gibi kronik hastalık bulguları ise T-1 sekansında saptanmaktadır. Aksiyel AS hastalarında MRG sensitivitesi %70, spesifikliğı %75 olarak bulunmuştur (54,55).

Ultrasonografi (USG) AS hastalarında enteziti saptamada ve takiplerinde skorlamada kullanılabilir.

2.1.8. Tanı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Tanı için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. AS tanısı günümüzde kullanılan kriterler Modifiye New York Kriterleri'dir (Tablo 1) (17).

Tablo 1. Modifiye New York Tanı Kriterleri

Klinik kriterler:

1. En az üç aydır var olan egzersizle düzeliş istirahatte düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması

Radyolojik kriterler:

1. Evre 2-4 bilateral sakroileit
2. Evre 3-4 unilateral sakroileit

Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroileit

Modifiye New York tanı kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir. Fakat bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılmayan, hafif veya erken formları tanımada yeterli bulunmamaktadır.

2.1.9. Tedavi

Tedavideki ana hedef semptom ve inflamasyonları kontrol altında tutarak, yapısal hasarın ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak, yaşam kalitesini uzun bir süre en üst seviyede tutmaktır. AS'li hastalardaki tedavi yöntemleri farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu içermektedir. Ayrıca AS tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (56).

2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli bölümü hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkin bulunmakla birlikte terapistin gözetiminde yapılan egzersizler daha etkili bulunmuştur (56). AS'de fizyoterapi ek tedavi olarak düşünülmelidir. Antiinflamatuvar tedavinin yerini alacak veya onun alternatifi olacak şekilde tedavi planlanmamalıdır. Hastalar yüzme gibi sportif aktivitelere yönlendirilmeli, egzersizleri ve sportif faaliyetleri yaşam boyu uygulayabilmeleri ve bunları günlük yaşam aktiviteleri arasına katabilmeleri için teşvik edilmelidir (57).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler

2.1.9.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

AS'li hastalarda kontrendikasyon yoksa ilk seçenek ilaçlar NSAİİ'dir. NSAİİ grubu ilaçların etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (58). NSAİİ'lerin sürekli kullanımıyla isteğe bağlı olarak lüzum halinde kullanımının karşılaştırıldığı 2 yıllık randomize kontrollü çalışmada sürekli NSAİİ kullanan gruptaki AS'li hastalarda lüzum halinde alan AS'li hastalara göre radyografik progresyonu anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (59). NSAİİ kullanan AS ve non-radyografik aksiyal SpA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada yüksek dozda NSAİİ alanların düşük dozda alanlara göre radyografik progresyonunun daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca başlangıçta sindesmofti olanlara ek olarak aktif hastalığı olanlarda ve yüksek CRP düzeyi olan hastalarda NSAİİ'lerin radyografik progresyon üzerine etkisinin daha

dramatik olduğu gözlenmiştir (60). Güncel yaklaşım semptomatik AS hastalarının NSAİİ kullanımının uygun dozda ve devamlı olması yönündedir. Aktif AS'li hastalarda en az 2 NSAİİ toplamda en az 4 hafta denenmelidir (10). Gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkiler açısından tedavi öncesi ve tedavi sırasında hasta bilgilendirilmelidir.

2.1.9.2.2. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Sulfasalazin (SLZ)' in AS hastalarında periferik eklem şikayetleri ve sabah tutukluğu üzerine etkinliği saptanmış, ancak aksiyal tutulum üzerine etkili bulunmamıştır (61). Sulfasalazin 2-3/gr/gün dozunda başlanır.

Metotreksat (Mtx) ve leflunomid'in periferik artrit üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen her ikisi de aksiyel tutulum üzerine etkili bulunmamıştır (62,63).

2.1.9.2.3. Biyolojik Tedaviler

AS tedavisinde en çok kullanılan biyolojik ajanlar TNF inhibitörleri olan biyolojik ajanlardır. İnfliksımab (şimerik TNF inhibitörü), Etanercept (füzyon protein TNF inhibitörü), Adalimumab (insan TNF inhibitörü), Golimumab (insan TNF inhibitörü) ülkemizde de kullanımı onay almış ve oldukça sık kullanılan TNF inhibitörleridir. Etanercept soluble TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını engeller. Adalimumab, golimumab ve infliksımab ise TNF- α 'ya karşı monoklonal antikordlardır. Hastalığın erken evresinde ve geç evresinde de anti-TNF- α tedavisinin etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (64,65). Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, NSAİİ ve periferik tutulumu olan AS'li hastalar NSAİİ'ye ek olarak SLZ gibi bir DMARD kullanılmasına rağmen halen aktif hastalığa sahipse anti-TNF- α ilaçlara geçilmesi önerilmektedir. 2010 ASAS güncellemesinde; en az 2 farklı NSAİİ, toplam en az 4 hafta kullanıldıktan sonra tedaviye yanıt alınamazsa anti-TNF- α tedavisine başlanması önerilmektedir (66). Tedavinin başlamasından 12 hafta sonra BASDAİ değerlerinde %50'den fazla veya mutlak 2 birim azalma olması veya uzman görüşünün tedavinin devamı yönünde olması halinde anti-TNF- α tedavisine devam edilir (66). Anti-TNF- α tedavisini kesmek uzun süreli hastalığı olanlarda hızlı relapsa neden olabilir (67). Yine ileri AS hastalarında remisyon sonrası anti-TNF- α tedavisi kesildiğinde relaps oranları erken AS olgularına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu

sebeple erken tanı koymak ve bir an önce anti-TNF- α tedavisine geçmek önerilmektedir (68). Anti-TNF- α tedavileri ciddi enfeksiyona yol açabilmekte ve latent tüberkülozu reaktivasyonuna yol açabilmektedir (69). En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur, ama çok az hastada tedavinin kesilmesini gerektirir. Hastalarda nadiren lupus benzeri reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, palmopustüler psoriyazis, eritema multiforme, kutanöz vaskülitler, demiyelizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği bulgularını kötüleştirilmesi ve lokal yan etkiler görülebilmektedir (17).

2.2. Romatoid Artrit (RA)

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid Artrit (RA) simetrik, periferik poliartrit ile seyreden ve etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıktır. Eklem hasarı ve sakatlığa yol açabilmektedir. Sistemik olarak akciğeri, kalbi ve böbrekleri tutabilir. Sinir, damar yapılarını etkileyebilir ve hematolojik problemlere neden olabilir (17).

RA prevalansı yaklaşık % 0,5-0,8 arasındadır (70). RA insidansı coğrafik farklılıklar gösterse de ortalama olarak 40/100000 civarındadır (71).

2.2.2. Etiyoloji

Etyolojisi bilinmeyen RA'nın genetik, hormonal ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir.

2.2.2.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler içerisinde en önemlisi 6. kromozomda taşınan HLA-DR4 allelidir. Hastaların %70'inde bu allelin varlığı saptanmıştır. Ayrıca DR-1, DR-6 ve DR-10 allelleri de RA riskini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (72).

2.2.2.2. Çevresel Faktörler

RA riski açısından en önemli çevresel faktörlerden biri sigara olarak bulunmuş, ayrıca sigaranın RA etyolojisi yanında hastalık aktivitesi üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (73).

2.2.2.3. Hormonal Faktörler

Östrojenin inflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir. Kadın/Erkek oranı 2-4/1 bulunmuştur. Yaş ilerledikçe hastalar arasındaki cinsiyet farkının önemi azalmaktadır (74).

2.2.3. Patogenez

RA'daki inflamasyonda immün sistemin self-toleransının kırılması önemli rol oynamaktadır. Hem hümmoral hem de hücressel immünite bu yanıtta görev almaktadır (75).

Toll-like reseptörler (TLR), eklemdaki antijen sunan hücreleri aktive ederler. Daha sonra sinovyal CD4+ T hücreleri, TH1 ve TH17 hücrelerine dönüşür; CD4+ TH hücreleri B hücrelerini uyarıp bir kısmının otoantikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmasına neden olurlar. Romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid (anti-CCP)'den oluşan immün kompleksler kompleman yolağını aktifleştirirler. Efektör T hücreleri sinovyal makrofaj ve fibroblastları uyararak TNF- α da dahil bir çok proinflamatuvar sitokini salgılatırlar. TNF- α endotelyal hücrelerin adezyon moleküllerinin up regülasyonuna yol açar. Böylece IL-1, IL-6, granulosit-makrofaj stimule edici faktör (GM-CSF) gibi diğer inflamatuvar sitokinler salgılanır. Ayrıca TNF- α , dickkopf-1 ekspresyonunu arttırarak kemik destrüksiyonu ve şekillenmesi üzerine önemli rol oynamaktadır (76).

2.2.4. Klinik

Romatoid artrit genellikle simetrik, poliartrit ile prezente olmaktadır. Fakat bu hastalarda ateş, terleme, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, anksiyete gibi non-spesifik semptom ve bulgular hastalığa eşlik edebilmektedir.

2.2.4.1. Eklem Bulguları

Artrit genellikle simetrik, poliartrit şeklinde görülmektedir. Erozyon ve deformitelerle seyreder. PİF, MKF, el bilek ve omuz eklemleri sık tutulan eklemler olmakla birlikte DİF eklem tutulumu beklenmez. Romatoid artrit elde karakteristik tutulumlar gösterir. Bunlar:

(-) Proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile birlikte parmaklarda unlar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ("Z" deformitesi);

(-) DIF eklemlerinin fleksiyonu ile birlikte PIF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi);

(-) PIF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DIF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi),

(-) Birinci interfalangeal eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklem flexiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı.

Vertebral eklemler atlantoaksiyel eklem dışında etkilenmezler. Yine sakroiliyak eklemler de tutulumu beklenmeyen eklemlerdendir. Kronik dönemde atlantoaksiyel subluksasyon, krikaritenoid eklem ve temporomandibüler eklem tutulumu görülebilir (74).

2.2.4.2. Eklem Dışı Tutulum Bulguları

Eklem dışı bulgular RF pozitif hastalarda daha çok görülmektedir. Özellikle akciğer tutulumu, kardiyovasküler tutulum erken ölüm ve morbidite riskini arttırmaktadır (77).

- **Cilt tutulumu:** Başta romatoid nodüller olmak üzere, Raynaud's fenomeni ve kutanöz vaskülitler görülebilmektedir (77).

- **Diğer kas-iskelet sistemi bulguları:** Kas atrofisi, periartiküler osteoporoz, yaygın osteoporoz ve osteoporotik kırıklar saptanmaktadır (78).

- **Kardiyak tutulum:** En sık olarak perikardit görülür. Semptomatik perikardit oldukça nadirdir (78).

- **Akciğer tutulumu:** Plevral effüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, fibrozis ve pulmoner nodüller görülebilir. Plevral effüzyonu eksuda karakterindedir (78).

- **Göz tutulumu:** En sık Sjogren sendromu şeklindedir. Bunun dışında keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit ve skleromalazi görülebilir (78).

- **Sinir sistemi tutulumu:** Diffüz sensorimotor nöropati, mononöritis multipleks, meningoensefalopati, nöbetler ve nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir (78).

- **Hematolojik tutulum:** Nötropeni, trombositopeni, kronik hastalık anemisi görülebilmektedir. Splenomegali ve nötropeni ile birlikte olan Felty sendromu gelişebilir. RA hastalarında lenfoma riskinin arttığı gözlenmiştir (79).

- **Böbrek tutulumu:** RA hastalarında böbrek tutulumu olabilir. Proteinüri görülebilir. Membranöz nefropati eşlik edebilir. Ayrıca RA, sekonder amiloidozun önemli nedenlerinden bir tanesidir (78).

- **Nörolojik tutulum:** En sık görülen nörolojik bulgu karpal tünel sendromudur. Mononöritis multipleks, tarsal tünel sendromu ve servikal myopati de RA' lı hastalarda gelişebilmektedir (78).

- **Vaskülitik tutulum:** RA seyrinde en sık küçük damar vaskülit, iskemik ülserasyon görülür (78).

2.2.5. Tanı

RA tanısı kronik inflamatuvar artritinin semptom ve bulgularının yardımıyla konulmaktadır. Laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular destekleyicidir. 2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatizma Derneği (EULAR) işbirliğiyle 1987'de belirlenen kriterler gözden geçirilmiş ve 2010 ACR/ EULAR sınıflama kriterleri olarak tanımlanmıştır (Tablo 2) (80). Skor olarak 0 ile 10 arasında değişen bu sistemde RA tanımı için toplam skorun ≥ 6 olması gerektiği belirlenmiştir. Bu kriterlerle erken tanı ve hastalığın tedavisinin daha erken başlanması hedeflenmiştir. Eski sınıflama kriterinden farklı olarak yenisine anti-CCP eklenmiştir. Erken RA'larda görülmeyen romatoid nodül ve radyografik kemik hasarı çıkartılmıştır.

Tablo 2. ACR/EULAR 2010 RA sınıflama kriterleri

		Puan
Eklem Tutulumu	1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği)	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (MKF, PİF, MTF, el bileği)	2
	4-10 küçük eklem	3
	>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5
Seroloji	Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
	Düşük titrede RF veya anti-CCP pozitifliği	2
	Yüksek titrede RF veya anti-CCP pozitifliği	3
Akut Faz Reaktanları	Normal CRP ve normal ESH	0
	Anormal CRP veya anormal ESH	1
Semptomların süresi	<6 hafta	0
	≥ 6 hafta	1

2.2.6. Ayırıcı Tanı

RA, artrit ile seyreden çoğu hastalıkla karıştırılabilir. Bu hastalıklar arasında; bağ dokusu hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, sjögren sendromu), psöriatik artrit, polimiyalji romatika, sarkoidoz, spondiloartropati, enfektif artritler (septik artrit ve parvovirus gibi akut viral artritler), kristal artropatiler ve fibromiyalji sayılabilir (78).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Farmakolojik olmayan Tedavi

Kronik dönemdeki hastalarda dinamik germe egzersizlerinin hastalık iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer etkili non-farmakolojik tedaviler fizik tedavi modaliteleri, iş meşguliyet tedavileri ve balneoterapidir (78).

2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi

2.2.7.2.1. Non-steroid antinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Hem analjezik hem de antiinflamatuar özellikleri olan bu ilaçlar etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe ederek göstermektedirler. Semptomları baskılayıp, ağrıyı kontrol etmek amacıyla kullanılırlar. Semptomları başlangıçta hızla baskılamalarına rağmen hastalığın gidişi üzerine etkileri yoktur. Bu ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem üzerine olmaktadır. Uzun süreli kullanımlarında renal fonksiyonlar dikkatle takip edilmelidir (78).

2.2.7.2.2. Glukokortikoidler

Kuvvetli antiinflamatuar etkiye sahiptirler. Oral, intravenöz ve intraartiküler olarak uygulanabilirler. Semptomları oldukça hızlı baskılayabilirler. Çoğunlukla DMARD grubu ilaçların etkinlikleri ortaya çıkana kadar köprü tedavi ve DMARD tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadırlar. Uzun süreli glukokortikoid kullanımı ile osteoporoz riskinin yanı sıra kardiyovasküler ve diğer uzun dönem istenmeyen etkilerin gelişme riski artmaktadır. Hastalar bu istenmeyen etkiler açısından yakından izlenmelidir (78).

2.2.7.2.3. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)

Hastalık gidişi üzerine etkinlikleri olan ilaçlar oldukları için bu isim verilmiştir. Klinik etkinliklerinin ortaya çıkması yavaş olup yaklaşık 4-12 haftayı bulmaktadır. Metotreksat, hidroksilorokin, sülfosalazin,, leflunomid, siklosporin gibi ilaçlar bu gruptaki başlıca ilaçlardır. RA tanısı konulur konulmaz bir an önce modifiye edici ilaçlar başlanıp, NSAİİ veya glukokortikoid yapılı ilaçlar azaltılmalıdır.

En yaygın kullanılan DMARD metotreksattır. Klinik etkisi diğerlerinden daha kısa sürede ortaya çıkar. Karaciğer ve akciğer üzerine toksisite gelişebilir. Bu yüzden tedavi öncesi akciğer grafisi çekilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri çalışılmalıdır (78).

2.2.7.2.4. Biyolojik Tedaviler

TNF- α üzerinden etkili tedaviler RA tedavisinde oldukça önemli olmuştur. Günümüzde anti-TNF- α tedavi olarak infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol ve golimumab kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda anti-TNF tedavilerin; hastalığın klinik ve radyolojik bulguları ile birlikte eklem hasarı üzerine de olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Bu tedaviler, aktif enfeksiyon ya da hipersensitivite reaksiyonları varlığında kullanılmamalıdır.

Bu ajanlar dışında IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, insan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijeni blokajı yapan Abatasept, kimerik CD20 monoklonal antikoru ritüksimab ve IL-6 monoklonal antikoru tocilizumab da RA tedavisinde kullanılmaktadır (81).

2.3. Wingless Yolakları

Wingless (Wnt) yolağı, çok sayıda ligand, reseptör ve inhibitörlerden meydana gelir. Wnt yolağı embriyogenesis, organogenesis, postnatal gelişim ve erişkinlerde lenfosit, deri, kolon ve kemik gibi dokuların rejenerasyonu için oldukça önemlidir. Wnt ligandları Frizzled (Fzd) reseptörlerine, düşük dansiteli lipoprotein ile ilişkili reseptör (LRP) 5 veya 6'ya bağlanarak etkinlik gösterirler (6).

Wnt yolağı canonical ve non-canonical olarak sınıflandırılmıştır. Canonical Wnt yolağı ile β -catenin hücre içinde stabilize edilerek çekirdeğe taşınır ve gen ekspresyonuna neden olur (82). β -catenin, osteoblastların erken proliferasyonu ve farklılaşması ve osteoklastların baskılanması için önemlidir (83). Wnt yolağındaki

değişiklikler aşırı kemik yapımına veya kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. Canonical Wnt yolağı, Wnt inhibitör faktör 1, sklerostin, ‘secreted Frizzled-related protein’ (sFRP) ve Dickkopf-1 gibi antagonsitler tarafından düzenlenir. Frizzled-related proteinleri canonical Wnt yolağı üzerine etkilerini, Wnt proteinlerine bağlanarak gerçekleştirir ve bu proteinde meydana gelen mutasyonlar insanlarda gelişen osteoartritle ilişkili bulunmuştur (84). Dkk-1 ise LRP5 ve 6 reseptörleri üzerinden etki ederek Wnt yolağını inhibe eder.

2.3.1. Wingless Yolak İnhibitörleri

2.3.1.1. Dickkopf

Dickkopf sisteinden zengin çok sayıda alt tipi olan bir protein olmakla birlikte en fazla araştırılan üzerinde bilgi sahibi olunan alt tipi Dickkopf-1 (Dkk-1)’ dir. Dkk-1 Wnt yolağının doğal bir inhibitörüdür (85). Dkk-1, hücre yüzeyindeki LRP5 ve LRP6 reseptörlerine bağlanarak canonical Wnt/ β -catenin sinyal yolağını inhibe etmektedir (86). Farelerde yapılan bir çalışmada azalmış Dkk-1 ekspresyonuyla yüksek kemik kütlesi arasında ilişki saptanmıştır (87). Diffüz idyopatik skeletal hiperostoziste düşük Dkk-1 seviyeleri ile omurga tutulumunun ciddiyeti arasında ilişki saptanmıştır (88). Yine AS’li hastalarda fonksiyonel Dkk-1 seviyelerindeki düşüklük ile radyolojik tutulumun şiddeti arasında negatif korelasyon belirlenmiştir (89). Ters olarak da artmış Dkk-1 düzeyleri ile osteopeni birlikteliği saptanmıştır (90,91). Ankilozan spondilitli bazı hastaların değerlendirildiği çalışmalarda serumda yüksek düzeydeki Dkk-1’in disfonksiyonel olduğu düşünülmüş; LRP-5 reseptörüne bağlanarak ölçülen ‘fonksiyonel’ Dkk-1 seviyeleri düşük saptanmıştır (33).

2.3.1.2. Sklerostin

Sklerostin osteositler tarafından sekrete edilmektedir. Wnt/ β -catenin yolağının Dkk-1 gibi doğal inhibitörüdür. Etkisini LRP4-5-6’ya bağlanarak göstermektedir (92). AS’li hastalarda sklerostin seviyelerindeki düşüklük ile yeni kemik oluşumu arasında bağlantı gösterilmiş ve sindesmoft riski ile düşük sklerostin seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (93).

Paratiroid hormon tedavisi altında kronik paratiroid yüksekliğinin sklerostin seviyelerini azalttığı ve kemikler üzerinde anabolik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir

(94). Mekanik yüklenmenin de sklerostin seviyelerini düşürüp anabolik etki ortaya çıkardığı saptanmıştır (95). Sklerostinin yüksek seviyeleri, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) seviyelerini artırarak ve osteoprotegerin seviyelerini azaltarak katabolik olarak etkili olabilir (96). Ankilozan spondilitli hastalarda, sklerostin seviyesinin düşüklüğü yeni kemik oluşumunun bir göstergesi olabilir ve omurgadaki yapısal değişiklikleri tahmin etmek için yol gösterici olabilir (93).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran, ankilozan spondilit(AS) tanılı 70 hasta, romatoid artrit (RA) tanılı 60 hasta ve 31 sağlıklı kontrol dahil edildi. Ankilozan spondilit hastaları Modifiye New York Kriterlerine göre seçildi ve anti-TNF- α tedavi (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab) alanlar, NSAİİ, sülfosalazin kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Romatoid artrit hastaları 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre seçildi ve anti-TNF- α tedavi (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab) alanlar, ve anti-TNF- α naive DMARD (metotreksat, leflunamid, sulfasalazin, hidroksiklorokin) alanlar çalışmaya dahil edildi. . Ankilozan spondilit ve romatoid artrit hasta grupları anti-TNF- α tedavi alanlar ve anti-TNF- α naive olarak alt gruplara ayrıldı. Herhangi bir kronik hastalığı ve/veya inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan hastane çalışanları ve hastane ziyaretçileri sağlıklı kontrol grubuna alındı. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek, hastalara ve kontrollere bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 23.02.2015 tarih 2015/66 nolu etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldü. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince TF.15.34 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak.
2. Ankilozan spondilit hasta grubu için Modifiye New York tanı kriterlerini karşılamak.
3. Romatoid artrit hasta grubu için 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerini karşılamak.
4. Hasta gruplarının dosyalarındaki kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin son 3 ay içerisinde yapılmış olması.

5. Sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir kronik hastalık ve/veya sistemik hastalık öyküsü olmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Hasta grupları içerisinde ankilozan spondilit veya romatoid artritli farklı herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmak.
2. Hasta gruplarının dosyalarındaki kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin 3 aydan daha önce yapılmış olması.
3. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmak.
4. Bayan olgular için hamile olmak/bebek emziriyor olmak.

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

3.2. Değerlendirme

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik bilgileri ve hastalığa spesifik karakteristik özellikleri (örneğin; yaş, cinsiyet, kilo, ilk şikayetlerin başlaması ve tanı arasındaki süre, semptom süresi, aldığı tedaviler gibi) kaydedildi. Tüm olguların genel fizik muayenesi ve detaylı kas iskelet sistemi muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı.

3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hasta gruplarında ağrı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.

3.2.2. Kullanılan İlaçlar

Hastaların tanı anından itibaren daha önce kullandığı ilaçlar ve mevcut kullandığı ilaçlar ve dozları kaydedildi.

3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek ‘Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi’ (BASDAI) ve ‘Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi’-CRP (ASDAS) kullanılmıştır (97,98).

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek için Disease Activity Score (DAS) 28-CRP kullanıldı.

3.2.4. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı.

3.2.5. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

Ankilozan spondilit hastalarının fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile yapıldı.

3.2.6. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi

Ankilozan spondilit hastalarının lomber lateral, servikal lateral grafileri değerlendirildi. Omurgada meydana gelen yapısal hasarları ve yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için ‘modifiye Stoke AS Spine Score’ (mSASSS) kullanıldı. mSASSS metodunda lomber ve servikal vertebralar skorlandı. Lateral grafilerde 12. torasik vertebranın alt kenarı, beş lomber vertebranın hepsi ve sakrumun üst kenarı ile servikal 2. vertebranın alt kenarından 1. torasik vertebranın üst kenarına kadar 24 köşede anormallikler puanlandı. 0= anormallik yok 1=erozyon, skleroz veya kareleşme 2=sindesfomit 3= her iki tarafta tam köprüleşme. Osteofit gibi AS ile ilişkili olmayan anormallikler ve tam görülmeyen yerler skorlanmadı.

Romatoid artritli hastaların rutin poliklinik izleminde istenen son iki hafta içerisinde çekilmiş bilateral el-el bilek ve bilateral ayak grafileri Sharp/van der Heijde yöntemiyle skorlandı. Bu yöntemde erozyon ve darlık skorları ayrı ayrı skorlanır. Her el ve el bileği için erozyon değerlendirilmesinde 16 eklem (5 metakarpofalangeal (MKF), 4 proksimal interfalangeal (PİF), 1. metakarpın bazisi, 1. İnterfalangeal(İF), trapezium ve trapezoid tek bölge olarak, skafoïd, lunat) incelenir. Her alan için erozyon 0 ile 5 arasında skorlanır (5; tam destrüksiyon) ve maksimum erozyon skoru el ve el bilekleri için 160, ayaklar için 60’dır. Eklem aralığı daralması değerlendirmesinde 15 alan (4 PİF, 5 MKF, 3-5. Karpometakarpal (KMK), trapezium-trapezoid-skafoïd, kapitatum-skafoïd, radioskafoïd) ile her ayak için 6 eklem (5 MTF, 1. İF) incelenir. Her alan için eklem aralığı daralması 0 ile 4 arasında skorlanır (4; ankiloz) ve maksimum erozyon skoru el

ve el bilekleri için 120, ayaklar için 48'dir. Toplam Sharp/van der Heijde skoru 0 ile 448 arasında skorlandı.

3.2.7. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

DXA yönteminde proksimal femur total, femur boyun ve lomber vertebra total, Kemik mineral içeriği (KMI), kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik alanı, T ve Z skorları değerlendirilmektedir.

Kalça KMY (g/cm²), KMI (g), kemik alanı (cm²), T ve Z skoru ölçümü için hastalar, kolları yanlarda olacak şekilde sırt üstü pozisyonda masaya yatırılır. Ayakları arası mesafe 30 cm ve kalçalar 25 derece internal rotasyonda olacak şekilde ayak pozisyonlarında sabitlenir. Bu şekilde femur boynu masaya paralel hale getirilmiş olmaktadır. Çekim alanına kalça eklemi, femur boynu ve başı, intertrokanterik bölge ve intertrokanterik bölgeye komşu femur cismi girecek şekilde ölçüm gerçekleştirilir.

Vertebra KMY (g/cm²), KMI (g), kemik alanı (cm²), T ve Z skorlarının ölçümünde ise hastalar kolları yanlarda olacak şekilde sırt üstü pozisyonda masaya yatırılır. Normal lomber lordozu düzleştirmek için hastanın kalçası ve dizleri köpük blok yardımı ile 90 derece fleksiyona getirilir. Tarama bölgesinde metal nesnelerin olmamasına dikkat edilerek, çekim alanına L1- L4 ve arasındaki vertebraları içerecek, sakrum ile iliak kanatların bir kısmı da girecek şekilde çekim yapılmaktadır.

Yıllık rutin KMY, KMI, kemik alanı, T ve Z skorlarının ölçümü Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometri (DXA) (HOLOGIC 4500 A) ile yukarıda tarif edildiği şekilde yapılan ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının verileri dosyalarından tarandı ve son 3 ay içerisinde KMY ölçümü yapılmış ise çalışmaya dahil edilerek L1-L4 vertebra, sol femur proksimal boyun ve sol femur toplam KMY değerleri kaydedildi.

3.2.8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızın laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. C-Reaktif

protein (CRP) (Cobas Integra 400 plus, Rotkreuz, İsviçre) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (Eventus VacuPlus ESR 100, Ankara, Türkiye) aynı gün içerisinde çalışıldı.

Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin düzeyi ölçümü için antikoagülansız tüpe alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Daha sonra kan örnekleri 4000 rpm de 10 dakika sanrtifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -80 °C’ de saklandı.

3.2.8.1. Dickkopf-1 düzeylerinin ölçümü

Hasta ve kontrollerin Dickkopf-1 serum düzeyleri insan enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (ELISA) kiti (Sunred, Shangai, Çin) kullanılarak ölçüldü. Bu kit Dickkopf-1 serum düzeylerini ölçmek için ikili antikor sandiviç ELISA tekniğini kullanmaktadır. Dickkopf-1 monoklonal antikor ile önceden kaplanmış mikrolaka kullanıldı. Dickkopf-1 standartları (80,0; 40,0; 20,0; 10,0 ve 5,0 ng/mL) ve örnekler kuyucuklara eklendi. İnkübasyon yapıp, biyotin ile etiketlenmiş Dickkopf 1 antikorları eklendi ve immunkompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP eklendi. Tekrar inkübasyon yapıp, bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için yıkama yapıldı. Sonra kromojen A ve B çözeltisi eklendi ve mavi renk oluştu. Asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durdururdu ve son renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu (ELx 800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek, ABD) ile 450 nm’ de okundu. Hasta ve kontrollerin Dickkopf 1 düzeyi standart grafik yardımıyla hesaplandı.

3.2.8.2. Sklerostin düzeylerinin ölçümü

Hasta ve kontrollerin sklerostin serum düzeyleri insan enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (ELISA) kiti (Sunred, Shangai, Çin) kullanılarak ölçüldü. Bu kit sklerostinin serum düzeylerini ölçmek için ikili antikor sandiviç ELISA tekniğini kullanmaktadır. Sklerostin monoklonal antikor ile önceden kaplanmış mikrolaka kullanıldı. Sklerostin standartları (32,0; 16,0; 8,0; 4,0 ve 2 ng/mL) ve örnekler kuyucuklara eklendi. İnkübasyon yapıp, biyotin ile etiketlenmiş sklerostin antikorları eklendi ve immunkompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP eklendi. Tekrar inkübasyon yapıp, bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için yıkama yapıldı. Sonra kromojen A ve B çözeltisi eklendi ve mavi renk oluştu. Asit çözeltisi eklenerek

reaksiyon durdururdu ve son renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu (ELx 800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek, ABD) ile 450 nm’ de okundu. Hasta ve kontrollerin sklerostin düzeyi standart grafik yardımıyla hesaplandı.

3.2.9. İstatistiksel Yöntem

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasına Independent Samples T testi, 3 grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğinde takipli ve bilgilendirilmiş onayı alınmış ankilozan spondilit tanılı 70 hasta (anti-TNF- α tedavi alan 35 hasta ve anti-TNF- α naive 35 hasta) , romatoid artrit tanılı 60 hasta (anti-TNF- α tedavi alan 30 hasta ve anti-TNF- α naive 30 hasta) ve 31 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Bu grupların demografik özellikleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

4.1. Demografik Özelliklere Göre Tanımlayıcı Bulgular

Ankilozan spondilit tanısı alan 70 hastanın yaş ortalaması $39,32 \pm 6,79$; romatoid artrit tanısı alan 60 hastanın yaş ortalaması $48,85 \pm 11,59$ ve kontrol grubundaki 31 olgunun yaş ortalaması $41,96 \pm 10,91$ bulundu. Romatoid artrit grubunun yaş ortalaması, ankilozan spondilit ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$) ankilozan spondilit ile kontrol grupları arasında fark bulunmadı ($p=0,248$). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $42,46 \pm 11,14$ ve $41,46 \pm 10,82$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,712$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $49,50 \pm 11,66$ ve $47,40 \pm 11,62$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,473$).

Ankilozan spondilit grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $27,24 \pm 4,32$; romatoid artrit grubunun VKİ ortalaması $27,87 \pm 5,31$ ve kontrol grubunun VKİ ortalaması $22,56 \pm 3,82$ bulundu. Kontrol grubunun VKİ ortalaması, ankilozan spondilit ve romatoid artrit grubuna göre anlamlı olarak düşükken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$) ankilozan spondilit ile romatoid artrit grupları arasında fark bulunmadı ($p=0,436$).

Ankilozan spondilit grubunun semptom süresi $12,2 \pm 6,36$ ve romatoid artrit grubunun semptom süresi $11,03 \pm 7,83$ olarak saptandı ve semptom süresi açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,351$) (Şekil 1). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının semptom süreleri sırasıyla $13,54 \pm 6,16$ ve $10,85 \pm 6,37$

olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,108$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının semptom süreleri sırasıyla $12,93\pm7,07$ ve $9,13\pm8,21$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,03$).

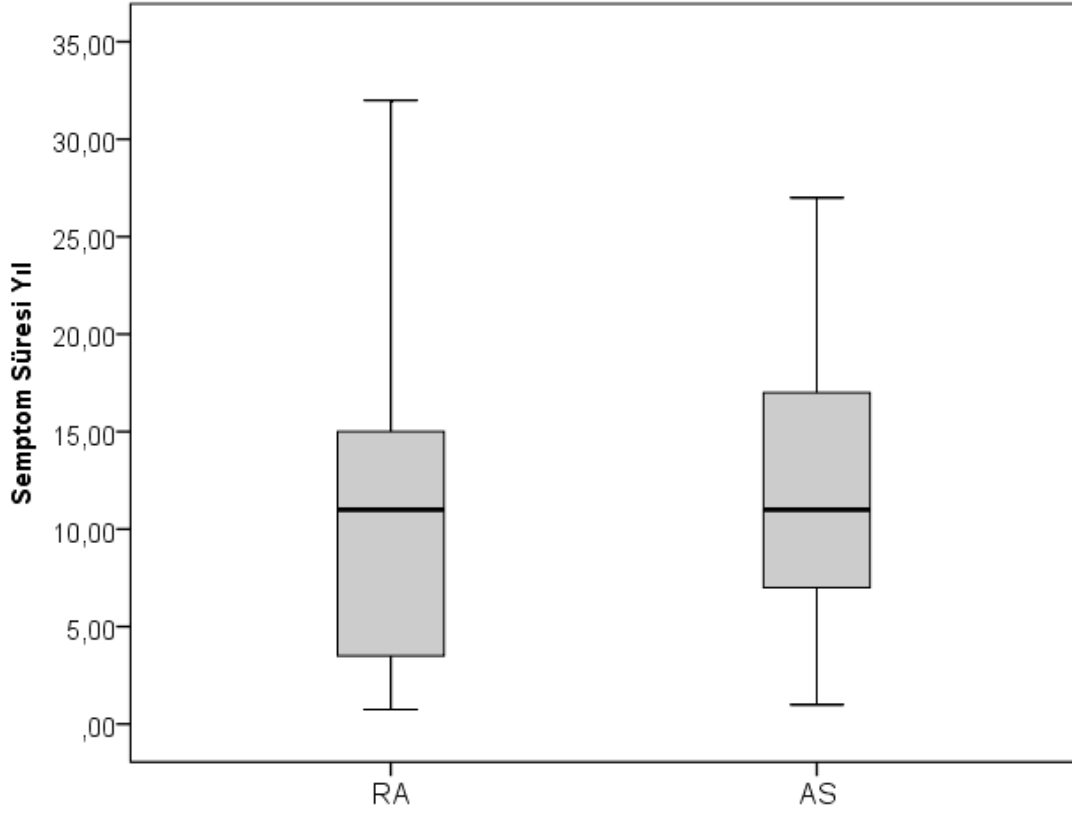
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

	Ankilozan spondilit	Romatoid Artrit	Kontrol	P-Değeri
Olgu sayısı	70	60	31	-
Yaş (Yıl)	$39,32\pm6,79$	$48,85\pm11,59$	$41,96\pm10,91$	0,001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	18/52	53/7	14/17	0,001
VKI(kg/m²)	$27,24\pm4,32$	$27,87\pm5,31$	$22,56\pm3,82$	0,001
Postmenapozal olgu sayısı	6	23	-	0,01
Menapoz süresi (Yıl)	$3,16\pm1,94$	$4,93\pm3,77$	-	0,282
Semptom süresi (yıl)	$12,2\pm6,36$	$11,03\pm7,83$	-	0,351
Tanıda gecikme (yıl)	$5,33\pm5,08$	$1,12\pm1,63$	-	0,001

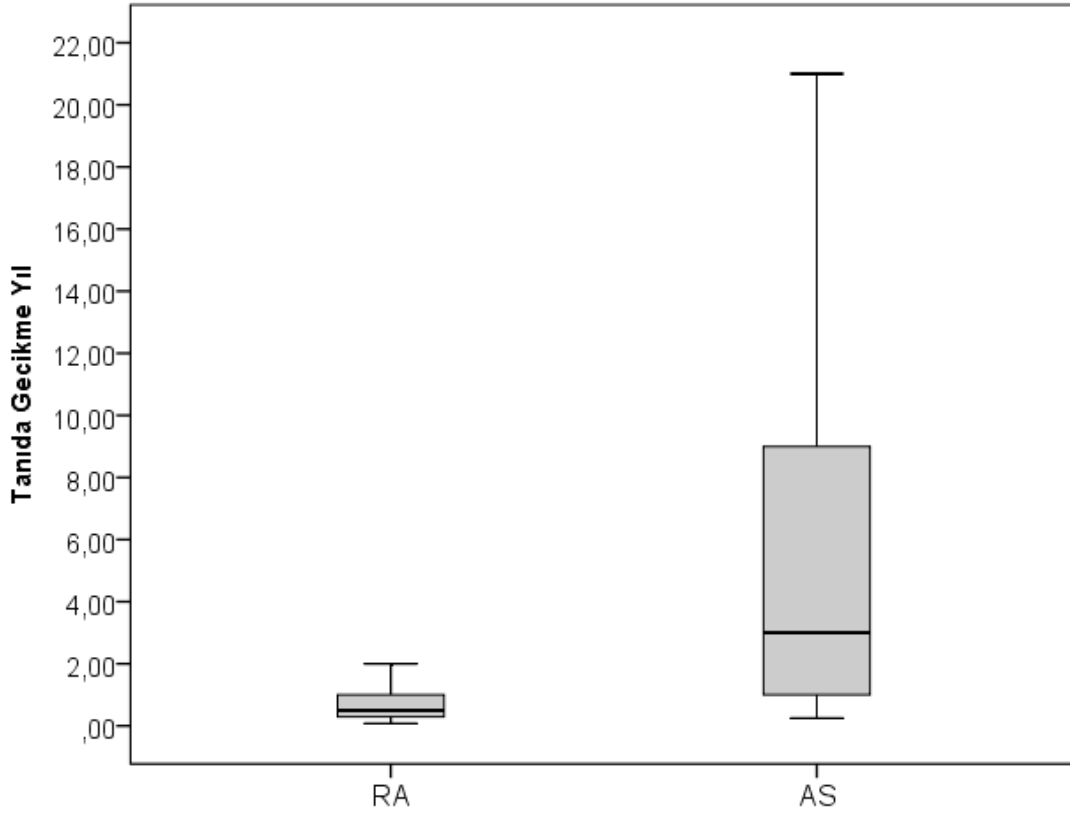
Ankilozan spondilit grubunun tanıda gecikme süresi $5,33\pm5,08$ ve romatoid artırt grubunun tanıda gecikme süresi $1,12\pm1,63$ olarak saptandı ve ankilozan spondilit grubunda romatoid artrit grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$) (Şekil 2). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının tanıda gecikme süreleri sırasıyla $5,00\pm4,55$ ve $5,65\pm5,60$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,484$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının tanıda gecikme süreleri sırasıyla $1,00\pm1,09$ ve $1,23\pm2,05$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,819$).

Çalışmaya alınan 70 AS'li hastanın 52'si erkek (%74,29), 18'i kadındı (%25,71). RA tanısı konan 60 hastanın 7'si erkek (%11,67), 53'ü kadındı (%88,33) . Kontrol grubunu oluşturan 31 sağlıklı gönüllünün ise 17'si erkek (%54,83), 14'ü

kadını (%45,17). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardı ($p=0,001$).



Şekil 1. Semptom Süresinin Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan Spondilit (AS) Grupları Arasında Karşılaştırılması
RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit



Şekil 2. Tanıda Gecikme Süresinin Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan Spondilit (AS) Grupları Arasında Karşılaştırılması

RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit

4.2. Laboratuvar Değerleri İle İlgili Bulgular

Ankilozan spondilitli, romatoid artritli hastaların ve kontrol grubunun ESH, CRP, Dkk-1, sklerostin değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4,5).

AS, RA ve kontrol gruplarının ESH değerleri sırasıyla $14,11 \pm 10,90$, $21,81 \pm 13,78$ ve $7,22 \pm 7,57$ olarak saptanmış ve anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 3). RA grubunun ESH değerleri AS grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$) AS grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,006$). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının ESH değerleri sırasıyla $11,57 \pm 9,81$ ve $16,65 \pm 11,46$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,086$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-

TNF- α naive gruplarının tanıda ESH değerleri sırasıyla $21,90 \pm 13,85$ ve $21,72 \pm 13,95$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,955$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, Dkk-1, sklerostin değerleri

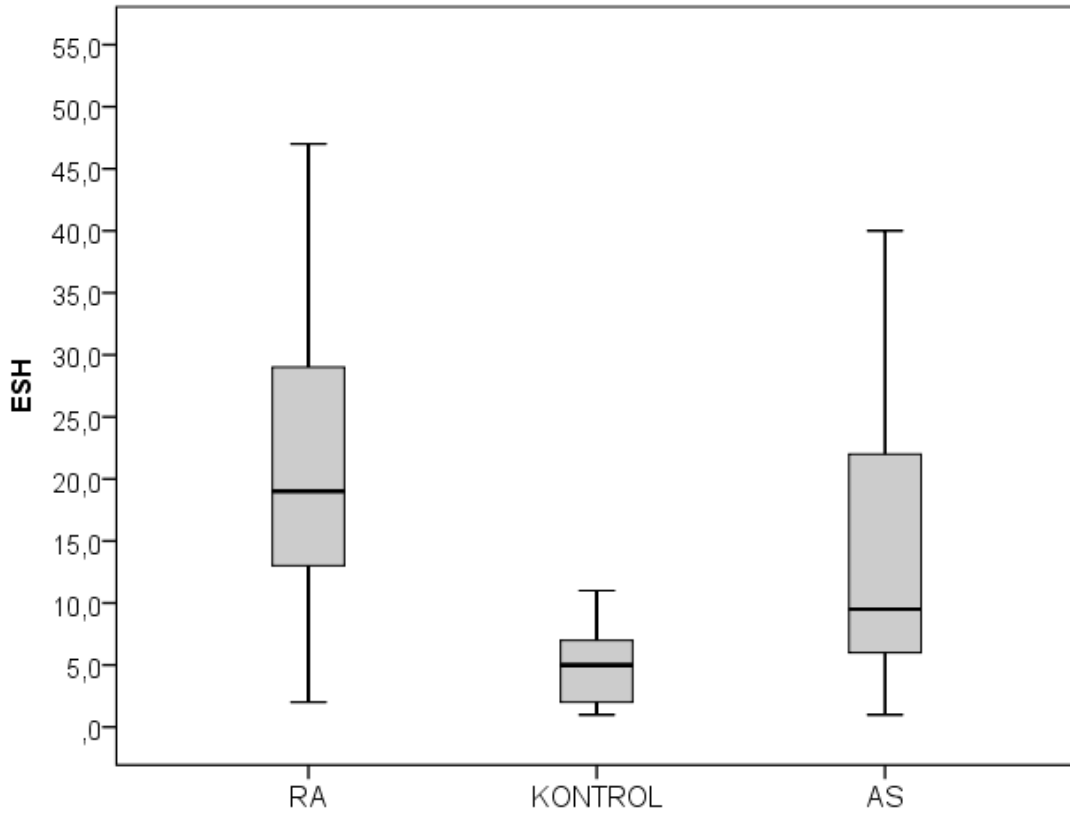
	AS (n=70)	RA (n=60)	KONTROL (n=31)	P-değeri
ESH(mm/h)	$14,11 \pm 10,90$	$21,81 \pm 13,78$	$7,22 \pm 7,57$	0,001
CRP(mg/L)	$8,30 \pm 9,00$	$9,58 \pm 15,28$	$2,03 \pm 2,53$	0,001
Dkk-1(ng/mL)	$79,94 \pm 107,43$	$120,25 \pm 150,14$	$273,05 \pm 157,49$	0,001
Sklerostin(ng/mL)	$24,58 \pm 22,78$	$30,65 \pm 26,27$	$89,35 \pm 37,23$	0,001

AS, Ankilozan spondilit; RA, romatoid artrit; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; Dkk-1, Dickkopf-1

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, Dkk-1, sklerostin değerleri

	ASgrup1	ASgrup2	RAgrup1	RAgrup2	p-değeri
ESH(mm/h)	$11,57 \pm 9,81$	$16,65 \pm 11,46$	$21,90 \pm 13,85$	$21,72 \pm 13,95$	0,002
CRP(mg/L)	$7,32 \pm 7,60$	$9,27 \pm 10,24$	$7,17 \pm 13,03$	$12,00 \pm 17,13$	0,377
Dkk-1(ng/mL)	$73,77 \pm 95,44$	$86,11 \pm 119,31$	$65,62 \pm 77,10$	$174,89 \pm 183,69$	0,002
Sklerostin(ng/mL)	$24,77 \pm 26,60$	$24,39 \pm 18,60$	$19,03 \pm 16,47$	$42,27 \pm 29,21$	0,001

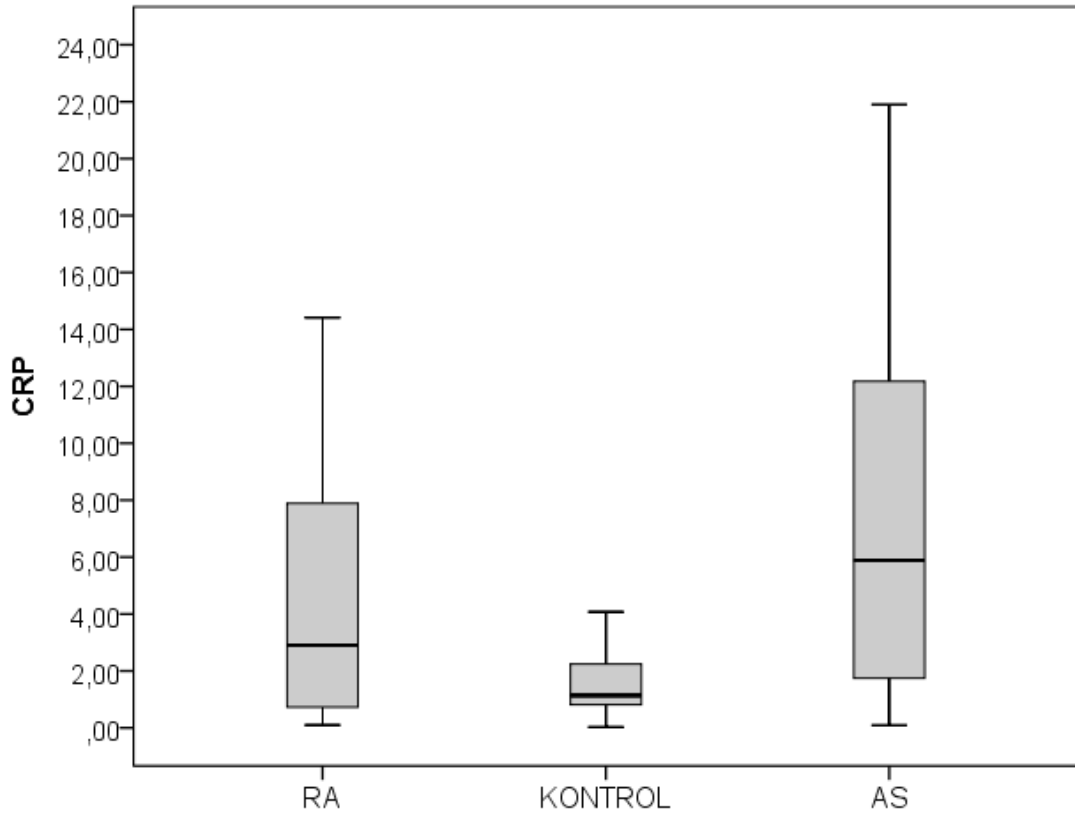
ASgrup1, AS-anti TNF- α tedavi alan hasta; ASgrup2, AS-anti-TNF- α naive hasta; RAgrup1, RA-anti-TNF- α tedavi alan hasta; RAgrup2, RA-anti-TNF- α naive hasta; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C- reaktif protein; Dkk-1, Dickkopf-1



Şekil 3. ESH değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri

ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit

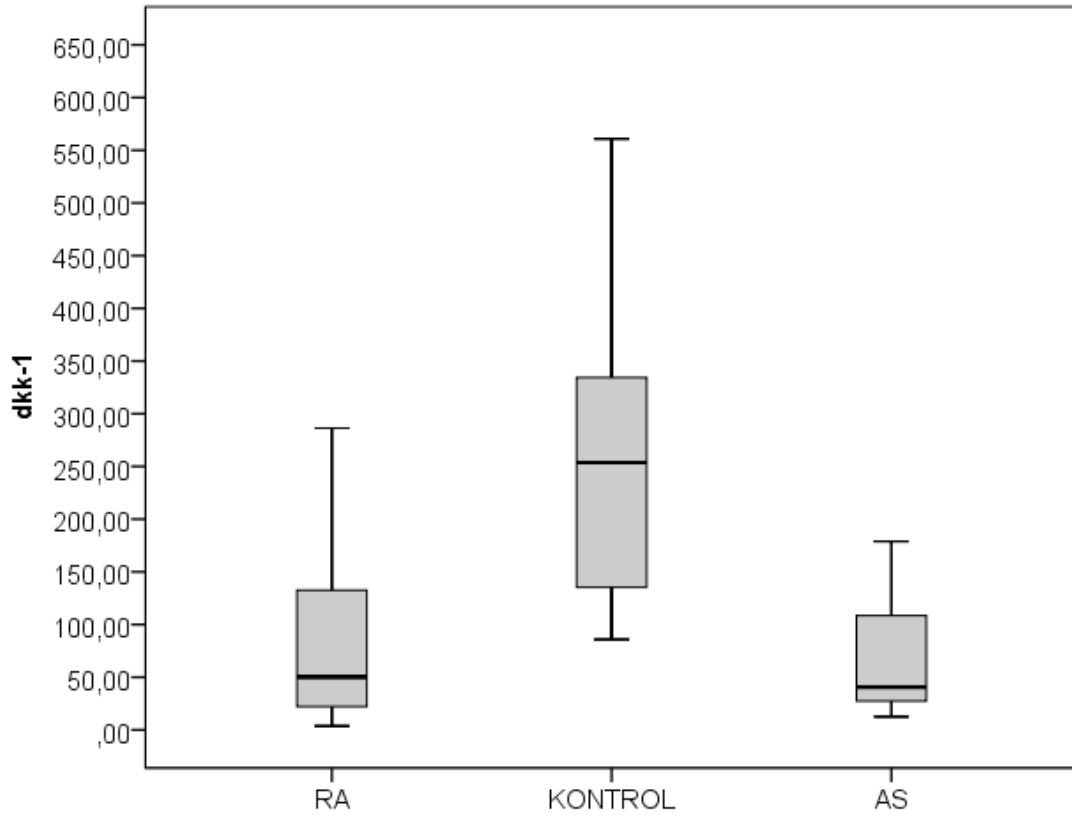
AS, RA ve kontrol gruplarının CRP değerleri sırasıyla $8,30 \pm 9,00$, $9,58 \pm 15,28$ ve $2,03 \pm 2,53$ olarak saptanmış ve anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 4). AS-anti-TNF- α tedavi alan, AS-anti-TNF- α naive, RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının CRP değerleri sırasıyla $7,32 \pm 7,60$, $9,27 \pm 10,24$, $7,17 \pm 13,03$, $12,00 \pm 17,13$ olarak saptanmış ve hasta alt grupları arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,377$).



Şekil 4. CRP değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri

CRP, C-reaktif protein; RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit

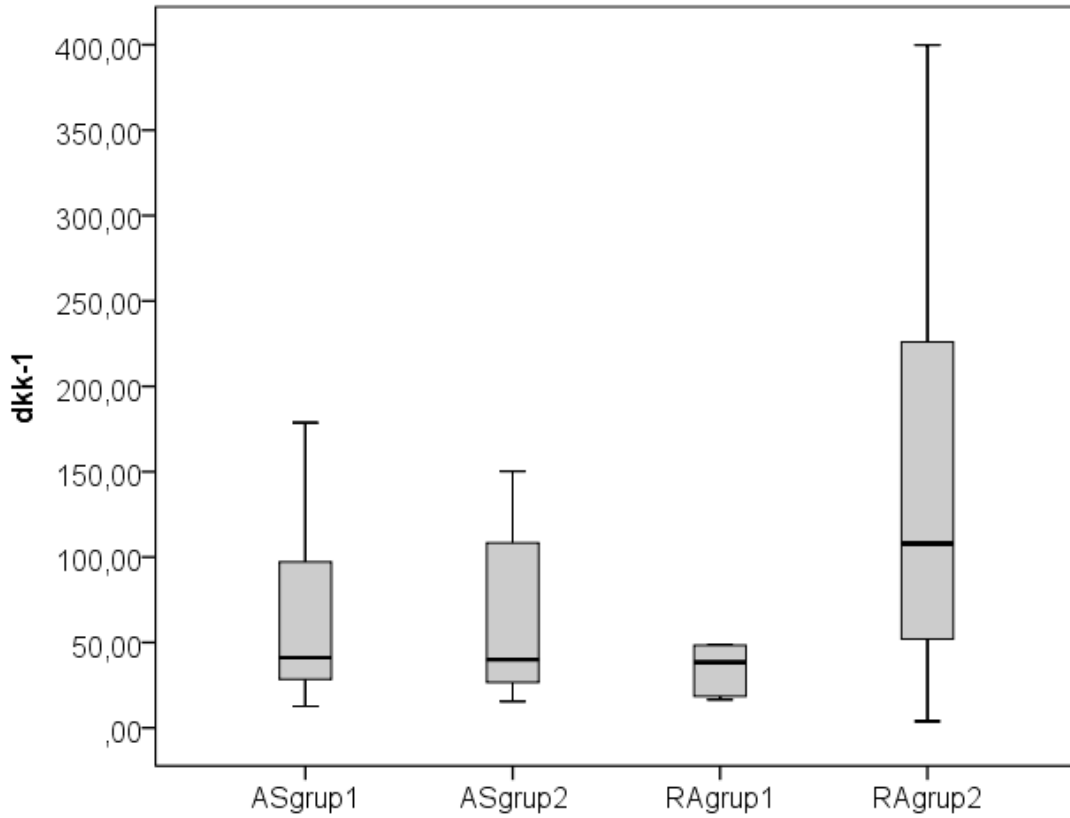
AS, RA ve kontrol gruplarının Dkk-1 değerleri sırasıyla $79,94 \pm 107,43$, $120,25 \pm 150,14$ ve $273,05 \pm 157,49$ olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 5). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının Dkk-1 değerleri sırasıyla $73,77 \pm 95,44$ ve $86,11 \pm 119,31$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,679$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının Dkk-1 değerleri sırasıyla $65,62 \pm 77,10$ ve $174,89 \pm 183,69$ olarak saptandı.



Şekil 5. Dkk-1 değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri

Dkk-1, Dickkopf-1; RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit

Gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Şekil 6). AS ve RA grupları alt gruplarına bakılmaksızın değerlendirildiğinde Dkk-1 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($0,091$). Buna karşın RA-anti-TNF- α naive hasta grubunun Dkk-1 değerleri AS grubunun hem anti-TNF- α tedavi alan, hem de anti-TNF- α naive gruplarının Dkk-1 değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,005$).

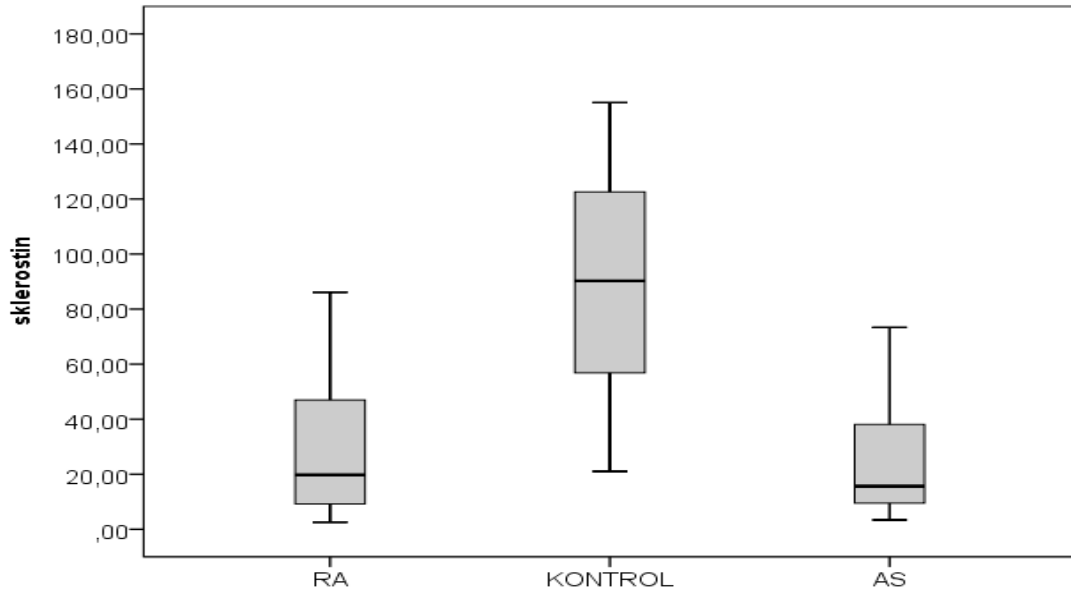


Şekil 6. Romatoid artrit ve Ankilozan spondilit hastalık alt gruplarının Dkk-1 değerleri

ASgrup1, AS-anti TNF- α tedavi alan hasta; ASgrup2, AS-anti-TNF- α naive hasta;

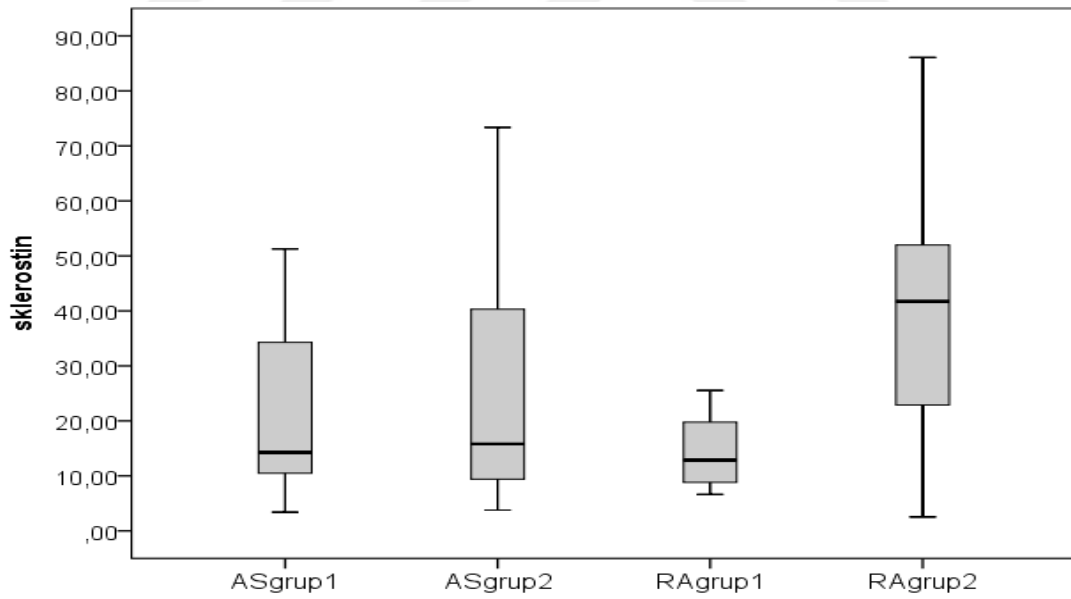
RAgrup1, RA-anti-TNF- α tedavi alan hasta; RAgrup2, RA-anti-TNF- α naive hasta

AS, RA ve kontrol gruplarının sklerostin değerleri sırasıyla $24,58 \pm 22,78$, $30,65 \pm 26,27$ ve $89,35 \pm 37,23$ olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Şekil 7). AS-anti-TNF- α tedavi alan ve AS-anti-TNF- α naive gruplarının sklerostin değerleri sırasıyla $24,77 \pm 26,60$ ve $24,39 \pm 18,60$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,945$). RA-anti-TNF- α tedavi alan ve RA-anti-TNF- α naive gruplarının sklerostin değerleri sırasıyla $19,03 \pm 16,47$ ve $42,27 \pm 29,21$ olarak saptandı, gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Şekil 8). AS ve RA grupları alt gruplarına bakılmaksızın değerlendirildiğinde sklerostin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($0,207$). Buna karşın RA-anti-TNF- α naive hasta grubunun sklerostin değerleri AS grubunun hem anti-TNF- α tedavi alan, hem de anti-TNF- α naive gruplarının sklerostin değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,003$).



Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarının sklerostin değerleri

RA, romatoid artrit; AS, ankilozan spondilit



Şekil 8. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalık alt gruplarının sklerostin değerleri

ASgrup1, AS-anti TNF- α tedavi alan hasta; ASgrup2, AS-anti-TNF- α naive hasta;
RAgrup1, RA-anti-TNF- α tedavi alan hasta; RAgrup2, RA-anti-TNF- α naive hasta

4.3. Hastalık aktivitesi, , fonksiyonellik ve radyografi ile ilgili bulgular

Bu alt başlık içerisindeki bulgular AS grubu için Tablo-6’da RA hastaları için ise Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. AS hastalarında BASDAI, ASDAS, BASMI, BASFI, MSASSS değerleri

	ASgrup 1	ASgrup 2	p-değeri
BASDAI	3,85±2,12	3,75±1,76	0,834
ASDAS	2,56±1,06	2,67±0,87	0,653
BASMI	4,09±1,88	3,24±1,64	0,05
BASFI	3,94±2,71	3,07±2,40	0,157
MSASSS	36,31±12,87	30,08±9,35	0,024

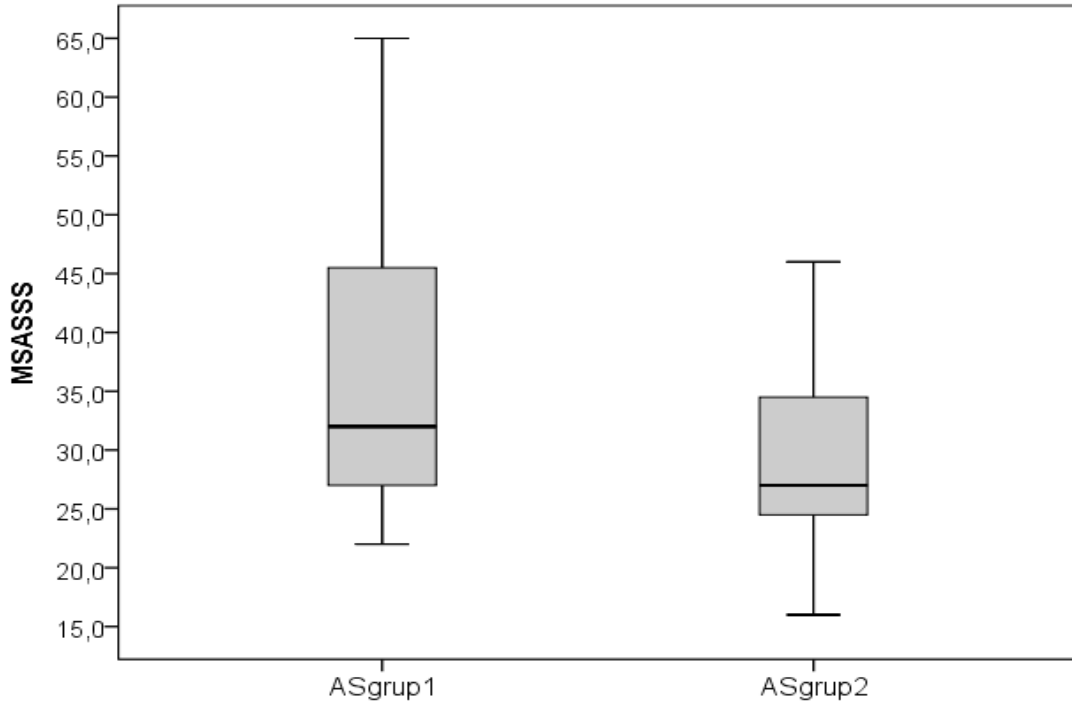
ASgrup 1, AS-anti TNF- α tedavi alan hasta; ASgrup 2, AS-anti-TNF- α naive hasta; BASDAI, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi; ASDAS, ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi; BASMI, Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi; BASFI, Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi; MSASSS, Modifiye Stoke ankilozan spondilit spinal skoru.

Ankilozan spondilit hastalarının alt grupları arasında BASDAI, ASDAS, BASFI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$) BASMI ve MSASSS değeri AS-anti-TNF- α tedavi alan grupta AS-anti-TNF- α naive gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,05$ ve $p=0,024$) (Şekil 9). AS hastalarında BASMI değerleri ile MSASSS değerleri arasında korelasyon saptanmıştır ($r= 0,778$, $p=0,001$) (Şekil 10).

Tablo 7. Romatoid artrit hastalarında DAS28, Sharp/van der Heijde değerleri

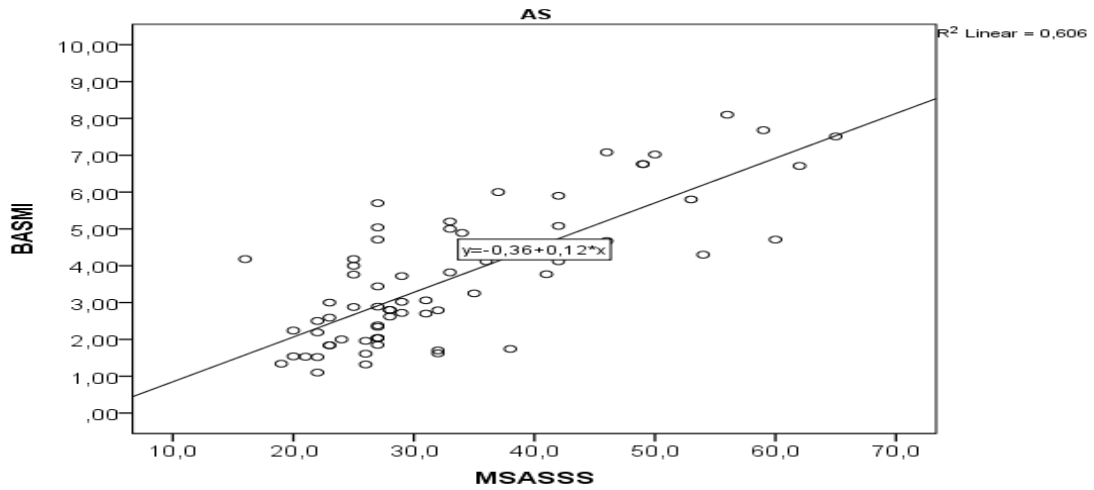
	RAgrup 1	RAgrup 2	p-değeri
DAS28	3,48±1,23	4,53±1,04	0,001
Sharp/van der Heijde Skoru	206,06±64,07	193,23±64,61	0,443

RAgrup 1, RA-anti-TNF- α tedavi alan hasta; RAgrup 2, RA-anti-TNF- α naive hasta; DAS28, hastalık aktivite skoru



Şekil 9. AS hasta alt gruplarında mSASSS değerleri

AS, ankilozan spondilit; ASgrup 1, AS-anti-TNF- α tedavi alan hasta; ASgrup 2, AS-anti-TNF- α naive hasta; MSASSS, modifiye Stoke ankilozan spondilit spinal skoru



Şekil 10. AS hastalarında BASMİ ve mSASSS arasındaki ilişki

AS, ankilozan spondilit; BASMİ, Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi; MSASSS, modifiye Stoke ankilozan spondilit spinal skoru ($r=0,778$, $p=0,001$)

RA-anti-TNF- α tedavi alan grupta RA-anti-TNF- α naıve gruba göre DAS28 skoru anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,001$). Sharp/van der Heijde skoru değerleri açısından RA alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

4.4. Kemik Mineral Yoğunluğu İle İlgili Bulgular

AS ve RA hasta gruplarında kemik mineral yoğunluğu ile ilgili değerler Tablo xx.' de gösterilmiştir. RA grubunda Lomber toplam(L1-L4), kalça toplam ve femur boyun KMY değerleri AS grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Hem AS hem de RA grupları KMY değerleri açısından değerlendirildiğinde anti-TNF- α tedavi alan ve anti-TNF- α naıve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

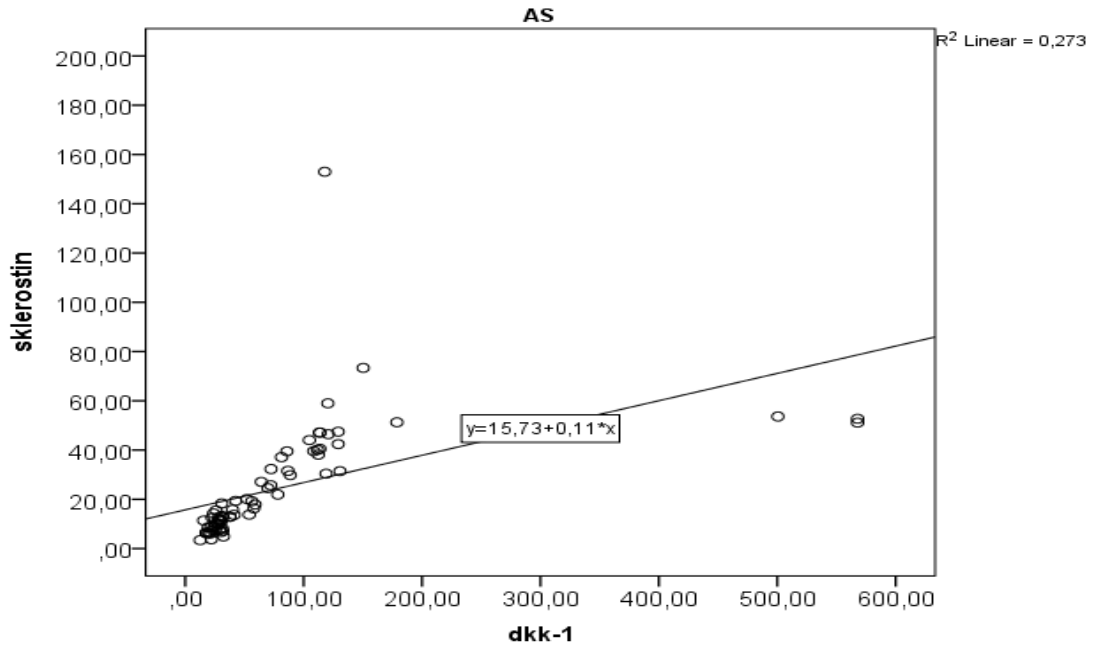
Tablo 8. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının KMY değerleri

	AS	RA	p-değeri
Lomber toplam (L1-L4)	1,00 $\pm$ 0,16	0,91 $\pm$ 0,11	0,001
Kalça toplam	0,93 $\pm$ 0,13	0,83 $\pm$ 0,12	0,001
Femur boyun	0,85 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,10	0,001

AS, ankilozan spondilit; RA, romatoid artrit

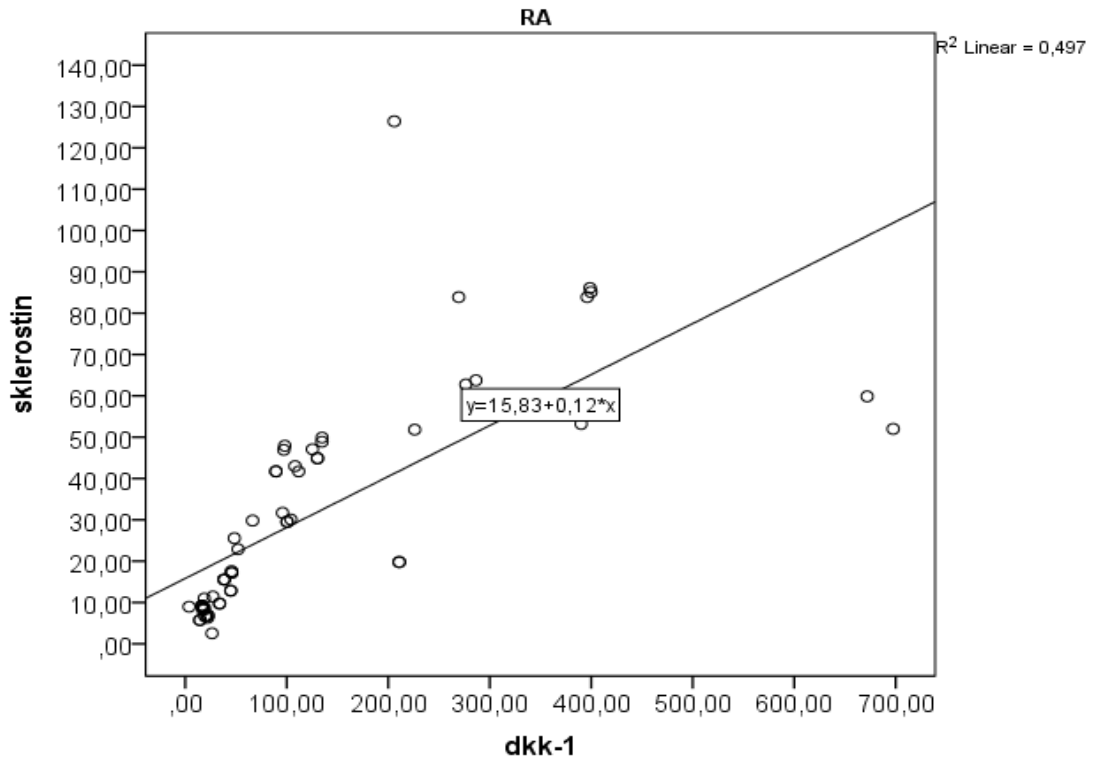
4.5. Dickkopf-1 ve sklerostin düzeylerinin hastalık şiddeti, fonksiyonellik, spinal mobilite, radyolojik progresyon ve erozyon, kemik mineral yoğunluğu ile korelasyonu

AS, RA ve kontrol gruplarının hepsinde Dkk-1 ile sklerostin düzeylerinin korele olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,522$, $p=0,001$; $r=0,705$, $p=0,001$; $r=0,791$, $p=0,001$) (şekil 11-13).



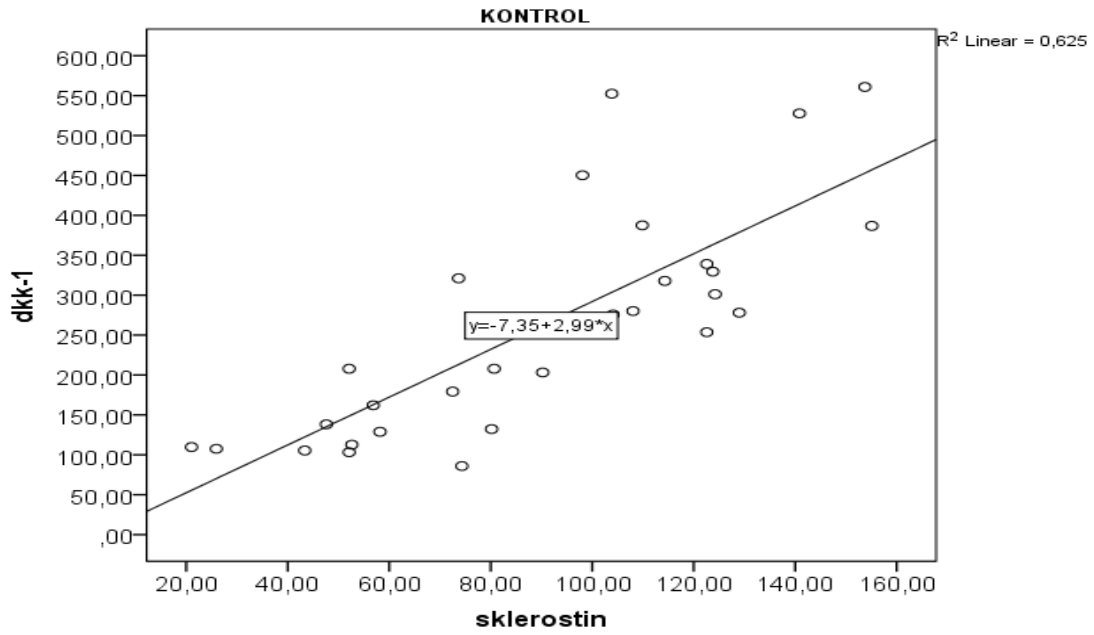
Şekil 11. AS grubunda Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu ($r=0,522$, $p=0,001$)

AS, ankilozan spondilit; Dkk-1, Dickkopf-1



Şekil 12. RA hastalarında Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu ($r=0,705$, $p=0,001$)

RA, romatoid artrit; dkk-1, Dickkopf-1

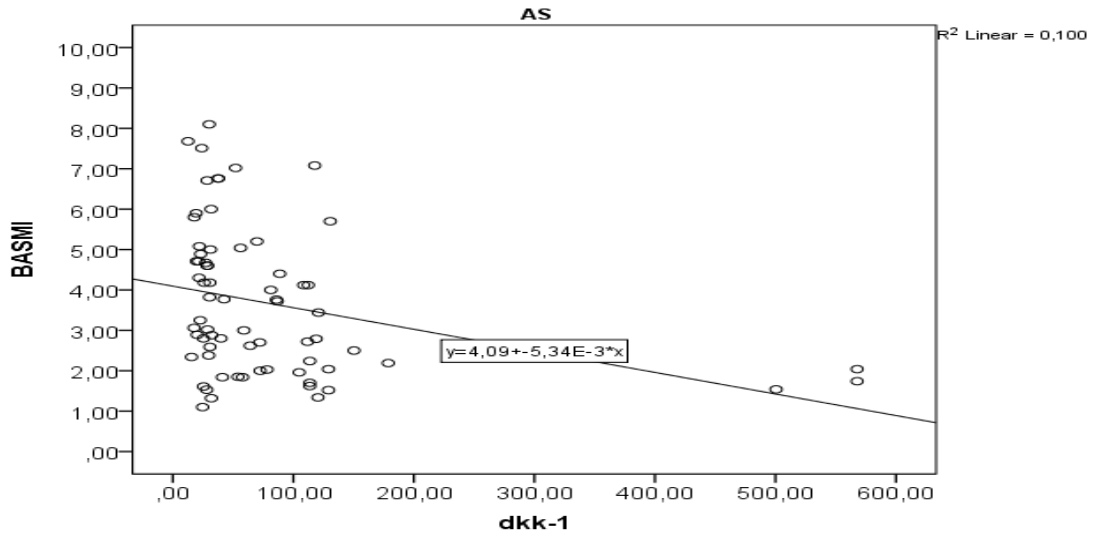


Şekil 13. Kontrol grubunda Dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin korelasyonu ($r=0,791$, $p=0,001$)

Dkk-1, Dickkopf-1

AS grubunda Dkk-1 ile ASDAS arasında ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,256$, $p=0,03$).

AS grubunda Dkk-1 ile BASMI arasında ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,317$, $p=0,008$) (Şekil 14).

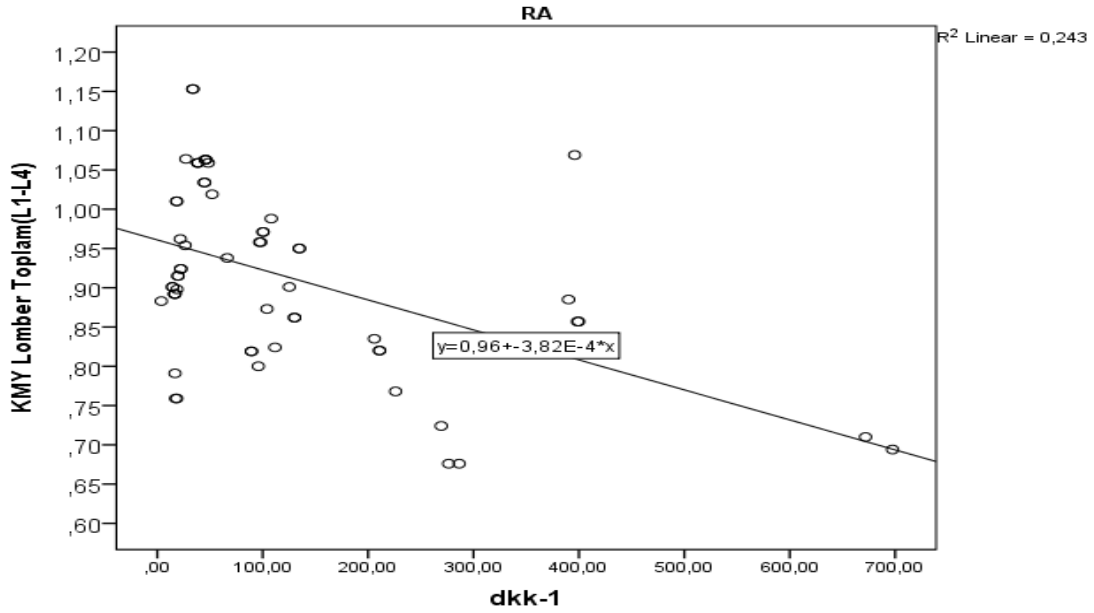


Şekil 14. AS grubunda Dkk-1 ile BASMI arasındaki ters yönlü korelasyon ($r=-0,317$, $p=0,008$)

AS, ankilozan spondilit; BASMI, Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi; dkk-1, Dickkopf-1

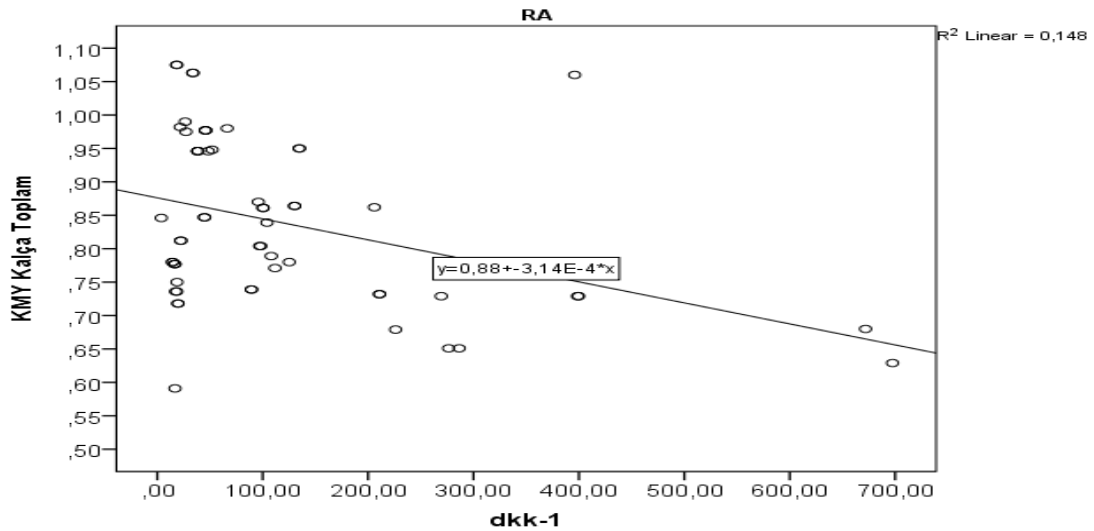
RA grubunda Dkk-1 ile KMY lomber toplam (L1-L4), kalça toplam ve femur boyun değerleri arasında ters yönlü korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,493$, $p=0,001$; $r=-0,385$, $p=0,002$; $r=-0,357$, $p=0,005$) (Şekil 15-17).

RA grubunda sklerostin düzeyleri ile KMY lomber toplam (L1-L4) değerleri arasında ters yönlü bir korelasyon saptandı ($r=-0,392$, $p=0,002$).



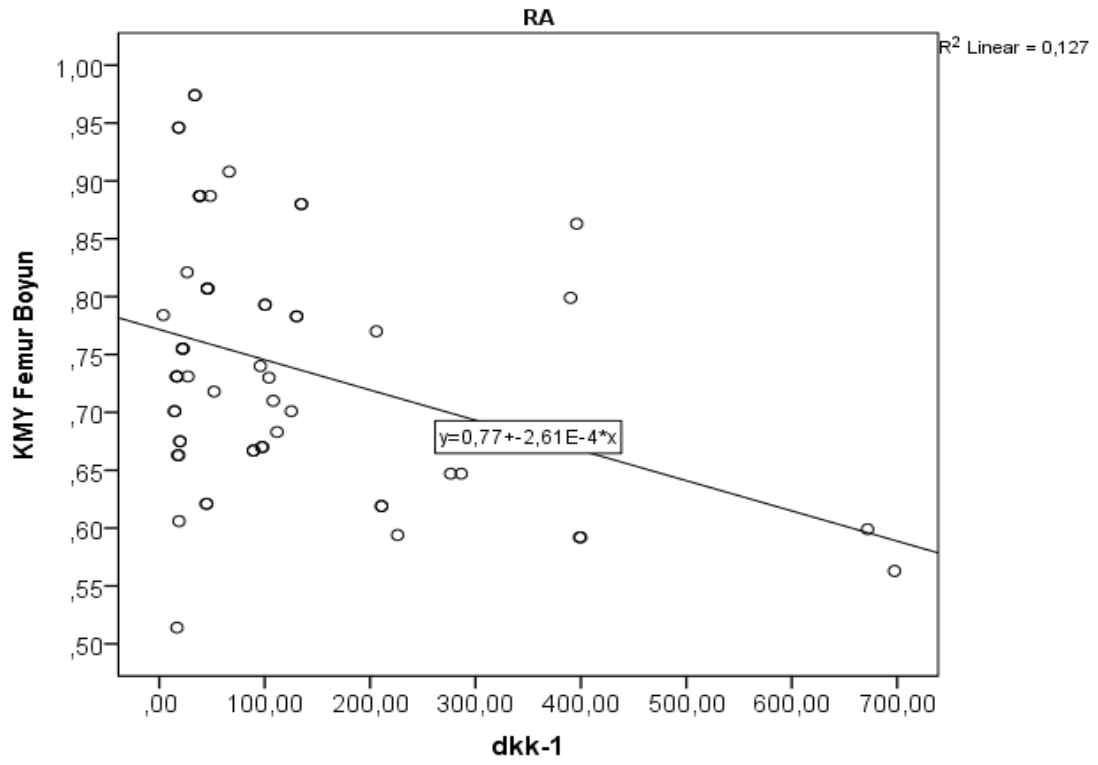
Şekil 15. RA grubunda dkk-1 ile KMY lomber toplam (L1-L4) değeri arasındaki ters yönlü korelasyon ($r=-0,493$, $p=0,001$).

RA, romatoid artrit; KMY, kemik mineral yoğunluğu; dkk-1, Dickkopf-1



Şekil 16. RA grubunda dkk-1 ile KMY kalça toplam arasındaki ters yönlü korelasyon ($r=-0,385$, $p=0,002$).

RA, romatoid artrit; KMY, kemik mineral yoğunluğu; dkk-1, Dickkopf-1



Şekil 17. RA grubunda dkk-1 ile KMY femur boyun değeri arasındaki ters yönlü korelasyon ($r=-0,357$, $p=0,005$)

RA, romatoid artrit; KMY, kemik mineral yoğunluğu; dkk-1, Dickkopf-1

5. TARTIŞMA

AS, yeni kemik oluşumuyla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (99). İnflamasyon ve yeni kemik oluşumu ile ilgili birbirinden bağımsız mekanizmalar savunulsa da yeni kemik oluşumu patogenezi henüz netlik kazanamamıştır (5,100).

Yeni kemik oluşumu ile ilgili son dönemlerde öne sürülen hipotezlerden biri ‘TNF- α freni’ dir. Bu görüş, TNF- α ’nın aşırı ekspresyonun yeni kemik oluşumunun üzerinde baskılayıcı olarak rol oynadığını ileri sürmektedir (101,102). Pedersen ve ark. (103)’ ları AS hastalarında anti-TNF- α tedavisinin öncesinde ve sonrasında manyetik rezonans (MR) görüntülerinde vertebra köşelerini değerlendirmişlerdir. İnflamasyonun tam olarak baskılanarak rezolüsyon geliştiği bu vertebra köşelerinde, yeni kemik oluşumuna yatkınlığın arttığı saptanmış ve bunun da doku iyileşmesi sürecinin bir sonucu olduğu düşünülmüştür. 2 yıl anti-TNF- α tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası radyolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarda anti-TNF- α tedaviler ile radyolojik progresyonun inhibe edilememesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (3,4). Baraliakos ve ark. (5)’ larının yaptıkları çalışmada sürekli ve uzun dönem anti-TNF- α tedavi ile 8 yıldan sonra yeni kemik oluşumunda azalma saptanmıştır. AS hastalarında omurganın farklı bölgelerinde aynı anda farklı evrelerde lezyonlar bulunabilmektedir. Bu lezyonlar anti-TNF- α tedavisine farklı yanıtlar vererek, kimi tamamen ortadan kaybolurken kimi de yeni kemik oluşumu ile sonlanmaktadır. Bunun üzerine AS hastalarında anti-TNF- α tedavi açısından ‘fırsat penceresi’ kavramı ortaya çıkarılmıştır. Bu kavrama göre eğer erken dönemde başlanan anti-TNF- α tedavi ile lezyonlarının ilerlemesi durdurulur ve yeni lezyonların gelişmesi engellenirse, yeni kemik oluşumunun da önlenilebilir olduğu savunulmaktadır (100). Bizim çalışmamızda AS-anti-TNF- α tedavi alan grupta anti-TNF- α naive grubuna göre BASMI ve MSASSS değerleri anlamlı olarak yüksek gelmiştir. Bu durum TNF- α freni hipotezi ile uyum göstermektedir. Hasta grubumuzun semptom ve tanıda gecikme sürelerinin uzunluğu da göz önünde bulundurulduğunda fırsat penceresi döneminin kaçırılmış olabileceği de düşünülebilir.

Dkk-1, Wnt yolağı inhibitörlerinden biri olduğu için osteoblastik aktiviteyi baskılamaktadır (104). Dkk-1 düzeyinin düşük olması veya dkk-1' in disfonksiyonel olması osteoblastik aktiviteyi arttırarak yeni kemik oluşumunu arttırabilir (6). Anti-dkk-1 antikorları verilerek dkk-1 inhibisyonunun yapıldığı fare modelinde sakroiliitin inflamatuvar bulguları olmadan kemik erozyonunda anlamlı azalma ve sakroiliyak eklemlerde ankiloz gözlenmiştir (37). Bugüne kadar AS' li hastalarda Dkk-1 düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Adalimumab tedavisi öncesi ve sonrası serum dkk-1 düzeyleri ve MR görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada AS' li hastalarda serum dkk-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (2). Erken SpA tanısı konan hastalarda yapılan bir çalışmada serum dkk-1 düzeyinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin aksiyel yapısal lezyonları olan hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (105). 20 anti-TNF- α tedavi alan ve 20 anti-TNF- α tedavi almayan 40 AS hastasının başlangıçta ve 6 ay tedavi sonrasında değerlendirildiği bir çalışmada anti-TNF- α tedavi sonrası dkk-1 düzeyinde anlamlı düşme ve BMP-7 düzeyinde anlamlı yükselme saptanmış (106). German Spondyloarthritis Inception Cohort'una (GESPIC) dahil edilen hastalar arasında yapılan çalışmada AS'li hastalarda fonksiyonel Dkk-1 seviyesinin yüksek olmasının hastalarda sindesfomit gelişimini engelleyeceği bildirilmiştir (107). Başka bir çalışmada AS'li hastalarda başlangıçta serum Dkk-1 düzeyleri sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve anti-TNF- α tedavisinden sonra serum düzeyinde anlamlı değişiklik olmamıştır (108). Bizim çalışmamızda AS grubunda dkk-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yeni kemik oluşumuyla karakterize AS hastalığında Wnt yolağı inhibitörlerinin düşük düzeyde olabileceği hipotezi ile bulgularımız uyum göstermektedir. AS hastalarında anti-TNF- α tedavi alan ve anti-TNF- α naive alt grupları arasında dkk-1 düzeyleri ile ilgili anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda AS hastalarında serum dkk-1 düzeyleri ile ASDAS ve BASMI değerleri arasında ters yönlü korelasyonun varlığı gösterilmiştir. bu sonuç dkk-1 düzeyinin AS hastalarında hastalık aktivitesi ve spinal mobilite açısından bir prediktör olarak kullanılabileceğini gösterebilir.

Sklerostin, Wnt yolağını inhibe eden diğer bir proteindir. Osteoblast fonksiyonları üzerinde negatif düzenleyici olarak rol oynar. Dkk-1' in aksine sklerostin ekspresyonu eklemlerdeki osteositlerce yapılır ve osteositik kanaliküler sisteminde

bulunur (109). Taylan ve ark. (110)' larının yaptığı çalışmada AS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında serum sklerostin seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. AS hastalarının eklemlerinde yapılan immunohistokimyasal incelemede, sklerostinin sağlıklı kontroller ve RA'lı hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (93). Bu çalışmada serum sklerostin seviyelerinin sindesmoit gelişimi olmayan hastalarda, sindesmoit gelişmiş hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. 44 AS ve 41 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum sklerostin düzeyinin AS hastalarında daha düşük olduğu fakat serum sklerostin düzeyi ile BASDAİ ve BASRI arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (111). Bir başka çalışmada hastalık aktivitesi yüksek AS hastalarında serum sklerostin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hastaların serum sklerostin seviyeleri anti-TNF- α tedavisi ile anlamlı olarak artmasına rağmen kontrol grubundan anlamlı olarak düşük kalmaya devam etmiştir (112). Çalışmamızda AS hastalarında serum sklerostin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. AS hastalarında anti-TNF- α tedavi alan ve anti-TNF- α naive grupları arasında serum sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yine AS hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile BASDAİ, ASDAS, BASMI, BASFI, MSASSS değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum aldığımız hasta grubunda sklerostin düzeyinin AS fizyopatolojisinde etkili olabileceğini gösterir. Sklerostin ile tedavi ve/veya hastalık aktivite parametreleri arasında ilişkinin saptanmaması hasta sayısının azlığı, hastalık süre ve şiddetinin farklılığı gibi faktörlere bağlı olabilir.

Wnt yolağının doğal inhibitörlerinden biri olan dkk-1'in artritli hayvan modellerinde düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (36). Rossini ve ark. (113)' larının RA hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yaptığı bir çalışmada dkk-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve kalça toplam KMY ile ters yönlü korele olduğu bulunmuştur. Yine 102 RA ve 39 sağlıklı kontrolde yapılan ölçümlerde dkk-1 seviyesinin RA grubunda yüksek olduğu ve radyografik progresyon ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (114). 103 RA hastasıyla yapılan bir çalışmada anti-TNF- α tedavi ile Dkk-1 değerlerinin düştüğü gösterilmiştir (115). Diz ağrısı olan 50 RA hastası ile yapılan bir çalışmada dkk-1 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (116). Bir başka çalışmada RA' da yüksek Dkk-1 değerlerinin yapısal hasar ile ilgili bir belirteç olabileceği

savunulmuştur (117). 30 RA hastasının katıldığı bir çalışmada 6 ay metotreksat tedavisi sonrasında dkk-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (118). Çalışmamızda RA grubunda dkk-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bunda olgu sayısının azlığı, semptom süresinin uzunluğu etkili olabileceği, ayrıca bu hastaların halen kullandıkları veya daha önceden aldıkları tedavilerin dkk-1 düzeyleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. RA-anti-TNF- α tedavi alan gruptaki dkk-1 düzeyleri RA-anti-TNF- α naive gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum literatür ile uyumludur. Çalışmamızda RA grubunda dkk-1 düzeylerinin lomber toplam (L1-L4), kalça toplam ve femur boyun KMY değerleri ile ters yönlü olarak korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda RA grubunda dkk-1 düzeyleri ile DAS28, Sharp/van der Heijde skorları arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığı, hastalık aktivitesinde farklı parametrelerin rol alabileceği ve hastalık süre ve şiddetinin farklılığı gibi faktörlere bağlı olabilir.

Osteositler tarafından salgılanan ve Wnt yolağının inhibitörlerinden olan sklerostinin RA hastalarındaki düzeyleri ile ilgili oldukça az sayıda çalışma vardır. 40 RA ve 40 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada gruplar arasında sklerostin düzeylerinin benzer olduğu ve postmenapozal sağlıklı kadınlarda premenapozal sağlıklı kadınlara göre sklerostin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (119). Ayrıca bu çalışmada sklerostin düzeyleri ile KMY, DAS28 ve sharp/van der Heijde değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda sklerostin düzeyi RA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. bu durum aldığımız hasta grubunda sklerostin düzeyinin RA fizyopatolojisinde etkili olabileceği, tedavi ve/veya hastalık aktivite parametreleri arasında ilişkinin saptanmaması hasta sayısının azlığı, hastalık süre ve şiddetinin farklılığı gibi faktörlere bağlı olabilir. Anti-TNF- α tedavi alan gruptaki serum sklerostin düzeylerinin anti-TNF- α naive grubuna göre anlamlı olarak düşük olması bu tedaviler ile serum sklerostin düzeylerinin azalabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak wnt/ β -catenin yolağı inhibitörlerinin AS' de BASMİ ile negatif korele olduğu, diğer taraftan BASMİ'nin MSASSS ile pozitif korelasyonu olması ile özellikle Dkk-1'in yeni kemik oluşumunu uyarabileceği düşünülmüştür.

Wnt/ β -catenin yolağı inhibitörlerinden özellikle dkk-1' in RA'lı hastalarda KMY parametreleri ile negatif korele olması, dkk-1' in osteoporoz izleminde kullanılabileceğini ve bu hasta grubunda erken anti-TNF- α tedavisine başlanmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın daha fazla hasta ile uzun süreli ve randomize olarak planlanması gerektiğini düşünüyoruz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AS hastalarının anti-TNF- α tedavi alan alt grubunda BASMİ ve MSASSS değerleri anti-TNF- α naive alt grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.
2. AS ve RA hastalarında serum dkk-1 düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak düşüktü.
3. AS hastalarında serum dkk-1 düzeylerinin ASDAS ve BASMİ skorları ile ters yönlü korelasyonu saptandı.
4. AS hastalarında serum dkk-1 ve sklerostin düzeyleri ile MSASSS arasında korelasyon yoktu.
5. RA hastalarında serum dkk-1 düzeylerinin Lomber toplam (L1-L4), kalça toplam ve femur boyun KMY değerleri ile ters yönlü korelasyonu saptandı.
6. AS, RA ve sağlıklı gönüllülerde serum dkk-1 düzeyleri ile sklerostin düzeylerinin pozitif korelasyonu saptandı.
7. RA hastalarının anti-TNF- α naive alt grubunda dkk-1 ve sklerostin düzeyleri anti-TNF- α tedavi alan alt grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.
8. AS hastalarının anti-TNF- α tedavi alan ve almayanlar arasında dkk-1 ve sklerostin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı
9. RA hastalarında serum dkk-1 ve sklerostin düzeyleri ile DAS28 ve Sharp/van der Heijde skoru arasında korelasyon yoktu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. AS ve RA hasta gruplarının semptom süresi ortalaması yüksekti ve çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmaydı. Erken dönem mümkünse yeni tanıli hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve çalışmanın ileriye dönük (prospektif) olarak yapılması patogeneze üzerinde daha detaylı ve daha doğru sonuçlar verebilir. Tüm kısıtlılıklara rağmen çalışmamız ile AS hastalarında anti-TNF- α tedavilerinin BASMİ ve MSASSS ile ilişkisini saptayarak yeni kemik yapımını etkileyebileceğini gösterdik. Semptom süresi yüksek olan AS hastalarımızda bu durumun yeni kemik yapımını arttırmasına karşın ‘fırsat penceresi’ kavramı

çerçevesinde erken dönemde anti-TNF- α tedavilerin verilip uzun süre bu tedavilerin kullanılması görüşündeyiz. Aynı zamanda AS hastalarındaki dkk-1 ve sklerostinin patogeneze içerisinde rol oynayabileceğini ve dkk-1 ile ASDAS ve BASMI' nin ters yönlü korele olduğunu ortaya koyduk.

Daha geniş hasta sayısı olan ve uzun süreli çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde sklerostin ve dkk-1 düzeylerinin AS hastalarından anlamlı olarak yüksek olduğu saptanması durumunda anılan parametrelerin tarama testinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

RA hastalarından anti-TNF- α naive grupta dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin daha yüksek olması, erken anti-TNF- α tedavisine başlanmasının uygun olacağı anlamında değerlendirilmiştir.

RA olgularında dkk-1 ile kemik mineral yoğunluğu parametreleri arasında negatif korelasyonun varlığı, RA' nın osteoporoza benzer şekilde bayanlarda daha sık görülmesi ve tedavide steroidin varlığı nedenleri ile dkk-1' in bu hasta grubunda osteoporozun tanı ve izleminde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündük.

7. KAYNAKLAR

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
2. Hu Z, Xu M, Li Q, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:358-65.
3. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, vanTubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3063-70.
4. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1324-31.
5. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:710-5.
6. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):170-7.
7. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376;9746:1094-1108.
8. Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2008;35(12):2313-5.
9. Davidson SI, Liu Y, Danoy PA et al. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:289-92.

10. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. *F1000Prime Reports*. 2014, 6:78.
11. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-90.
12. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35:305–309.
13. 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.
14. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
15. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2011;30 (8):1075-80.
16. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*. 2000;27: 613–622.
17. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Kutsal YG (Eds.) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011:2241-61.
18. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1823-8.
19. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of anklosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42 (2):123-7.

20. Imrich R, Rovensky J, Zlnay M, Radikova Z, Macho L, Vigas M, Koska J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:671–674.
21. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Anti-TNF therapy and pregnancy outcomes in women with inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(1):27-34.
22. Mielants H, Veys EM, Goemaere S. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology: a prospective study. *J Rheumatol.* 1991; 18:1542-51.
23. Buxbaum J. Therapy for spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1992; 4:500-6
24. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 809-16.
25. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology* (3th ed). Philadelphia: Elsevier Limited; 2003:1183-92.
26. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2011-24.
27. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assesment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):534-7.
28. Beaten D, Moller HJ, Delanghe J, et al. Association of CD 163C macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondyloarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1611-23.
29. Bingöl Ü. Ankilozan Spondilitte Etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Ankilozan Spondilit Özel Sayısı.* 2011;1:7-15.

30. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, 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 (4):499-505.
31. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:571-91.
32. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297.
33. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanakti A, Bounia K, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:150–158.
34. Miller JR. The Wnts. *Genome Biol.* 2002;3:REVIEWS3001.
35. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:765-77.
36. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63.
37. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:592-7.
38. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569-78.
39. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.
40. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, Vazquez-Mellado J, Flores D, Vastesaeger N, Collantes E; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology

and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73-81.

41. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:699-712.

42. Khan MA. Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136:896–907.

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

44. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:955-9.

45. Özdal PÇ. Üveit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics*. 2008;1:27-37.

46. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:342-345.

47. Kane D, Pathare S. Early Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31:641–657.

48. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of Subclinical Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34:371-373.

49. Lei KN, Ktli P, Hawkins B, Lai F. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis*. 1989;8:435-437.

50. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:19-23.

51. Davis JC, Gladden DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol*. 2007;34:666-670.

52. Van der Unden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:969-982.
53. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582–91.
54. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
55. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3048-58.
56. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
57. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:229-38.
58. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007;74:346-52.
59. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005, 52:1756-65.
60. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71:1616-22.

61. Chen J, Liu C. Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004800.
62. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004524.
63. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1761-4.
64. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91.
65. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:799-804.
66. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:905-8.
67. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1123-1128.
68. Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010, 37:385-392.
69. Van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, van den Bosch F, Williamson P, Bala M, Han J, Braun J. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006, 55:569-574.

70. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27-28): 477-84.
71. Brosseau L, Rahman P, Poitras S, Toupin- April K, Paterson G, Smith C et al. A systematic critical appraisal of non pharmacological management of rheumatoid arthritis with Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. *PLoS One.* 2014;19;9(5):e95369.
72. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.
73. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279-95.
74. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84;11: 1245-52.
75. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011, 365(23): 2205-2219.
76. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6): 429-442.
77. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar).* 2010;5(4):286-91.
78. Ergin S. Romatoid Artrit. Beyazova M, Kutsal YG (Eds) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011:2199-2220.
79. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004, 16(3): 206-211.
80. Mueller RB, Schiff M, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H et al. The new 2010 ACR/EULAR criteria as predictor of clinical and radiographic response in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(1):51-9.

81. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2007, 370(9602): 1861-1874.
82. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17:9-26.
83. Galli C, Passeri G, Macaluso GM. Osteocytes and WNT: the mechanical control of bone formation. *J Dent Res*. 2010;89:331-43.
84. Loughlin J, Dowling B, Chapman K, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:9757-62.
85. Bafico A, Liu G, Yaniv A, Gazit A, Aaronson SA. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow. *Nat Cell Biol* 2001;3:683-6.
86. Haynes KR, Pettit AR, Duan R, Tseng HW, Glant TT, Brown MA et al. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R253.
87. MacDonald BT, Joiner DM, Oyserman SM, Sharma P, Goldstein SA, He X et al. Bone mass is inversely proportional to Dkk1 levels in mice. *Bone*. 2007; 41:331–339.
88. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, Forejtova S, Andres Cerezo L, Gatterova J et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:71–74.
89. Yucong Z, Lu L, Shengfa L, Yongliang Y, Ruguo S, Yikai L. Serum functional dickkopf-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of ankylosing spondylitis. *Clin Lab*. 2014;60(9):1527-31.
90. Li J, Sarosi I, Cattley RC, Pretorius J, Asuncion F, Grisanti M et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone*. 2006;39:754–766.
91. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/beta- catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:121–132.

92. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2005;280:19883-7.
93. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3257-62.
94. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146:4577-83.
95. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008;283:5866-75.
96. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKLdependent pathway. *PLoS One*. 2011;6:e25900.
97. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatology international*. 2005;25:280-4.
98. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1065-71.
99. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:363-9.
100. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:23-28.
101. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a

relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60:93-102.

102. Appel H, Janssen L, Listing J, Heydrich R, Rudwaleit M, Sieper J. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R125.

103. Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Ostergaard M, Maksymowych WP. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *J Rheumatol.* 2011;38:1349-54.

104. Kim JH, Liu X, Wang J, Chen X, Zhang H, Kim SH, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5:13–31.

105. Nocturne G, Pavy S, Boudaoud S, Seror R, Goupille P, Chanson P, et al. Increase in Dickkopf-1 Serum Level in Recent Spondyloarthritis. Data from the DESIR Cohort. *PLoS ONE.* 2015;10:e0134974.

106. Korkosz M, Gąsowski J, Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Jeka S, Siedlar M, Grodzicki T. Effect of tumour necrosis factor- α inhibitor on serum level of dickkopf-1 protein and bone morphogenetic protein-7 in ankylosing spondylitis patients with high disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):43-8.

107. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:572-4.

108. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by antitumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32:2523-7.

109. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.* 2005;19:1842–4.

110. Taylan A, Sari I, Akinci B, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:191.
111. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, Motor S, Yuksel R, Yagiz AE, Guler H, Turhanoglu AD. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. *ACTA REUMATOL PORT.* 2014;39:146-151.
112. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R216.
113. Rossini M, Viapiana O, Adami S et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):77-83.
114. Choi BY, Chang SH, Cho HJ et al. The association of radiographic progression with serum R-spondin 1 (RSPO1) levels or Dickkopf-1 (DKK1)/RSPO1 ratios in rheumatoid arthritis patients: clinical evidence for reciprocal inhibition between DKK1 and RSPO1. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(6):453-61.
115. Briot K, Rouanet S, Schaeffer T, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(2):109-15.
116. Li M, Wu XH, Yin G, Xie QB. Correlation of RANKL/OPG, dickkopf-1 and bone marrow edema in rheumatoid arthritis with the complaint of knee pain. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015;46(2):276-9. (abstract)
117. Seror R, Boudaoud S, Pavy S et al. Increased Dickkopf-1 in Recent onset Rheumatoid Arthritis is a New Biomarker of Structural Severity. Data from the ESPOIR Cohort. *Sci Rep.* 2016;20;6:18421.
118. Świerkot J, Gruszecka K, Matuszewska A, Wiland P. Assessment of the Effect of Methotrexate Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(5):397-404.

119. Mehaney DA, Eissa M, Anwar S, Fakhr El-Din S. Serum sclerostin level among Egyptian rheumatoid arthritis patients: relation to disease activity, bone mineral density and radiological grading. *ACTA REUMATOL PORT.* 2015;40:268-274.

