

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM
ENDOKAN DÜZEYLERİ**

SEDA ANKARALI KÜÇÜKKOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYSUN TOKER

KONYA 2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM
ENDOKAN DÜZEYLERİ**

SEDA ANKARALI KÜÇÜKKOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYSUN TOKER

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından NEÜ-BAP-141318001 proje numarası ile
desteklenmiştir.

KONYA 2015

TEZ ONAY SAYFASI

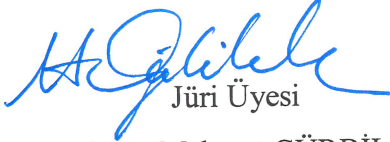
Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Seda ANKARALI KÜÇÜKKOÇ'un "Ankilozan Spondilit Hastalarında Serum Endokan Düzeyleri" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya/30.12.2015

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aysun TOKER

Tıbbi Biyokimya A.B.D.


Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya A.B.D.

Jüri Üyesi


Doç. Dr. Hüsamettin
VATANSEV

Selçuk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya A.B.D.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun Gün Ay Yıl tarih ve 01/10 sayılı kararı ile 30.12.2015 onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü



APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “Serum Endocan Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis” by “Seda ANKARALI KÜÇÜKKOÇ” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of “Biochemistry”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey/30.12.2015

Principal Advisor

Assoc. Prof. Aysun TOKER

Department of Biochemistry

Examination Committee

Member

Prof. Dr. Mehmet

GÜRBİLEK

Necmettin Erbakan University,

Meram Faculty of Medicine,

Department of Medical

Biochemistry

Examination Committee

Member

Assoc. Prof. Hüsamettin

VATANSEV

Selçuk University,

Faculty of Medicine,

Department of Medical

Biochemistry

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences



BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

30.12.2015

Seda ANKARALI KÜÇÜKKOÇ

ÖNSÖZ

Tüm yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen danışman hocam Aysun Toker'e, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Gürbilek'e, Öğretim Üyesi hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Aköz, Prof. Dr. Sadık Büyükbaş, Prof. Dr. Ali Muhtar Tiftik, Prof. Dr. Haluk Dülger, Doç. Dr. Sevil Kurban, Doç. Dr. F. Hümeysra Yerlikaya Aydemir, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kılınç ve Öğr. Gör. Cemile Topçu'ya, Laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Saliha Uysal'a, yüksek lisans eğitimim boyunca birlikte çalıştığım doktora ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamız esnasında hastaların klinik muayene ve takiplerini yapan Yrd. Doç. Dr. Adem Küçük ve Doç. Dr. Mehmet Kayrak hocalarımıza, numune toplanmasında yardımlarını esirgemeyen kan alma personeline ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkürü borç bilirim (Bu tez, NEÜ-BAP-141318001 numaralı proje ile desteklenmiştir).

Çalışmalarım boyunca manevi desteğini esirgemeyen anneme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Önsöz</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Özet</i>	<i>xi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Ankilozan Spondilit</i>	3
2.1.1. <i>Epidemiyoloji ve Patogenez</i>	4
2.1.2. <i>Tedavi Yöntemleri</i>	5
2.1.2.1. <i>İlaçlar</i>	5
2.1.2.2. <i>İlaç Dışı Tedaviler</i>	6
2.1.3. <i>Ankilozan Spondilit ve Kardiyovasküler Hastalıklar</i>	6
2.2. <i>Endokan</i>	7
2.2.1. <i>Yapısı</i>	7
2.2.2. <i>Fizyolojik Özellikleri</i>	7
2.2.3. <i>İlişkili Olduğu Klinik Durumlar</i>	8
2.3. <i>IL-6</i>	10
2.3.1. <i>Yapısı</i>	10
2.3.2. <i>Fizyolojik Özellikleri</i>	10
2.3.3. <i>İlişkili Olduğu Klinik Durumlar</i>	11
2.4. <i>TNF-α</i>	11

2.4.1. Yapısı.....	11
2.4.2. Fizyolojik Özellikleri.....	12
2.4.3. İlişkili Olduğu Klinik Durumlar.....	13
2.5. Ankilozan Spondilit'de TNF- α ve IL-6.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Gereç.....	15
3.1.1. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar.....	16
3.2. Yöntem.. ..	17
3.2.1. Kan Örneklerinin Alınması	17
3.2.2. Endokan Çalışılması.....	17
3.2.3. IL-6 Çalışılması.....	18
3.2.4. TNF- α Çalışılması	19
3.2.5. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması	20
3.2.6. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü	20
3.2.7. Hastalık Aktivitesi Belirlenmesinde Kullanılan Testler	20
3.2.8. İstatiki Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
5.1. Karotis İntima Media Kalınlığı Bulgularının Tartışılması.....	29
5.2. IL-6 ve TNF- α Bulgularının Tartışılması.....	32
5.3. Endokan Bulgularının Tartışılması.....	35
5.4. Sonuç.....	37
6. KAYNAKLAR	39
7. ÖZGEÇMİŞ.....	55

KISALTMALAR VE SİMGELER

- AS : Ankilozan Spondilit
- BASDAI: Hastalık Aktivite İndeksi (Bath AS Disease Activity Index)
- BASFI : Hastalık fonksiyonel İndeksi (Bath AS Functional Index)
- CIMT : Karotis İntima Media Kalınlığı (Carotis İntima Media Thickness)
- CRP : C Reaktif Protein
- ELISA : Sandviç İmmunassay (Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA))
- ESM : Endotelyal Hücre Spesifik Molekül (Endothelial Cell-Specific Molecule)
- FGF-2 : Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (Fibroblast Growth Factor-2)
- HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
- IL-6 : İnterlökin-6 (Interlekin-6)
- IL-6R : IL-6 Reseptörü
- İFN : İnterferon
- LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low-density lipoprotein)
- LFA : Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen (Lymphocyte FunctionAssociated Antigen)
- LPS : Lipopolisakkarit
- mNY : modifiye New York
- NK : Natural Killer
- NSAİİ : Non-Steroid Anti-İnflamatuvar
- PsA : Psöriyatik Artrit
- ReA : Reaktif Artrit
- SLE :Sistemik Lupus Eritamatozus
- SpA : Spondiloartropati
- TGF : Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
- TNF : Tümör Nekrozis Faktör(Tumor Necrosis Factor)
- VEGF : Vasküler Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
- VKİ :Vücut Kitle İndeksi
- WBC : Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLÖLAR LİSTESİ

Çizelge 3.1. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Demografik Özellikler.....	16
Çizelge4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	23
Çizelge4.2. Hasta Grubunda Aktif ve Aktif Olmayan Hastalara ait Serum Endokan, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri, CIMT Sonuçları ve Klinik Değerlendirmeler.....	24
Çizelge4.3. Hasta Grubunda Biyolojik Ajan Kullanımına Göre Serum Endokan, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri, CIMT ve Klinik Değerlendirme Sonuçları.....	25
Çizelge4.4. Hasta Grubuna Ait parametreler Arası Korelasyonlar.....	26
Çizelge4.5. Kontrol Grubuna Ait parametreler Arası Korelasyonlar.....	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Karotis İntima Media Kalınlığı Arası Korelasyon.....27

Şekil 4.2. Hasta Grubunda Yaş ve Karotis İntima Media Kalınlığı Arası Korelasyon.....27

Şekil 4.3. Hasta Grubunda Sedimentasyon ve BASDAI (hastalık aktivite skoru) Arası Korelasyon.....28



ÖZET

Ankilozan spondilit (AS), etyolojisi bilinmeyen kronik, inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır. AS hastalarında hızlanmış ateroskleroz, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Endotelial disfonksiyon aterosklerozun başlangıç aşamalarından biri olabilir. Endokan yeni bir insan endotelial hücre spesifik moleküldür. Farklı patolojilerde yükselmiş endokan seviyeleri endotelial disfonksiyonu gösterebilmektedir. Bu yüzden, serum endokan seviyeleri ve aterosklerozu gösterebilen karotis intima media kalınlığını (carotid intimamedia thickness (CIMT)) AS hastalarında belirledik.

Çalışmamıza Newyork kriterlerine göre AS tanısı konulan 57 hasta ve 50 kontrol olgusu dahil edildi. Serum endokan, interlökin-6 (Interleukin-6 (IL-6)), tümör nekrozis faktör- α (Tumor necrosis factor- α (TNF- α)), C reaktif protein (CRP) ve CIMT tüm katılımcılarda ölçüldü. Serum endokan, IL-6, TNF- α seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Diğer serum parametreleri rutin biyokimyasal metodlar ile ölçüldü. CIMT, ekokardiyografi cihazı ile ölçüldü.

Gruplar arasında; yaş, cinsiyet, serum lipid profili ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından fark yoktu ($p > 0.05$). AS hastaları kontrol grubuna kıyasla artmış serum endokan ve CIMT değerlerine sahipti ($p < 0.05$). Oysaki, serum IL-6 ve TNF- α gruplar arasında benzerdi. AS hastaları, aktif ve inaktif hastalar olarak ayrıldığında IL-6, TNF- α , endokan ve CIMT açısından fark yoktu. AS grubunda CIMT, hastalık süresi ve yaş ile korele idi ($r = 0.597$, $p = 0.000$; $r = 0.721$, $p = 0.000$). Endokan seviyeleri ve çalışılan parametreler arası anlamlı korelasyon saptanamadı.

Çalışmamız, artmış VKİ, lipid profili gibi geleneksel risk faktörleri olmayan AS hastalarında artmış CIMT varlığını göstermektedir. AS hastalarında artmış endokan seviyeleri bulmamıza rağmen, bu popülasyondaki artan ateroskleroz varlığına endokan seviyeleri ve CIMT arasında korelasyon saptanamadığı için diğer faktörler etkili olmuş olabilir. AS hastalarında artan CIMT kalınlığı ile ilişkili olası belirteçlerin daha geniş olgu serilerinde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler:Ankilozan spondilit, ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı, endokan



ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory, rheumatological disease with an unknown etiology. Accelerated atherosclerosis in patients with AS give rise to increased cardiovascular morbidity and mortality. Endothelial dysfunction could be the initial process in the development of atherosclerosis. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) is a novel human endothelial cell-specific molecule. Elevated endocan levels might reflect endothelial dysfunction in several pathologies. Therefore, we assessed serum endocan levels and carotid intima-media thickness (CIMT) as a surrogate marker of atherosclerosis in patients with AS.

A total of 57 patients with a diagnosis of AS according to Newyork criteria and 50 control subjects were included in our study. Serum endocan, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C reactive protein (CRP) and CIMT were measured in all participants. Serum endocan, IL-6, TNF- α levels were measured with ELISA. The other parameters were done by routine biochemical methods. CIMT was measured with Vivid 7 echocardiography device (General Electrics, Horten, Norway).

No significant differences of age, gender, serum lipid profile and body mass index (BMI) were found between both groups ($p > 0.05$). AS patients exhibited increased serum endocan levels and CIMT compared to matched controls ($p < 0.05$). Whereas, serum IL-6, TNF- α were similar between groups. In patient with AS, there were no significant differences between active and inactive patients by means of IL-6, TNF- α , endocan and CIMT. In AS group, CIMT correlated with disease duration and age ($r = 0.597$, $p = 0.000$; $r = 0.721$, $p = 0.000$). We could not find any significant correlation between serum endocan levels and parameters studied.

Our study shows increased CIMT in AS patients without traditional risk factors such as increased BMI, lipid profile compared to controls. Although we found increased circulating endocan levels in patients with AS, the other factors could affect increased atherosclerosis in this population because of lack of correlation between endocan and CIMT. Probable

biomarkers could be related to increased CIMT in patients with AS should be investigated in larger study groups.

Keywords: Ankylosing spondylitis, atherosclerosis, carotid intima media thickness, endocan



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Etyolojisi kronik, inflamatuvar bir romatolojik hastalık olan Ankilozan spondilit (AS), erken evrede sakroiliyak eklemlerde inflamasyona neden olmaktadır (Braun ve Sieper 2007). Otoimmün hastalıklarda hızlanmış ateroskleroza neden olan risk faktörünün sistemik inflamatuvar yanıt olduğu sanılmaktadır (John ve Kitas 2012). Karotis intima media kalınlığı (Carotid intima media thickness (CIMT)), tarama metodları içerisinde erken ateroskleroza saptamada ve ileriki kardiyovasküler olayları tahminde kullanılan yararlı bir klinik indekstir (Wofford ve ark. 1991). Literatürde, AS hasta grubunda artmış CIMT varlığı ile bu hastalarda artan ateroskleroza destekleyen çalışmalar mevcuttur (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Peters ve ark. 2010; Cece ve ark. 2011; Gupta ve ark. 2014). Ancak, bu verileri desteklemeyen AS hastaları ve kontrol grupları arasında benzer CIMT sonuçları da bulunmaktadır (Sari ve ark. 2006; Erre ve ark. 2011).

Ankilozan spondilitin dahil olduğu spondilopati grubunda inflamatuvar belirteçler hastalık aktivitesindeki değişiklikleri tespit etmede duyarlı olabilir ve biyolojik ajan tedavi cevabının izleminde kullanılabilir (Pedersen ve ark. (2010). Literatürdeki verilerin birçoğu AS hastalarında interlökin-6 (Interleukin-6 (IL-6)), tümör nekrozis faktör- α (Tumor necrosis factor- α (TNF- α)) gibi sitokinlerin artması yönündedir (Capkin ve ark. 2010; Sezer ve ark. 2012; Park ve ark. 2007). Bununla birlikte bu bulgular ile çelişen literatür bilgisi de bulunmaktadır (Toussiot ve ark. 1994; Keller ve ark. 2003).

Yeni bir belirteç olan endokan vasküler endotelial hücrelerden salınan ve kanda tespit edilebilen bir proteoglikandır (Sarrazin ve ark. 2006). Hücre adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonu gibi birçok biyolojik olayın yürütmesinde rol almaktadır (Bécharde ve ark. 2001). Endokan birçok patolojik süreçte endotel disfonksiyon belirteci olabilir ve endotelin rol aldığı patolojik durumlarda önemli olabilir (Balta ve ark. 2014). Literatürde AS hastalarında endokan seviyelerini araştıran çalışmaya rastlanamamıştır.

Çalışmamızda, AS hastalarında serum endokan seviyeleri ve CIMT ölçümü ile endotel disfonksiyon ve ateroskleroz varlığını belirledik. Ayrıca,

serum endokan, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile CIMT arasında ki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

Spondiloartropati (SpA), ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan kronik romatizmal hastalıklara verilen isimdir. Karakteristik semptom ve bulguları kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA), periferik eklem artrit ve iskelet-dışı tutulumdur (Ozgoçmen ve ark. 2012). SpA tanımı içine, AS, reaktif artrit (ReA), psöriyatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte olan artritler (enteropatik artritler), juvenil idiyopatik artrit ve sınıflandırılmayan spondiloartritler girmektedir (Akgül ve Ozgoçmen 2011; Sieper ve ark. 2012).

Önemli bir SpA alt tipi olan AS, etyolojisi bilinmeyen, genellikle erken evrede sakroiliyak eklemlerde inflamasyona yol açan ve hastalık ilerledikçe aksiyel omurgayı da etkileyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulgular arasında İBA, özellikle alt ekstremitelerde olan asimetrik periferik oligo-artrit ve entezit yer alır. Hastalığa, akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, böbrekte amiloid birikimi gibi iskeletdışı bulgular da eşlik edebilir. Hastalık sıklıkla genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulumdur, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroiliit görülür (Braun ve Sieper 2007). Uzun yıllardır radyografik sakroiliit, AS tanısının önemli bir parçasıdır ve 1984 modifiye New York (mNY) klasifikasyon kriterleri arasında yer almıştır (van der Linden ve ark. 1984).

Hastaların bir çoğunda bel ağrısı şikâyeti vardır ve çoğunlukla ilk şikâyet bel ağrısıdır. AS'e bağlı bel ağrısı, mekanik bel ağrısından farklıdır. İBA sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır. Karakteristik özellikleri, belde ve sakroiliyak eklemler üzerinde künt, kronik (en az 3 aydır devam eden), gecenin özellikle ikinci yarısı ve sabahleyin kötüleşen, sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla süren, egzersiz veya aktiviteyle azalan ve istirahatle artan, non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlarla azalan ağrı olmasıdır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalça tutulumu olur ve kötü prognozla karakterizedir. En tipik semptomu kasık ağrısıdır ama uyluğa ve dize yayılan ağrı şikâyetleri de olabilir. Periferik eklem

tutulumu nadir görülür, genellikle alt ekstremitede asimetrik oligoartrit şeklindedir. Kronik, destrüktif artritiden daha çok akut eroziv olmayan karakterdedir (Gladman 1998).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Patogenez

Genel olarak SpA grubu hastalıkların prevalansı %0,5-%1,9 arasındadır. SpA'ların en geniş alt grubu olan AS'nin prevalansı, HLA-B27'nin toplumdaki sıklığına göre değişmekle birlikte, %0,1-%1,4 arasındadır (Arasıl 2000). AS, hastaların %10'unda on yaşın altında, %5'inde elli yaşın üzerinde ortaya çıkar. İnsidans oranları 15 yaş civarında artmaya başlar, 20'li yaşların başında zirve yapar, 35 yaştan sonra azalmaya başlar (Alfonse ve Kalyani 2011).

Erkekler AS'den kadın hastalara göre 2-3 kat daha sıklıkta etkilenmektedir, ancak kadınlar sıklıkla atipik hastalık seyri gösterir. Bu yüzden kadınlarda tanıda gecikme daha fazla olmaktadır (Will ve ark. 1990). Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı, daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (Braunstein ve ark. 1982). Dünyanın farklı bölgelerinde prevalans değişmektedir. Ülkemizdeki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma, 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans %0.14 olarak saptanmıştır (Yenal ve ark. 1977). Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans; SpA için %1.05 ve AS için %0.49 olarak bulunmaktadır (Onen ve ark. 2008).

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak AS'de pozitif aile hikayesi varlığı genlerin rolünü göstermektedir. Birinci derece akrabalarda AS görülme ihtimali %10'dur. HLAB27 pozitifliği durumunda ise bu risk %20'ye çıkar. Monozigot ikizlerde aktarım konkordansı %63, dizigotik ikizlerde %12'dir (Brown ve ark. 1997). HLA-B27 Kuzey Amerika ve Orta Avrupa'da AS hastalarının %80-%95'inde pozitif bulunurken, aynı bölgelerde normal popülasyonda %6-%9 pozitif bulunmuştur. HLA-B27 ile AS'nin kuvvetli ilişkisinin moleküler mekanizmaları net olarak aydınlatılmamıştır ancak peptit bağlama ve/veya tanıma özellikleri ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Rudwaleit ve ark.

2009). Ancak romatizmal hastalıkların pekçoğunun genetik ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu meydana geldiği unutulmamalıdır.

Hastalık tanı ve takibinde kullanılacak spesifik bir belirteç bulunmamaktadır. Rutin kullanılan tam kan sayımı ve biyokimya testleri çoğunlukla normaldir. Sedimentasyon ve C reaktif proteinin (CRP) gibi akut faz cevabının normal oluşu hastalığın aktifliğini dışlamaz. Ayrıca, bu parametrelerin hastalık aktivasyonu ile korelasyonu bulunmamaktadır (Ruof ve Stucki 1999; Göksoy 2002).

2.1.2. Tedavi Yöntemleri

Tedavide, farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Spesifik bir tedavi yoktur. Tedavideki esas amaç semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıklı ilişkili hayat kalitesini uzun dönemde en üst seviyede tutmaktır (Lavie ve ark. 2007).

2.1.2.1. İlaçlar

Ağrı ve inflamasyonu kontrol altına almak için NSAİİ sıklıkla kullanılmaktadır. Eğer NSAİİ ile yeterli yanıt alınmaz veya bu ilaçların yan etkileri çıkarsa analjezikler, kas gevşeticiler ve düşük doz kortikosteroid eklenmektedir. Hastalık modifiye edici ajanlardan sulfosalazin AS hastalarında tercih edilir. Bu tedavi seçeneklerini kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır (Zochling ve ark. 2006). Bu ilaç grubu biyolojik ajanlar olarak bilinir. TNF- α , inflamatuvar ve immün aracılı hastalıklarda kritik role sahip pro-inflamatuvar bir sitokindir. Bu yüzden bu hastalıklarda tedavide hedef moleküldür. AS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar anti TNF- α ajanlar olarak bilinmektedir. Bunlar, yapı, farmakokinetik, etki mekanizmaları açısından farklı özellik taşımalarına rağmen temel özellikleri TNF- α 'nın biyolojik etkilerini bloke etmektir (Maxwell ve ark. 2015).

Ülkemizde şu anda infliksimab, etanercept, adalimumab ve golimumab AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır. Anti-TNF- α

tedaviler hastaların büyük bir oranında semptom ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır. Sakroiliak ve omurga magnetik rezonans (MR) Görüntülerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltmaktadırlar. Genel olarak anti-TNF- α hastalık süresinin kısa olması CRP'nin artmış olması ve hastalık yaşının genç olması daha iyi yanıt alınmasına yardımcı olmaktadır (Rudwaleit ve ark. 2004).

Ankilozan spondilitte, mevcut geleneksel tedavi yöntemlerine cevap vermeyen hastalarda biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Modifiye New York kriterleri ile tanı konan hastalarda; aktif hastalığın başlangıcından bu yana en az 4 hafta geçmiş ve bu 4 hafta boyunca yeterli dozda kullanılan ilaçlardan bir sonuç alınamamış olması durumunda biyolojik ajan tedavisi başlanabilir (Yagız ve Ustun 2012).

2.1.2.2. İlaç Dışı Tedaviler

İlaç tedavilerine ilave olarak fizik tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları tedavi etkinliğini arttırmaktadır. İlaç dışı tedavilerin en önemli kısmı düzenli egzersizlerdir. Ağrı ve immobilité hastaların yaşam aktivitelerini belirgin şekilde etkilemeye başladığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Hasta eğitimi ilaç dışı yöntemlerin temel kısmını oluşturmaktadır (Braun ve ark. 2011).

2.1.3. Ankilozan Spondilit ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Romatoid hastalıklarda, hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite artmaktadır (Bruce ve ark. 2000; Gabriel 2008). Görülen hızlanmış aterosklerozun sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (Van Der Oever ve ark. 2013). AS hastalarında da artan ateroskleroz ile birlikte miyokardiyal infarkt ve inme görülmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır (Szabo ve ark. 2011). Han ve ark. (2006), tarafından yapılan çalışmada, AS hastalarında ateroskleroz görülme sıklığının kontrol grubuna göre 1.5 kat arttığı bildirilmiştir.

Romatolojik hastalıklarda artan kardiyovasküler riskin nedeni birden fazla faktörü ilgilendirebilir. AS hastalarında özel olarak, hipertansiyon

varlığı (Kang ve ark. 2010), HDL kolesterol ve apo A-I seviyelerinin düşüklüğü (Joven ve ark. 1984) artan risk ile ilişkilendirilmiştir.

2.2. Endokan

2.2.1. Yapısı

İnsan endotelial hücre spesifik molekül (endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1)) olarak bilinen endokan ilk kez 1996 yılında insan endotelial hücrelerinden klonlanmıştır (Lassalle ve ark. 1996). 5. kromozomun uzun kolunda 3 ekson ve araya giren 2 introndan oluşan tek gen tarafından kodlanmaktadır. Primatlar ve memelilerde yüksek derecede korunmuş bir gene sahiptir. İlerleyen çalışmalar molekülün proteoglikan ailesinin üyesi olduğunu göstermiştir. Protein yapıdaki merkez kısım 165 amino asit içermektedir. 137. pozisyondaki serin amino asitine translasyon sonrası modifikasyon ile bağlı tek dermatan sülfat bulunmaktadır. N-terminal sisteinden zengin 110 amino asit içeren kısım ve C-terminal sisteinden fakir kısım olmak üzere iki temel bölümden meydana gelir (Sarrazin ve ark. 2010a).

Endokan proteoglikan ailesinin diğer üyelerinden bazı özellikleri nedeni ile farklıdır. Fazla sayıda glikozaminoglikan içeren büyük molekülü proteoglikanların aksine 20 kDa ağırlığında tek zincire sahiptir (Lassalle ve ark. 1996). Bunu yanı sıra, hücre dışı yatağın diğer elemanları gibi hücrelere yapısal destek olmanın ötesinde endokan, temelde sekretuar bir moleküldür (Scherpereel ve ark. 2006).

2.2.2. Fizyolojik Özellikleri

Endokan vasküler endoteliumdan dolaşıma salınmaktadır. Hücre adezyonu, inflamasyon, tümör progresyonu gibi çeşitli olaylarda önemli rol oynar (Sarrazin ve ark. 2006). Başlangıçta, endokan ekspresyonunun yalnızca akciğer dokusuna lokalize olduğu sanılmıştır. Ancak; deri, yağ dokusu, koroner arterler gibi farklı dokuların endotelial hücrelerinde de gösterilmiştir (Aitkenhead ve ark. 2002).

Akut enfeksiyon durumunda hem vasküler endotelium hem de lökosit yüzeyinde adezyon moleküllerinin ortaya çıkması lökositlerin damar cidarından enfeksiyon bölgesine göçlerini kolaylaştırmaktadır. Endokan,

akut enfeksiyonlarda lökositlerin migrasyonu ve göçünü engellemektedir. Bu etkinin mekanizması kısaca şu şekildedir: endokanın lökosit yüzeyinde bulunan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)) ile bağlanması endotelial yüzeyde bulunan ligandlar ile etkileşimi önler. Böylece, lökositlerin endotel yüzeyde yuvarlanmaları ve periferik dokularda inflamatuvar bölgelere trans-migrasyonu önlenmiş olur (Bécharde ve ark. 2001). Bu yüzden; endokan endotel bağımlı patolojik hastalıklarda rol oynayabilir (Zhang ve ark. 2012).

Vasküler dokunun gelişim sürecinde, hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda, endokanın önemine dair kanıtlar bulunmaktadır. Damar duvarının uzamakta olan özelleşmiş uç hücreleri sensör vazifesi görerek vasküler gelişimde rol alır. Duvarın sap kısmında bulunan hücrelerin gelişim de ki rolleri sınırlıdır. Endokan ekspresyonu uç kısımdaki hücrelerde sap kısmındaki hücrelere kıyasla daha fazladır (Del Toro ve ark. 2010). Literatür bulguları endokan ekspresyonunun tümör neovaskülarizasyonu, arteriyel duvar yapılışında önemli olduğunu göstermiştir (Maurage ve ark. 2009; Recchia ve ark.2010).

Endokanın mitojenik özellikleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Endotel hücrelerinde endokan vasküler endotelial büyüme faktörünün (vascular endothelial growth factor (VEGF)) mitojenik etkisini arttırmaktadır (Rennel ve ark. 2007). Özetle, endokan hücre proliferasyonu, yara iyileşmesi ve tümör ilerlemesi gibi durumlarda diğer mediatörler ile birlikte rol oynamaktadır.

Endokan üretiminde rol oynayan düzenleyici mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılammıştır. Ancak, çalışmalar bir dizi sinyal yolağının ve bioaktif mediatörün rol aldığını göstermektedir. VEGF-A ve C, IL-1, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor (TGF))- β 1, fibroblast büyüme faktörü-2 (fibroblast growth factor-2 (FGF-2)) endokan ekspresyonunu artırırken, fosfotidilinositol kinaz 3 ve interferon (IFN)- γ azaltmaktadır (Lassalle ve ark. 1996; Rennel ve ark. 2007).

2.2.3. İlişkili Olduğu Klinik Durumlar

Literatürde, endokan yeni bir endotelial hücre belirteci olarak belirtilmektedir. Serum konsantrasyonları endotelial aktivasyon ya da

disfonksiyon durumları ile ilişkili olarak yükselebilir (Bechard ve ark. 2000). İnflamasyon ya da tümör ilerlemesine bağlı olarak aktive olan endotelyumda endokan mRNA seviyeleri anlamlı artmaktadır (Sarazin ve ark. 2010). Özellikle glioblastom ve liposarkom gibi yüksek vasküler tümörlerde endokan gen ekspresyonunun yaklaşık 30 kat arttığı bildirilmiştir (Almong ve ark. 2009). İlginç olarak Frahm ve ark. (2013), tarafından beyin dokularında yeni oluşan ve nonfonksiyonel olan kan damarlarının tanımlanmasında endokan immunreaktivitesinin kullanıldığı bir metod tanımlanmıştır. İnsanlarda neovaskülarizasyon ilişkili hastalıkların tanımlanmasında endokan, tanıda potansiyel kullanıma sahip olabilir.

Endokanın artmış seviyeleri; sepsis, hepatoselüler ve renal kökenli kanserler, Behçet hastalığı gibi inflamatuvar durumlarda bildirilmiştir (Leroy ve ark. 2010; Balta ve ark. 2014; Mihajlovic ve ark. 2014; Ozaki ve ark. 2014). Bununla birlikte, literatürde endotelial disfonksiyonun patogenezinde önemli rol oynadığı preeklampsi gibi bazı klinik durumlarda endokan seviyeleri değişmemiş olarak gösterilmiştir (Yuksel ve ark. 2015). Sepsiste yapılan klinik çalışmalar, artmış endokan seviyelerinin kötü prognoz işareti olabileceğini göstermektedir (Scherpereel ve ark. 2006). Daha sonra yapılan bir başka çalışmada; ciddi sepsis durumunda endokanın katepsin G ile proteolize uğradığı ve 14 kDa' luk proteolitik kısmın sepsisli hastalarda patogenezinde sorumlu olabileceği belirtilmiştir (De Freitas Caires ve ark. 2013). Bununla birlikte, yaygın travmalı hastalarda endokan seviyelerinin akut akciğer hasarı tahmininde önemli olduğu vurgulanmaktadır. İlginç olarak, yüksek endokan düzeylerine sahip hastalarda akciğer hasarı gelişmezken, düşük düzeylerde hasarın daha fazla geliştiği gösterilmiştir (Mikkelsen ve ark. 2012). Artan endokan seviyelerinin akciğer hasarına karşı koruyucu etkisi, lökosit toplanmasını azaltıcı etkisinden kaynaklanabilir. Mikkelsen ve ark. (2012), tarafından bildirilen düşük endokan seviyeleri ve akut akciğer hasarı ilişkisi gerçekten pulmoner endotelial epitelyum hücrelerden azalmış endokan salınımından kaynaklanıyor olabileceği gibi, nötrofil kaynaklı proteazlarca endokan yıkımından da kaynaklanıyor olabilir.

2.3. IL-6

2.3.1. Yapısı

İnterlökin-6, 21-28 kD ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşmuş, 212 aminoasitlik bir polipeptiddir. IL-6 ilk kez 1986 yılında kopyalanmıştır. İnsanda IL-6 geni, 7. kromozomda (7p21) yerleşiktir. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkarit aracılı hücre hasarı ve çeşitli sitokinler salgılanmasını artırır (Schwantner ve ark. 2004).

İnterlökin-6, hedef hücre yüzeyinde bulunan IL-6 reseptörüne bağlanır (IL-6R). IL-6R, hemopoietin ailesinin bir üyesidir. İki işlevsel zincir içermektedir. Bir zincir, 80 kDa ağırlığındadır ve bu zincir, glikoprotein 80 (gp80) olarak adlandırılır. IL-6 bağlayıcı olarak iş görür ve IL-6 ya spesifik olarak bağlanır. İkinci bir zincir, 130 kD ağırlığa sahip olan gp130 sinyal iletici zincirdir (Schwantner ve ark. 2004). IL-6, IL-6R ye bağlanarak hücre içine gp130 aracılığı ile mesaj iletir. Bu iletim neticesinde, ras/MAP kinaz ve JAK/STAT sinyal yolları uyarılır, aktif STAT ve ras-MAPK yolları plazma hücrelerinin proliferasyonu için gereklidir. JAK/STAT sinyal yolağında aktive olan Jak2 ve STAT 3 ise, Mcl-1, Bcl-X1, cMyC, Siklin D1 gibi anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler. IL-6, Ras-NF-kB ile birlikte, anti-apoptotik proteinlerden Bcl-2, Bcl-X1 yapımını düzenler (Schwantner ve ark. 2004).

2.3.2. Fizyolojik Özellikleri

IL-6 ilk keşfedildiğinde, T hücre aktivasyonu, B hücre farklılaşması ve akut faz yanıtı düzenlenmesi gibi özellikleri üzerinde yoğunlaşmıştır (Yasukawa ve ark. 1987; Hirano ve ark. 2014). IL-6'nın lenfosit stimüle edici etkisi, klinik çalışmalarca da desteklenmiştir. IL-6 eksikliği, doğal ve adaptif immunitenin bozulmasına ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olmaktadır (van Der Poll ve ark. 1997; Neweu ve ark. 2009). İlerleyen çalışmalar immun sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra, vasküler hastalıklar, lipid metabolizması, insülin rezistansı, mitokondri aktivasyonu gibi pek çok sistemi ilgilendiren hormon benzeri etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Bethin ve ark. 2000; Jones ve ark. 2011; Hodes ve ark. 2014; Kraakman ve ark. 2015). IL-6 salınımı, pek çok stromal hücre ve immun

sistem hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Ancak, IL-1 β ve TNF- α , IL-6 ekspresyonunu başlıca etkileyen faktörlerdir. Bunun yanı sıra; farklı seviyelerde mikro RNA'lar tarafından salınımı kontrol edilir (Masuda ve ark. 2013; Sarwar ve ark. 2014).

2.3.3. İlişkili Olduğu Klinik Durumlar

İnterlökin-6, RA'li hastaların eklem sıvılarında serumdaki seviyelerinin 1000 katına ulaşabilmektedir. Oysa, osteoartritli hastaların eklem sıvılarında bu artış bulunmamaktadır. Araştırmalarda RA'li hastaların serum IL-6 düzeyleri ile CRP, fibrinojen ve haptoglobülin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna göre IL-6'nın RA'de akut faz cevabının başlıca aracısı olabilir (Emery ve Luqmani 1993). Yine IL-6, taze olarak izole edilen RA'li sinovyal hücrelerden spontan olarak salınmaktadır. Bu hücrelerden elde edilen IL-6 ise kuvvetli bir şekilde immünglobülin ve akut faz protein sentezine neden olmaktadır (Duff 1993). IL-1 ve TNF yalnız başlarına hepatositlerden akut faz protein sentezinde çok az role sahip iken, aktive monositler ile beraber IL-6 bulunduran ortam, akut faz protein cevabının ortaya çıkmasında kuvvetli bir uyarıcıdır (Emery ve Luqmani 1993). Sinovyal sıvıda, monosit/makrofaj kaynaklı IL-1, TNF ve IL-6 gibi sitokinler kolaylıkla ölçülebilmektedir. Sinovial sıvıdaki sitokinlere bakarak TNF'ün, IL-1 düzeylerini arttırdığı, bunu takiben de IL-6 seviyelerinde yükselme meydana geldiği ve böylece eklemdeki akut inflamasyonun aracısı olduğu öne sürülmüştür (Emery ve Luqmani 1993).

2.4. TNF- α

2.4.1. Yapısı

İlk kez Carswell ve ark. (1975), tarafından nekrozdan sorumlu faktör olarak tanımlanmıştır. 1985 yılında ise insan kaynaklı TNF- α üretilmeye başlanmış ve ilerleyen süreçte anti-TNF- α antikolar ile solubl TNF reseptörleri üretilmiş ve birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Pennica ve ark. 1985). TNF- α inflamatuvar cevabın meydana gelmesinde önemli olan, 26 kDa ağırlığında protein yapısında sentezlenen bir stokindir (Stashenko ve ark. 1991). TNF- α esas olarak aktive mononükleer fagosit hücrelerinden üretilmektedir. Bu

hücrelere ilaveten doğal katil (natural killer, NK) hücreleri, aktif T hücreleri ve mast hücreleri de TNF üretebilmektedirler. Makrofajlardan TNF salınımında en güçlü uyaran lipopolisakkaritlerdir (LPS) (Lee ve ark. 2011). Organizmada TNF- α üretimi farklı zamanlarda farklı hücreler tarafından da gerçekleştirilmektedir. Örneğin, LPS ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken alerjik yanıtta mast hücreleri TNF- α sentezlemektedir (Simmonds ve Foxwell 2008).

2.4.2. Fizyolojik Özellikleri

Başlıca biyolojik rolü; bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır (Bouwmeester ve ark. 2004). TNF- α 'nın diğer önemli bir görevi; nötrofil ve monositlerin enfeksiyon oluşan yerlerde toplanmasını sağlamaktır. Bu görevini vasküler endotel hücrelerin ve lökositlerin fonksiyonlarını etkileyerek meydana getirir. TNF, vasküler endotel hücrelerden adezyon moleküllerinin üretilmesini sağlayarak birincil olarak nötrofillerin ve sonrasında monosit ve lenfositlerin endotel yüzeyine yapışmasını sağlar (Lee ve ark. 2011). Ayrıca integrine bağlı lökosit yapışmasını tetikleyen maddeler olan kemokin miktarını artırır. TNF- α 'nın bu özellikleri, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili etkileşimlerin başlamasını ve devam etmesini sağlar (Flynn ve ark. 1995). Etkilerini tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki reseptörü aracılığıyla gösterir (Kern ve ark. 1995). TNF- α , proinflamatuvar ve hücre yok edimlerini Tip 1 aracılığı ile yaparken, doku tamiri ve anjiogenez fonksiyonunu Tip 2 aracılığı ile yapmaktadır (Bradley 2008). Adaptif immünyetede TNF- α ve tip 1 reseptörü önemli rol oynamaktadır. TNF- α 'nın en önemli fonksiyonu; doğal immün sistem tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar reaksiyonu tetiklemesidir (Bouwmeester ve ark. 2004).

Bu görevlerinin yanında TNF- α mononükleer fagositler üzerinde de etki göstererek IL-1 salınımını artırır ve osteoklast öncü hücrelerinin değişimini sağlayarak kemik yıkımına sebep olmakta ve fibroblastların apoptozisini indükleyerek doku tamirini sınırlamaktadır. (Bostancı ve ark. 2008).

2.4.3. İlişkili Olduğu Klinik Durumlar

Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerin serum ve dokularında TNF- α tespit edilememektedir. Ancak TNF- α üretimi organizma inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir gibi bir durum oluştuğunda meydana gelmektedir (Bouwmeester ve ark. 2004). Etkin ve kontrollü bir inflamatuvar yanıt için TNF- α 'nın doğru yerde, doğru zamanda ve uygun miktarda üretilmesi gerekmektedir (Simmonds ve Foxwell 2008). Fazla miktardaki artışlarda TNF- α üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Bu durum özellikle; kanser, kronik infeksiyon ve kronik inflamasyon esnasında beliren anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi istenmeyen durumlardan TNF- α sorumludur. Bunun yanında endotoksinler nedeniyle ortaya çıkan şok, vital organ disfonksiyonu, stres hormonu salınımı ve buna bağlı ölümlerde de sorumlu tutulmaktadır (Popa ve ark. 2007).

Patojenik yapıda olan gram negatif bakterilerine ve diğer mikroorganizmalara karşı gelişen inflamatuvar yanıtın temel arbulucusu olup şiddetli enfeksiyonlar esnasında görülen komplikasyonların birçoğundan sorumludur. Ayrıca; tümör gelişimi, immun modülasyon, inflamasyon, anorexia, septik şok, viral replikasyon ve hematopoez gibi durumlarda önemli role sahiptir (Mezyk-Kopec ve ark. 2005).

Şiddetli enfeksiyonlarda yüksek oranda TNF üretimi, sistemik düzeyde klinik ve patolojik düzensizliklerin gelişmesine neden olur. Eğer üretimine neden olan uyarı çok güçlü ise TNF kan dolaşımına geçer ve bir endokrin hormonu gibi fonksiyon gösterir (Lee ve ark. 2011).

2.5. Ankilozan Spondilit'de TNF- α ve IL-6

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte AS'de genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Van Der Linden ve ark. 2005). AS'de inflamatuvar cevabın oluşumunda IL-6 ve TNF- α 'nın sorumlu olduğu anlaşılmıştır (Bal ve ark. 2007).

Literatürde AS hastalarında IL-6 ve/veya TNF- α seviyeleri birçok çalışmada incelenmiştir (Toussiroto ve ark. 1994; Choe ve ark. 2008; Capkin ve ark. 2010; Sezer ve ark. 2012; Taylan ve ark. 2012). AS patogenezinde

genel bulgular serum IL-6 ve TNF- α seviyelerinin artması yönündedir
(Capkin ve ark. 2010; Sezer ve ark. 2012).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma 21–66 yaşları arasında toplam 57 AS hastası (42 erkek, 15 kadın) ile 21–59 yaşları arasında hiçbir şikâyeti ve bulgusu olmayan toplam 50 kontrol (30 erkek, 20 kadın) üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 20.12.2013 tarih ve 2013-559 sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyon Kararı alındı.

Hasta grubu Meram Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine, rutin kontrolüne gelen, sözlü ve yazılı onamı alınan gönüllü hastalardan oluşturuldu. AS tanısı 1984 Newyork kriterlerine göre yapıldı (Van Der Linden ve ark. 1984). AS hastalık aktivitesi, hastalık aktivite indeksi (Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)) ve AS fonksiyonel indeks (Bath AS Functional Index (BASFI)) ile değerlendirildi (Garret ve ark. 1994, Cain ve ark. 1994). BASDAI skoruna göre hastalar aktif hastalık +/- olarak değerlendirildi. AS hastalığına bağlı olarak ekstra-aksiyel en sık tutulan organlardan biri kalp olup, aort yetmezliği, aortit, non-trombotik bakteriyel endokardit sıklıkla görülen durumlardır. Bu yüzden bu hastalarda rutin ekokardiyografik değerlendirme yapılmaktadır. Çalışmamızda tüm katılımcılarda, rutin eko ölçümlerine ilave CIMT ölçüldü. Bu ölçüm çok kısa bir sürede, hastaya herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan cihazın probu ile yapılmaktadır. BAP projesi tarafından klinik araştırma amacıyla alınan ekokardiyografi cihazı CIMT ölçümleri için kullanıldı.

Hastalar için dışlama kriterleri; kontrol için polikliniğe geldikleri gün acil renal sorun, kardiyovasküler olaylar, inme, kontrolsüz hipertansiyon, herhangi bir enfeksiyöz hastalığı düşündürür şikayetlerinin ve muayene bulgularının bulunması, acil tıbbi (interstisyel hastalığa bağlı solunum yetmezliği gibi) durum bulunması, diabetes mellitus ve kalp yetmezliği varlığı olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak çeşitli nedenlerle (atipik göğüs ağrısı gibi) Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde ekokardiyografi yapılan ve fizik muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar dahil edildi. Hastaların, klinik ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ilaç kullanımı, sigara ve alkol

alışkanlığı, kilo, boy gibi) kaydedildi. AS hastalarının kullandığı ilaçlar NSAİİ, sülfasalazin, biyolojik ajanlar olarak ayrıldı. Vaka sayıları az olacağından kullanılan biyolojik ajan tipine göre alt gruplandırma yapılmadı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kg/m² olarak hesaplandı (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Demografik Özellikler

	AS Grubu (n= 57)	Kontrol Grubu (n= 50)	P değeri
Yaş	42 (21-66)	43 (21-57)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	42/15	30/20	>0.05
VKİ (kg/m²)	27.14±4.80	28.21±3.81	>0.05
Sigara (+/-)	13/44	6/44	>0.05
Alkol (+/-)	3/54	0/50	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	8.47±6.84	-	
BASDAI	3.92±2.16	-	
BASFI	2.66±2.19	-	
Aile öyküsü (+/-)	11/46	-	
Kullanılan İlaçlar (+/-)	57		
<i>NSAİİ</i>	/0		
<i>Sülfasalazin</i>	24	-	
<i>Biyolojik ajanlar</i>	/33		
	24		
	/33		
Aktif Hastalık (+/-)	24/33		

3.1.1. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

- Santrifüj (Hettich Rotofix 32)
- Vortex (Welp)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Shaker (DPC marka)

- -80°C derin dondurucu (New Brunswick U570 Premium)
- Etüv (Nüve marka)
- Otomatik ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Biotek, ELx 50 marka)
- Endokan kiti (Eastbiopharm Co Ltd. China, katalog no: CK-E91072)
- IL-6 kiti (Boster Biological Tech. Co Ltd USA, katalog no: EK0410)
- TNF- α kiti (Boster Biological Tech. Co Ltd USA, katalog no: EK0525)

3.2. Yöntem

3.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Rutin poliklinik kontrollerinde, AS hastalarından hemogram, CRP, sedimentasyon, lipid paneli gibi biyokimyasal analizler istenmektedir. Kontrol grubunda ise, eko laboratuvarına gönderilen ve ekosu normal çıkan hastalardan sabah laboratuvar istemi olanlar alındı. Bir gece açlığı takiben sabah aç karnına kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alındı ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerinden rutin poliklinik istemi olan parametreler aynı gün çalışıldı. Serum endokan, IL-6 ve TNF- α parametreleri için ayrılan örnekler -80°C de çalışma gününe kadar saklandı.

3.2.2. Endokan Çalışılması

Serum endokan düzeyi, sandviç immunassay (Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; konsantrasyonu 72 ng/mL stok standarttan dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı. (48; 32; 16; 8; 4; 2; 1 ng/mL) Human endokan antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 50'er μ L konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 50'er μ L HRP konjugatı eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 50'er μ L kromojen solüsyonu A ve 50'er μ L kromojen solüsyonu B eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 15 dk inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50'er μ L asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.

Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar endokan konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart endokan konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin endokan konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 1.2–55 ng/mL idi. Çalışma sonunda AS grubunda 13, kontrol grubunda ise 21 katılımcıya ait endokan sonucunun alt ölçüm aralığının altında olduğu görüldü.

3.2.3. IL-6 Çalışılması

Serum IL-6 düzeyi, sandviç ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar hazırlanırken önce 10000 pg liyofilize standart 1 mL sample dilüent tamponu ile karıştırıldı. Elde edilen 10000 pg/mL'lik stok solüsyondan dilüsyonla (0,03 mL stok + 0,97 mL sample dilüent tamponu) en yüksek standart (300pg/mL) ve sonrasında bu standarttan ½ seri dilüsyonla diğer standartlar hazırlandı. (150; 75; 37,5; 18,75; 9,38; 4,69 pg/mL) Human IL-6 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dk inkübe edildi. Tüm kuyucuk içerikleri aspire edilip 100'er µL human IL-6 antikoru eklenerek 37°C'de 1 saat daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er µL Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleks (enzim) eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 90'ar µL substrat eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 25 dk inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart IL-6 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu

standart eğrisi kullanılarak numunelerin IL-6 konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 4.69 –300 pg/mL idi. Çalışma sonunda AS grubunda 10, kontrol grubunda ise 8 katılımcıya ait IL-6 sonucunun alt ölçüm aralığının altında olduğu görüldü.

3.2.4. TNF- α Çalışılması

Serum TNF- α düzeyi, sandviç ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar hazırlanırken önce 10000 pg liyofilize standart, 1 mL sample dilüent tamponu ile karıştırıldı. Elde edilen 10000 pg/mL'lik stok solüsyondan 1/10 dilüsyonla en yüksek standart (1000 pg/mL) ve sonrasında bu standarttan 1/2 seri dilüsyonla diğer standartlar hazırlandı. (500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 pg/mL) Human TNF- α monoklonal antikoruna ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er μ L konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dk. inkübe edildi. Tüm kuyucuk içerikleri aspire edilip 100'er μ L human TNF- α antikoruna eklenerek 37°C'de 1 saat daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er μ L Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleks (enzim) eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 90'er μ L substrat eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 25 dk inkübe edildi. 100'er μ L asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar TNF- α konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart TNF- α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin TNF- α konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 7.8 –500 pg/mL idi. Çalışma sonunda AS grubunda 4, kontrol grubunda ise 9 katılımcıya ait TNF- α sonucunun alt ölçüm aralığının altında olduğu görüldü.

Serum IL-6, TNF- α ve endokan sonuçları ölçümlerinde tespit sınırının altında kalan, ölçülemeyen sonuçlar için 0 değeri verildi (Mitsunaga ve ark. 2013).

3.2.5. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması

Serum glukoz, yüksek dansiteli lipoprotein (High-density lipoprotein (HDL)), düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein (LDL)) ve total kolesterol, trigliserit, karaciğer enzimleri ve CRP seviyeleri; spektrofotometrik yöntemle enzimatik metot ile ölçüm yapan ticari kitler kullanılarak Abbot Architect 16000 cihazında kantitatif olarak ölçüldü. Tam kan sayımı laser temelli akım sitometrik impedans yöntemini kullanan otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC-6800, Shenzhen, PR China) yapıldı. Tam kan eritrosit sedimentasyon hızı iSed (Alcor Scientific) cihazı ile belirlendi. Bu parametreler AS hasta takibinde sıklıkla kullanılan testlerdir.

3.2.6. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Kontrol ve AS hastalarında, CIMT ölçümleri tek araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Karotid arterler Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (General Electrics, Horten, Norway) ile 10-MHz lineer prob kullanılarak ölçüldü. İç ve dış karotis arterler, ortak karotis arter, karotis sinüsü her iki tarafta görüntülendi. Karotis arterin İMK ortak karotis arterin distal kısmında karotis sinüsünün 15-20 mm proksimalinden ölçüldü. Arterial duvarda iki parlak ekojenik çizgi intima ve media olarak değerlendirildi. Her iki yandan üçer ölçüm ortalaması hesaplandı, sağ ve sol İMK olarak kaydedildi.

Çalışmamızda kullandığımız CIMT, tarama metodlarının içinde, erken aterosklerozun belirlenmesinde klinik olarak kullanılacak yararlı bir indekstir (Wofford ve ark. 1991).

3.2.7. Hastalık Aktivitesi Belirlenmesinde Kullanılan Testler

Çalışmamızda, hasta grubunda AS aktivitesinin izleminde BASDAI ve BASFI testleri kullanıldı. BASDAI, hasta tarafından uygulanan ve yorgunluk, aksiyel ağrı, entesopati ve sabah tutukluğunu içeren 6 adet görsel analog skalası (VAS) ölçümünden oluşur. İlk 4 soruya 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer

elde edilir. BASDAI ≥ 4 ise aktif hastalık olarak değerlendirilir. Geçerliliği ve güvenilirliği ve kanıtlanmış Türkçe versiyonu mevcuttur (Akkoc ve ark. 2005).

Hastaların son bir haftadaki fonksiyonlarını belirlemek için BASFI indeksi kullanıldı. VAS' a göre değerlendirilen, 8'i günlük yaşam aktiviteleriyle, 2'si günlük yaşamla başa çıkmayı değerlendiren 10 sorudan oluşur. Yüksek skorlar daha ileri düzeydeki bozukluklara işaret eder. Geçerliliği ve güvenilirliği ve kanıtlanmış Türkçe versiyonu mevcuttur (Karatepe ve ark. 2005).

3.2.8. İstatiki Analiz

İstatistiki analiz "SPSS 15.0" paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0). Öncelikle çalışma gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Çalışmamızda gruplara ait normal dağılıma uyan sonuçlar $X \pm SD$ olarak, uymayan sonuçlar ise median (minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için "Pearson ve Spearman korelasyon testleri" kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, her iki gruba ait yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (>0.05) (Çizelge 3.1.). AS grubunda yeni tanı alan hasta bulunmamaktadır. AS grubundaki hastalara ait hastalık süresi, BASDAI, BASFI skorları, aile öyküsü ve kullanılan ilaçlara ait bilgiler Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda, AS ve kontrol grubuna ait elde edilen biyokimyasal parametre sonuçları Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1.'de görüldüğü gibi serum trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, WBC, ALT ve hemoglobin düzeyleri normal dağılıma uymaktadır ve gruplar arasında istatistiki açıdan fark bulunamamıştır (>0.05). Kreatinin, sedimentasyon ve CRP seviyeleri ise normal dağılıma uymamaktadır. AS grubunda sedimentasyon ve serum CRP seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur (<0.05).

Çizelge 4.1.'de görüldüğü gibi AS hasta grubunda serum endokan seviyeleri ve CIMT sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Ancak, serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen AS hastalarının BASDAI skorlamasına göre 24 tanesi aktif, 33 tanesi ise aktif olmayan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardaki biyokimyasal ve klinik değerlendirmelere ait sonuçlar Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	AS Grubu (n= 57)	Kontrol Grubu (n= 50)	P değeri
Kreatinin (mg/dL)	0.74 (0.57-1.09)	0.74 (0.48-1.21)	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	142.54±67.97	132.00±76.72	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	188.96±39.01	187.08±37.25	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	115.51±35.63	114.79±35.32	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	43.77±10.24	45.74±12.55	>0.05
LDL/HDL oranı	2.77±1.02	2.68±1.10	>0.05
WBC (sayı/mm³)	7.39±1.54	6.92±1.35	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	14.33±1.84	14.38±1.38	>0.05
ALT (U/L)	21.07±9.99	23.56±7.62	>0.05
Sedimentasyon (mm/h)	10 (1-58)	4 (2-23)	0.027
CRP (mg/L)	5.60 (0.97-142.00)	2.96 (0.48-11.40)	0.001
Endokan (ng/mL)	2.27 (0-54.00)	1.26 (0-17.38)	0.025
IL-6 (pg/mL)	10.46 (0-300)	23.20 (0-85)	>0.05
TNF-α (pg/mL)	13.00 (0-119.12)	9.05 (0-35.63)	>0.05
CIMT (mm)	0.70 (0.30-1.20)	0.50 (0.20-0.90)	0.000

Beyaz kan hücresi (White blood cell (WBC)), Alanin transaminaz (ALT), Yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (High and low-density lipoprotein (HDL, LDL)), C reaktif protein (CRP), İnterlökin-6 (Interleukin-6 (IL-6)), Tümör nekroz faktör (Tumor necrosis factor (TNF)), karotis intima media kalınlılığı (carotis intima media thickness (CIMT)).

Çizelge 4.2. Hasta Grubunda Aktif ve Aktif Olmayan Hastalara ait Serum Endokan, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri, CIMT Sonuçları ve Klinik Değerlendirmeler

	AS Grubu Aktif Hastalık	AS Grubu Aktif Olmayan Hastalık	P değeri
Cinsiyet (E/K)	17/7	25/8	>0.05
VKİ (kg/m ²)	27.92±5.71	26.57±4.02	>0.05
LDL/HDL oranı	3.08±1.09	2.55±0.91	>0.05
BASDAI	6.07±1.43	2.35±0.84	0.000
BASFI	4.35±2.21	1.43±1.11	0.000
CIMT (mm)	0.69±0.17	0.65±0.20	>0.05
IL-6 (pg/mL)	25.71 (0-300)	9.07 (0-300)	>0.05
TNF- α (pg/mL)	9.11 (0-93.19)	16.72 (0-119.12)	>0.05
Sedimentasyon (mm/h)	11 (2-58)	6.5 (1-36)	>0.05
CRP (mg/L)	7.02 (1.1-142.00)	4.24 (0.97-24.80)	0.039
Endokan (ng/mL)	2.40 (0-50.70)	2.02 (0-54.00)	>0.05

Vücut kitle indeksi (VKİ), AS hastalık aktivitesi, hastalık aktivite indeksi (Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)), AS fonksiyonel indeks (Bath AS Functional Index (BASFI)), karotis intima media kalınlılığı (carotis intima media thickness (CIMT)), İnterlökin-6 (Interleukin-6 (IL-6)), Tümör nekroz faktör (Tumor necrosis factor (TNF)), C reaktif protein (CRP).

Çizelge 4.2.'de görüldüğü gibi aktif hastalığı olan AS hastalarında hastalık aktivasyon testleri olan BASDAI ve BASFI sonuçları ile serum CRP düzeyleri aktif olmayan AS hastalarına göre daha yüksektir. Ancak, serum IL-6, TNF- α , endokan seviyeleri, CIMT sonuçları ve sedimentasyon düzeyleri açısından aktif ve aktif olmayan AS hastaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen AS hastalarının 24 tanesi biyolojik ajan kullanmaktadır. Biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan hastalardaki biyokimyasal ve klinik değerlendirmelere ait sonuçlar Çizelge 4.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Hasta Grubunda Biyolojik Ajan Kullanımına Göre Serum Endokan, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri, CIMT ve Klinik Değerlendirme Sonuçları

	AS Grubu Biyolojik Ajan Kullananlar	AS Grubu Biyolojik Ajan Kullanmayanlar	P değeri
Cinsiyet (E/K)	20/4	22/11	>0.05
VKİ (kg/m ²)	27.69±5.64	26.74±4.13	>0.05
LDL/HDL oranı	2.82±0.90	2.73±1.1	>0.05
BASDAI	4.03±2.15	3.84±2.20	>0.05
BASFI	2.90±2.47	2.47±1.99	>0.05
CIMT (mm)	0.74±0.18	0.61±0.18	0.008
IL-6 (pg/mL)	10.46 (0-300)	12.08 (0-299)	>0.05
TNF- α (pg/mL)	9.11 (0-66.91)	13.61 (0-119.12)	>0.05
Sedimentasyon (mm/h)	4 (1-50)	11 (1-58)	0.014
CRP (mg/L)	7.02 (1.1-142.00)	4.24 (0.97-24.80)	>0.05
Endokan (ng/mL)	2.39 (0-13.52)	1.77 (0-54.00)	>0.05

Vücut kitle indeksi (VKİ), AS hastalık aktivitesi, hastalık aktivite indeksi (Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)), AS fonksiyonel indeks (Bath AS Functional Index (BASFI)), karotis intima media kalınlığı (carotis intima media thickness (CIMT)), İnterlökin-6 (Interleukin-6 (IL-6)), Tümör nekroz faktör (Tumor necrosis factor (TNF)), C reaktif protein (CRP).

Çizelge 4.3.'de görüldüğü gibi biyolojik ajan tedavisi olan AS hastalarında CIMT sonuçları kullanmayanlara göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Buna karşılık biyolojik ajan kullanmayanlarda sedimentasyon değerleri kullananlara göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Ancak, serum IL-6, TNF- α , endokan, CRP seviyeleri ile BASDAI ve BASFI sonuçları açısından biyolojik ajan kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hasta grubuna ait parametreler arası korelasyonlar Çizelge 4.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Hasta Grubuna Ait parametreler Arası Korelasyonlar

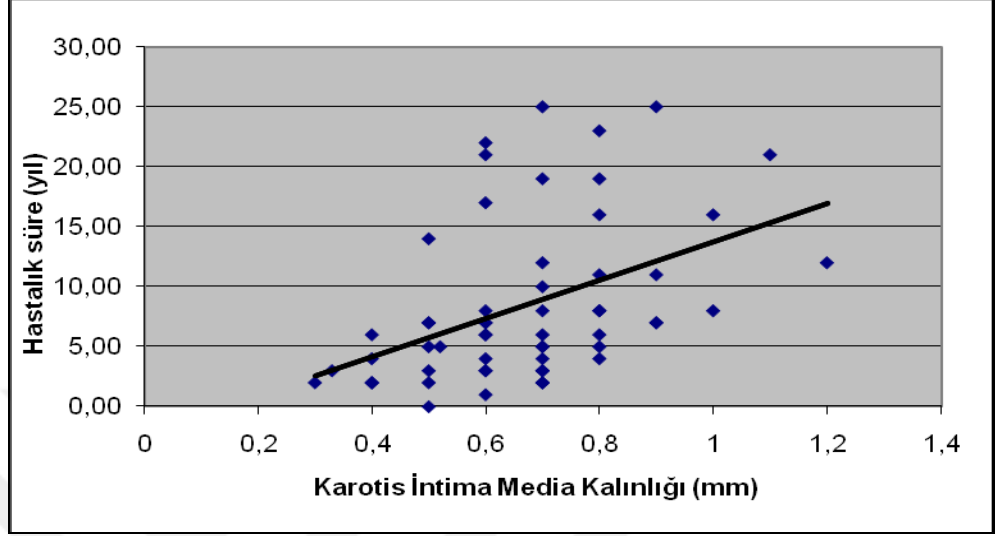
	CIMT	Yaş	Sedimentasyon	CRP	Total kol.	LDL kol.	BASFI
Hastalık süre	.597* .000	.642* .000	.280* .035	.317* .020			
CIMT		.721* .000			.340** .010	.383** .004	
Yaş			.287* .030		.493* .000	.537* .000	
CRP			.609* .000				.283* .038
BASDAI			.335* .013				.784** .000
VKİ		.532* .000	.306* .021		.500** .000	.537** .000	
WBC							.269** .043

Çizelgede, üstteki rakamlar r, alttakiler ise p değerlerini göstermektedir. * Spearman's korelasyon analizini, ** ise Pearson korelasyon analizini göstermektedir.

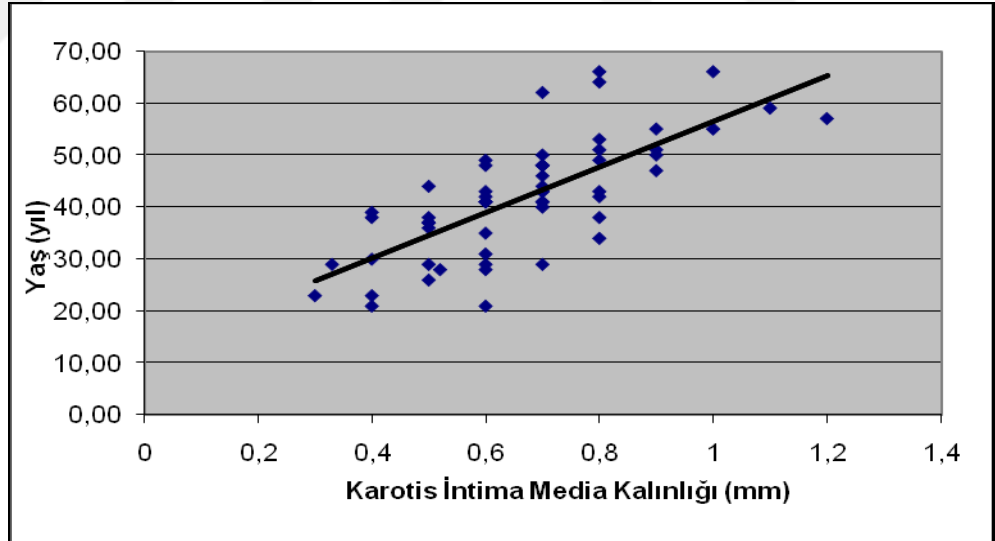
Karotis intima media kalınlılığı (carotis intima media thickness (CIMT)), C reaktif protein (CRP), AS hastalık aktivitesi, hastalık aktivite indeksi (Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)), AS fonksiyonel indeks (Bath AS Functional Index (BASFI)), Vücut kitle indeksi (VKİ), Beyaz kan hücresi (White blood cell (WBC)), Düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein (LDL)).

Çizelge 4.4.'de görüldüğü gibi AS hasta grubunda, hastalık süresi ile CIMT (Şekil 4.1.), yaş, sedimentasyon ve CRP arasında, CIMT ile yaş (Şekil 4.2.), total kolesterol ve LDL kolesterol arasında, yaş ile total ve LDL kolesterol arasında, CRP ile sedimentasyon ve BASFI arasında, BASDAI ile sedimentasyon (Şekil 4.3.) ve BASFI arasında, VKİ ile yaş, sedimentasyon, total ve LDL kolesterol arasında, BASFI ile WBC arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

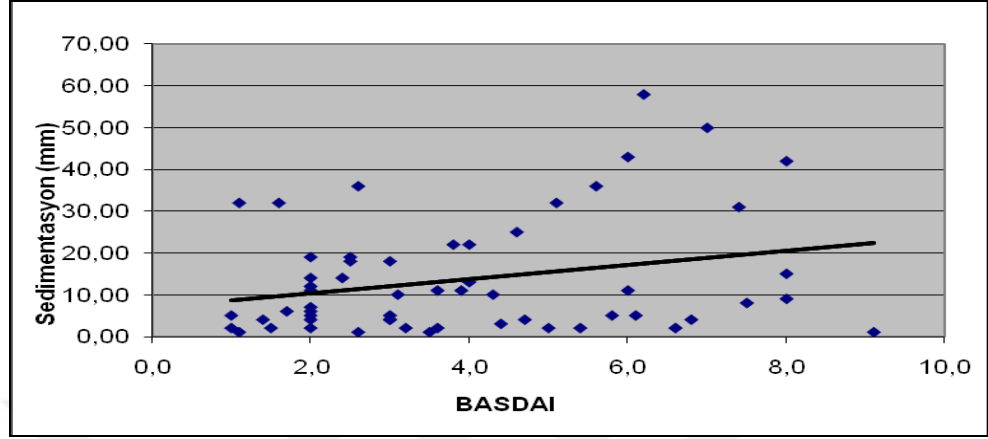
Şekil 4.1. Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Karotis İntima Media Kalınlığı Arası Korelasyon



Şekil 4.2. Hasta Grubunda Yaş ve Karotis İntima Media Kalınlığı Arası Korelasyon



Şekil 4.3. Hasta Grubunda Sedimentasyon ve BASDAI (hastalık aktivite skoru) Arası Korelasyon



Kontrol grubuna ait parametreler arası korelasyonlar Çizelge 4.5.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Kontrol Grubuna Ait parametreler Arası Korelasyonlar

	Tkol	LDL kol	VKİ	Sedimentasyon
Yaş	.394** .005	.333** .021	.394** .005	
TNF- α				.471* .001

Çizelgede, üstteki rakam r, alttaki ise p değerini göstermektedir. * Spearman's korelasyon analizini, ** ise Pearson korelasyon analizini göstermektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ), Tümör nekroz faktör (Tumor necrosis factor (TNF)), Düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein (LDL)).

Çizelge 4.5.'de belirtildiği gibi AS hasta grubunda, yaş ile total ve LDL kolesterol, VKİ arasında, TNF- α ile sedimentasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, sedimentasyon, serum CRP, endokan düzeyleri ile CIMT sonuçları AS hasta grubunda anlamlı yüksek olarak bulundu. Hasta grubunda hastalık aktivitesi açısından bakıldığında; aktif hastalığa sahip AS hastalarında CRP ve beklenildiği gibi BASDAI ve BASFI skorları anlamlı yüksek olarak bulundu. Biyolojik ajan tedavisi olan AS hastalarında CIMT sonuçları kullanmayanlara göre anlamlı yüksek olarak bulunurken, biyolojik ajan kullanmayanlarda sedimentasyon değerleri kullananlara göre anlamlı yüksek olarak bulundu.

5.1. Karotis İntima Media Kalınlığı Bulgularının Tartışılması

Romatoid artrit, AS, PsA gibi otoimmün kökenli romatoid hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili risk faktörleri artmaktadır (Han ve ark. 2006; Hahn ve ark. 2007). Literatürde, AS hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite bildirilmiştir (Peters ve ark. 2004, Berg ve ark. 2015). İlave olarak, genç AS hastaları ve hastalık aktivitesinin yüksek olduğu AS hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara ve VKİ gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra miyokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir (Mathieu ve ark. 2011). Otoimmün hastalıklardaki artan sistemik inflamatuvar yanıtın aterosklerozu hızlandığı ve aterosklerozun artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (John ve Kitis 2012). Endotelial disfonksiyon, aterosklerozun erken dönemlerinde meydana gelmektedir (Anderson ve ark. 1995). Yüksek rezolüsyon ultrasonografik ölçümler ile subklinik aterosklerozun saptanmasında, CIMT AS hastalarında kullanılmaktadır (Malesci ve ark. 2007; Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Peters ve ark. 2010). Bununla birlikte CIMT'ni gösterebilecek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır.

Çalışmamız AS hasta grubunda CIMT ölçümünün yapıldığı ilk çalışma değildir. Literatürde, AS hastalarında CIMT ölçümü ile subklinik aterosklerozun araştırıldığı çalışma sonuçlarının birbiriyle çeliştiğini

görüyoruz. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde AS hasta grubunda artan CIMT sonuçları bulan çalışmalar olduğu gibi (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Peters ve ark. 2010; Cece ve ark. 2011; Hamdi ve ark. 2012; Skare ve ark. 2013; Gupta ve ark. 2014), hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzer CIMT sonuçları bulan çalışmalar da mevcuttur (Sari ve ark. 2006; Malesci ve ark. 2007; Choe ve ark. 2008; Erre ve ark. 2011). Literatürdeki birbiriyle çelişen bu farklı sonuçlar, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler olaylar ve hastaların kullandığı ilave ilaç tedavileri gibi çalışmalardaki dışlama kriterlerinin farklılığından ya da hastaların farklı demografik özellikleri, kaynaklanıyor olabilir. Örneğin; Choe ve ark. (2008), tarafından yapılan çalışmada hem grupların ortalama yaşları hem de hastalık süresi çalışmamızdaki gruplardan daha küçüktür. AS patogenezinin kronik inflamatuvar bir süreç olduğu düşünüldüğün de daha genç ve daha yeni tanı almış hastaların varlığı AS ve kontrol grubu arasında CIMT açısından fark olmamasını açıklayabilir. İlginç olarak, Verma ve ark. (2015), tarafından kardiyovasküler risk faktörleri, belirgin kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi faktörlerin dışlanmasından sonra bile AS hasta grubunda artmış CIMT bildirmiştir. Çalışmamızda, gruplar arasında VKİ, serum total, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit seviyeleri açısından fark bulunmamaktadır. Bu yüzden AS hastalarında bulunan daha yüksek CIMT sonuçlarının aterojenik lipid profili dışındaki etmenlerden kaynaklandığı söylenebilir.

Çalışmamızda, AS hasta grubunda CIMT ile hastalık süresi, yaş, total ve LDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda, CIMT ile hastalık süresi ve yaş arasında bulgularımıza benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Cece ve ark. 2011; Hamdi ve ark. 2012; Skare ve ark. 2013; Gupta ve ark. 2014; Verma ve ark. 2015). Hastalık süresi ve CIMT arasındaki pozitif ilişki, aterosklerozun zaman içinde gelişen ilerleyici bir durum olmasını doğrulamaktadır. AS hastalarında yaş ve hastalık süresi ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olabilir.

Çalışmamızda, hastalık aktivitesini gösteren BASDAI ve BASFI skorları ile CIMT arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde hastalık aktivitesinin ateroskleroz gelişiminde önemli olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (Hamdi ve ark. 2012; Verma ve ark. 2015), bulgularımıza benzer şekilde hastalık aktivitesi ve CIMT arasında korelasyon saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Skare ve ark. 2013; Gupta ve ark. 2014).

İlave olarak, bulgularımız CIMT ile inflamatuvar parametreler olan sedimentasyon ve CRP seviyeleri arasında ilişki olmadığını göstermektedir. Literatürde, CIMT ve sedimentasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptayan çalışmalar mevcuttur (Hamdi ve ark. 2012; Verma ve ark. 2015). İlginç olarak CIMT ve sedimentasyon arasında negatif korelasyon olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur (Gupta ve ark. 2014). Bununla birlikte CIMT ve sedimentasyon arasında korelasyon saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Cece ve ark. 2011; Skare ve ark. 2013).

Artan CRP düzeylerinin sistemik inflamasyonu gösterdiği ve endotelial hücre aktivasyonu ile aterosklerotik süreçte rol oynadığı bilinmektedir (Gabay ve ark. 1999). AS hastalarında CIMT ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptayan çalışmalara rastlanmaktadır (Hamdi ve ark. 2012; Verma ve ark. 2015). Ancak; bulgularımızı destekler şekilde CIMT ve CRP arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Gonzalez-Juanatey ve ark. 2009; Skare ve ark. 2013; Gupta ve ark. 2014). CRP, AS hastalarında RA hastalarında olduğu kadar hastalık aktivitesini göstermede iyi bir belirteç olmayabilir. Çünkü; AS vakalarının %50-60' ında pozitif olduğu ve hastalık aktivitesi ile zayıf korelasyon gösterdiği bilinmektedir (van der Horst-Bruinsma ve ark. 2009).

Literatürde AS hastalarında, CIMT ve TNF- α blokajı yapan biyolojik ajan kullanımı arasındaki ilişkiyi gösterten bilgi sınırlıdır (Erre ve ark. 2011). Ancak; AS hastalarında TNF- α blokajının endotelial disfonksiyonu düzelttiği ve inflamatuvar süreci azalttığına dair literatür bilgisi mevcuttur (Syngle ve ark. 2010). İlginç olarak, RA hastalarında

TNF- α blokajının 12 ay sonunda CRP, sedimentasyon sonuçları, CİMT değerleri ve hastalık aktivitesini anlamlı azalttığı gösterilmiştir (Del porto ve ark. 2007). Çalışmamızda, biyolojik ajan kullanan AS hastalarında kullanmayan AS hastalarına kıyasla anlamlı daha yüksek CİMT ve anlamlı daha düşük sedimentasyon seviyeleri ile benzer CRP sonuçları elde edildi. AS hasta grubunda biyolojik ajan kullanımını tavsiye eden klavuz, bu grup ilaçların ilk basamak ilaçlar kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesinin yüksek olduğu ve klinik iyileşmenin sınırlı olduğu hastalara uygulanmasını tavsiye etmektedir (Braun ve ark. 2011). Biyolojik ajan kullanımının sedimentasyon sonuçları üzerinden inflamasyonu engellediğini söyleyebiliriz. Ancak, başlangıçta biyolojik ajan tedavisi verilecek grubun daha aktif hastalardan seçilmiş olması bu grupta artmış CİMT sonuçlarının nedeni olabilir.

5.2. IL-6 ve TNF- α Bulgularının Tartışılması

Çalışmamız, AS hasta grubunda IL-6 ve TNF- α seviyelerinin ölçüldüğü literatürdeki ilk çalışma değildir. Bulgularımız serum IL-6 ve TNF- α seviyelerinin AS hasta grubu ve kontrol grubu arasında benzer olduğunu, ayrıca, AS hasta grubunda, hastalık aktivitesi ve biyolojik ajan kullanımına göre yapılan alt grup analizlerinde de serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri açısından farklılık olmadığını gösterdi. Pedersen ve ark. (2010), tarafından yapılan çalışmada, CRP, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin AS gibi spondilopatilerde hastalık aktivitesindeki değişiklikleri tespit etmede duyarlı olduğu ve biyolojik ajan tedavi cevabının izleminde kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak, literatürde ki, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ve AS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar arasında fikir birliği bulunmamaktadır.

Capkin ve ark. (2010), tarafından AS hasta grubunda IL-6 ve TNF- α seviyeleri anlamlı arttığını, hastalık aktivitesine göre ise bu parametrelerin değişmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedavi şekillerine göre yapılan analizde, TNF- α seviyelerinin biyolojik ajan alan grupta almayan gruplara göre anlamlı yüksekliği mevcuttur. Sezer ve ark. (2012), tarafından yapılan başka bir çalışmada da serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri AS hasta grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. Bu çalışmayı oluşturan hasta grubunun bir kısmı yeni tanı alan hastalardan, büyük kısmı ise AS tanısı ile izlenen hastalardan oluşmaktadır. Yine tedavide hastaların bir kısmı biyolojik ajan kullanmaktadır.

Turina ve ark. (2014), AS hastalarında içinde bulunduğu SpA grubunda IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna benzer olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, AS hastalarında, iki haftalık biyolojik ajan tedavisi sonucunda IL-6 seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir.

Literatürde, bulgularımıza benzer şekilde, serum IL-6 ve TNF- α (IL-1 β ile birlikte) seviyelerinin AS hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla değişmemiş sonuçları mevcuttur (Keller ve ark. 2003). Bu çalışmada, hem başlangıç hemde etanercept tedavisini izleyen dördüncü ayda hastalık aktivitesini gösteren ölçümler azalmış olmasına rağmen sitokin seviyeleri değişmemiş olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada, AS hastalarını da içeren SpA grubunda anlamlı olmayan serum TNF- α artışları bulunmaktadır (Toussiroto ve ark. 1994). Vazquez-Del Mercado ve ark. (2002), AS hasta grubunda periferik mononükleer hücrelerde, IL-1 β seviyelerini artmış, TNF- α ve IL-10 düzeylerini değişmemiş olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada, hastaların tedavi şekilleri ve hastalık süreleri ile ilgili bilgi makalede yer almamaktadır.

Literatürde ki, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ve AS arasındaki çelişkili sonuçlar, çalışma dizaynları, incelenen popülasyon farklılığı, dışlama ve kabul-red kriter farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Örneğin; Park ve ark. (2007), IL-6 ve TNF- α düzeylerini AS grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yeni tanı alan ve henüz tedaviye başlanmayan AS hastaları dahil edilmiştir. Hasta grubunda yüksek bulunan IL-6 ve TNF- α düzeyleri kısmen bu faktörler ile açıklanabilir. Choe ve ark. (2008), ise; serum IL-6 düzeylerini AS grubunda yüksek olarak bulurken, TNF- α seviyelerini ve CIMT' nı benzer olarak bildirmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde de CIMT ile IL-6ve TNF- α arasında korelasyon, ayrıca, hastalık aktivitesi ile CIMT, IL-6ve TNF- α arasında ilişki bulunmamaktadır. Bu çalışmada yukarıda da belirtildiği gibi, hasta

grubunun çalışmamıza dahil edilen hastalardan daha genç vakalardan oluştuğunu, hastalık sürelerinin daha kısa olduğunu ve hiçbir hastanın biyolojik ajan tedavisi almadığını görüyoruz. Han ve ark. (2011), tarafından yapılan çalışmada, son iki ay içinde NSAİİ veya anti-TNF- α tedavisi almayan AS hastalarında TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Taylan ve ark. (2012), serum IL-6 seviyelerini AS hasta grubunda (serum IL-12, IL-23, TGF- β ile birlikte) yüksek olarak bulmuştur. Ancak çalışmamıza benzer şekilde anti-TNF α tedavisi ve hastalık aktivitesinin AS hasta grubunda IL-6 seviyelerini etkilemediği rapor edilmiştir.

Biyolojik ajanlar olarak isimlendirilen ilaçlar TNF- α etkilerini nötralize ederek kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini kontrol etmektedir. Bu grup ilaçların her biri farklı mekanizmalar üzerinden TNF- α blokajı yapmaktadır. Örneğin; infliksimab TNF- α 'ya karşı geliştirilen fare kaynaklı monoklonal antikor içermektedir. Etanercept; TNF- α tip 2 reseptörün Fc kısmına karşı geliştirilen solubl insan kaynaklı antikor içermektedir. Bu ilaçlar AS gibi otoimmün kökenli pek çok hastalıkta kullanılmaktadır (Sfikakis 2010).

Biyolojik ajan kullanımına ve kullanılan biyolojik ajanın seçimine bağlı olarak TNF- α seviyeleri değişimleri arasında da literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Schulz ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada; AS ve RA hastalarında 12 haftalık infliksimab kullanımının TNF- α seviyelerinde anlamlı değişiklik yapmadığını, etanercept kullanımının ise bu seviyeleri arttırdığını bildirmişlerdir. Buna zıt olarak, infliksimab tedavisinin, RA hastalarında doz bağımlı olarak TNF- α seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (Charles ve ark. 1999). Farklı sonuçlar, TNF- α seviyelerinin ölçümünde kullanılan ELISA yönteminden kaynaklanıyor olabilir. TNF- α içeren örneklerin oda ısısında fizyolojik dozlarda infliksimab ve etanercept ile muamelesi ölçülen TNF- α seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma infliksimab ile muamelede etanercepte göre daha fazladır (Schulz ve ark. 2014). Kullanılan farklı ELISA markalarının birbirinden farklı anti-TNF- α antikorunu içerdiği düşünülecek olursa bu yöntemlerin bağlı formları ölçmedeki kapasiteleri farklı olabilir. Buda elde edilen sonuçların

yorumlanmasını güçleştirebilir ve literatürdeki çelişen sonuçları kısmen açıklayabilir.

Çalışmamıza benzer şekilde, AS hasta grubu ve kontrol grubu arasında benzer serum IL-6 ve TNF- α seviyelerini bildiren makale sayısı azdır. SpA patogeneğinde genel bulgular TNF- α gibi serum proinflamatuvar sitokinlerin artması yönündedir. Ancak; serum proinflamatuvar sitokinlerini benzer olarak bulan (Toussiroto ve ark. 1994; Keller ve ark. 2003) ya da artan serum anti-iflamatauvar düzeylerini bildiren çalışmalarda mevcuttur (Claudepierre ve ark. 1997). Sitokinlerin kısa yarılanma ömürlerine sahip olmaları ve vücutta birçok dokudan kaynaklanmaları serum düzeylerinin dalgalanmasına neden olmaktadır (Braun ve ark. 2000). Bu yüzden serum sitokin düzeylerinin doğru olarak ölçülmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Ayrıca; serum sitokin seviyeleri monosit, nötrofil, lenfosit gibi farklı lökosit tiplerinden kaynaklanıyor olabilir (Dayer ve Arend 1997). Literatürdeki çelişkili sonuçlar sitokin seviyelerinin düzenlenmesinde kompleks ilişkilerden kaynaklanabilir. Ayrıca; farklı derecelerde aktif hastalığı olan kişilerdeki değişen lokal sitokin ekspresyonları, periferal kanda geniş dalgalanmalara neden olabilir (Keller ve ark. 2003).

5.3. Endokan Bulgularının Tartışılması

Endokan, pek çok önemli fizyolojik olayda kritik rol oynayan bir proteoglikandır (kondroitin sülfat/dermatan sülfat). Bilinen fonksiyonlarının çoğu endotel aracılı meydana gelmektedir (Zhang ve ark. 2012). Endokan ekspresyonu, bir dizi sitokin ve büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Sağlıklı kişilerin dolaşımında da bulunmaktadır (Sarrazin ve ark. 2006). *In vitro*, TNF- α ve IL-1 β endokan ekspresyonunu artırırken, İFN- γ TNF- α aracılı endokan ekspresyonunu azaltmaktadır (Zhang ve ark. 2012). Ekspremental kanıtlar, endokanın hücre adezyonu, inflamatuvar durumlar, tümör progresyonu gibi süreçlerde rol oynadığını göstermektedir (Sarrazin ve ark. 2006).

Endokanın hem mRNA hem de protein ifadesi olarak artan konsantrasyonları kanser dokularında gösterilmiştir. Aynı dokularda angiogenezi düzenleyen büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonları ile

birlikteliği tümoral anjiogenik uyarılmanın varlığını yansıtabilir (Grigoriu ve ark. 2006).

Literatürde endokan seviyelerinin kanser dışı tıbbi durumlarda araştırıldığı birçok araştırma bulunmaktadır. Yakında yayınlanan araştıma makalelerinde endokan seviyeleri ile CRP, hastalık aktivitesi ve CIMT arasında kuvvetli pozitif ilişki yeni tanı alan hipertansif hastalarda (Balta ve ark. 2014) ve obstruktif uyku hastalığı gibi klinik durumlarda (Altintas ve ark. 2015) gösterilmiştir. Endokan vasküler hastalık görülme riskinin öngörülmesinde yararlı bir belirteç olabilir (Altintas ve ark. 2015).

Plazma endokan düzeyleri kronik böbrek hastalarında inflamasyon, vasküler anormallik, kardiyovasküler olay görülme sıklığı ve sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (Yılmaz ve ark. 2014). Balta ve ark. (2013), tarafından yapılan çalışmada, psöriazis hastalarında endokan düzeyleri yüksek olarak bulunmuş ve bu artan endokan seviyeleri hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Benzer olarak endokan düzeyleri Behçet hastalarında anlamlı yüksek bulunmuş ve bu hastalarda artan düzeyler hastalık aktivitesi ve CRP ve sedimentasyon seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Balta ve ark. 2014).

Endokanın artmış seviyelerinin subklinik ateroskleroz ile ilişkilendirildiği bir başka romatolojik hastalık sistemik lupus eritamatozusdur (SLE) (İcli ve ark. 2015). Endokan hem inflamatuvar süreci hemde endotel fonksiyonları etkileyebilir. Ancak; endokanın inflamatuvar bozukluklarda ki rolü henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır (Balta ve ark. 2014). Bununla birlikte, literatürdeki bu bilgilere zıt olarak kronik hepatitli vakalarda inflamatuvar durum ile endokan seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hepatit B ile C ve alkol ile ilişkili olmayan kronik yağlı karaciğer vakalarında kontrol grubuna göre daha düşük endokan düzeyleri mevcuttur (Tok ve ark. 2014).

Endokan, organ spesifik inflamasyona vasküler katılım durumunda, endotel bağımlı patolojik durumlarda rol oynayabilir. Bu yüzden, endotel hücre disfonksiyonlarında belirteç olabilir (Bechard ve ark. 2000). AS hastalarında artan endokan seviyelerine hangi mekanizmaların neden olduğu açık değildir. VEGF'ler ile muamele edilen lenfatik endotel hücrelerinde endokan ekspresyonu ve protein ifadesinin *in vivo* ve *in vitro* belirgin olarak

arttığı gösterilmiştir (Shin ve ark. 2008). Endokan ekspresyonu, VEGF bağımlı yol aracılığı ile düzenlenmektedir (Abid ve ark. 2006). Mesane kanserli hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, serum VEGF ve endokan seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir (Roudnicky ve ark. 2013). VEGF açısından zengin ortamlar, endotel hücrelerinde farklı yollar üzerinden endokan gen ekspresyonu artışına neden olabilir (Verma ve ark. 2003). Nitekim AS hastalarına ait serum ve sinovyal sıvı örneklerinde VEGF seviyeleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Goldberger ve ark. 2002; Lin ve ark. 2015). Çalışmamızda serum VEGF seviyeleri ölçülmemiştir. Ancak, serumda arttığı belirtilen bu seviyeler (Lin ve ark. 2015) endotel hücrelerinden endokan salınımına neden olabilir. Balta ve ark. (2013, 2014), benzer ilişkiyi psöriazis ve Behçet hastalarında tespit edilen endotelyal disfonksiyon mekanizmasını açıklamada kullanmışlardır. İnflamatuvar mediatörler (IL-1, TNF- α) endokan ekspresyonunu teşvik etmektedir. Bu yüzden endokan kan seviyeleri inflamasyon varlığını ve şiddetini ayrıca, tedaviye olan yanıtı yansıtabilir (Kali ve ark. 2014).

5.4. Sonuç

Çalışmamız, geleneksel risk faktörlerinin (yüksek total, LDL kolesterol, artan VKİ gibi) olmadığı AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla CIMT'nin arttığını göstermiştir. Bulgularımıza göre, yaş, hastalık süresi bu artışta etkili olabilir. Ancak, AS hasta grubunda artmış olarak bulunan sedimentasyon, CRP, endokan seviyeleri ve hastalık aktivite skorlamaları ile CIMT arasında ilişki saptanamamıştır. Biyolojik ajan tedavisi alan AS hasta grubunda saptadığımız artan CIMT sonuçlarının bu tedaviyi alan hasta gruplarının birinci basamak tedaviye cevap vermeyen ve hastalık aktivitesinin yüksek olduğu vakalardan seçilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda; hem AS hasta grubunda ve hem de bu grupta hastalık aktivitesi aktif ve inaktif olarak ve biyolojik ajan kullanımına göre kullanan ve kullanmayan olmak üzere alt gruplara ayrıldığında serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri açısından fark saptanamamıştır. Oysaki AS hasta grubunda inflamasyon belirteci olarak kullanılan sedimentasyon ve CRP sonuçları

daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen tüm AS hastaları tedavi almaktadır ve en az altı ay süreyle tedavilerinde değişim bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; hastalığın aktif olduğu vakalarda inaktif vakalara göre anlamlı yüksek CRP ve biyolojik ajan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre anlamlı düşük sedimentasyon sonuçları elde edildi. Tedavi izleminde ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde sedimentasyon ve/veya CRP sonuçları serum IL-6 ve TNF- α sonuçlarına göre daha değerleri olabilir.

Çalışmamızda, AS hastalarında endokan seviyeleri artmış olarak bulundu. AS grubunda artan endokan düzeyleri hastalık patogenezinde görülebilen endotelial disfonksiyonu gösterebilir. AS hastalarında hastalık aktivitesi aktif ve inaktif olarak ve biyolojik ajan kullanımına göre kullanan ve kullanmayan olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Yapılan istatistiksel analizde endokan seviyeleri açısından gruplar arasında fark saptanamadı. Ayrıca, hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde endokan ile CMT arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

AS hastalarında CMT artışını tek başına bu hasta grubunda artan endokan seviyeleri ile açıklamak zordur. Hastalık patogenezinin kompleksliği, farklı tedavi modalitelerinin varlığı, kontrol edilemeyen farklı risk faktörlerinin olması nedeni ile CMT kalınlığını artması ile ilgili olabilecek muhtemel belirteçlerin daha geniş olgu serilerinde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res.* 2006; 72(3): 136–45.
- Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: Induction of ESM-1, (beta) ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res.* 2002; 63(2): 159-71.
- Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop.* 2011; 2(12): 107-15.
- Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005; 25(4): 280-84.
- Akkoç N, Khan M. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Mosby. 2005;117-31.
- Alfonse TM, Kalyani N. Integrative Structural Biomechanical Concepts of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis.* 2011; 2011: 1-17.
- Almog N, Ma L, Raychowdhury R, Schwager C, Erber R, Short S, ve ark. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res.* 2009;69:836-44.
- Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, Malhotra A. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology.* 2015; PII: 0003319715590558.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. (Criteria of the classification of spondylarthropathies). *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990; 57: 85-9.
- Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75(6): 71B–4B.

- Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Eds: Beyazova M, Kutsal YG. Güneş Kitabevi, 2000, Ankara, Turkey, pp: 1577-91.
- Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology Ed: Koopman WJ. Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 14th Edition, Philadelphia, USA, p: 1311-23.
- Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, Kurt O, Kurt YG, Aydin I, Kilic S. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(5): 1066-70.
- Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioğlu M, Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 291–96.
- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A. Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology.* 2014; 65(9): 773-77.
- Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, Janin A, Tonnel A, Lassalle P. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res.* 2000; 37(5): 417-25.
- Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsiopoulos A, Aumercier M, Pestel J, Dessaint JP, Tonnel AB, Lassalle P. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol.* 2001; 167(6): 3099-106.
- Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, Kvien TK, Semb AG, Provan SA. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross sectional study. *J Rheumatol.* 2015; 42: 645-53.

- Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ. Interleukin-6 is an essential, corticotropin releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 9317-22.
- Bostancı N, Emingil G, Afacan B, Han B, Ilgenli T, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE) levels in periodontal diseases. *J. Dent. Res.* 2008; 87(3): 273-77.
- Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, Croughton K, Cruciat C, Eberhard D, Gagneur J, Ghidelli S, Hopf C, Huhse B, Mangano R, Michon AM, Schirle M, Schlegl J, Schwab M, Stein MA, Bauer A, Casari G, Drewes G, Gavin AC, Jackson DB, Joberty G, Neubauer G, Rick J, Kuster B, Superti-Furga G. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway. *Nat Cell Biol.* 2004; 6(2): 97-105.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008; 214(2): 149-60.
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007; 369: 1379-90.
- Braun J, Xiang J, Brandt J, Maetzel H, Haibel H, Wu P, Kohler S, Rudwaleit M, Siegert S, Radbruch A, Thiel A, Sieper J. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumor necrosis factor a: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(suppl I): I85-89.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6): 896-904.
- Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology.* 1982; 144: 91-4.

- Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997; 40; 1823-28.
- Bruce N, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2000; 26(2): 257-78.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis. The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994; 21(12): 2281-85.
- Capkin E, Karkucak M, Akyüz A, Alver A, Turkyilmaz AK, Zengin E. The relationship between plasma homocysteine level and different treatment modalities in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(8): 2349-53.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson, B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1975; 72(9): 3666-70.
- Cece H, Yazgan P, Karakas E, Karakas O, Demirkol A, Toru I, Aksoy N. Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med.* 2011; 1(34): E225.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors and acute phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999; 163(3): 1521-28.
- Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No difference of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine.* 2008; 75: 548-53.
- Claudepierre P, Rymer J-C, Chevalier X. IL-10 plasma levels correlate with disease activity in spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1659-61.

- Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Eds: Koopman WJ, Moreland LW. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 15th Edition, Philadelphia, USA, p: 1319-33.
- Dayer JM, Arend WP. Cytokines and growth factors. In: *Textbook of Rheumatology*. Eds: Kelley WN, Harris EDJ, Ruddy S, Sledge CS. W.B. Saunders, 1997, 5th Edition, Philadelphia, USA, p: 267-86.
- De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tscopoulos A, Mathieu D, Lassalle P. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013; 78- 79: 45-51.
- Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, Podestà E, Mitterhofer AP, D'Amelio R. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(7): 1111-15.
- del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, Breant C, Duarte A, Takakura N, Fukamizu A, Penninger J, Eichmann A. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood*. 2010; 116(19): 4025-33.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, Veys E, Zeidler H. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(10): 1218-27.
- Duff GW. Cytokines and anticytokines. *Br J Rheumatol*. 1993; 32(1): 15-20.
- Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol*. 1993; 32(3): 3-8.
- Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, Sotgia S, Carru C, Ganau A, Passiu G. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(1): 21-7.

- Fellman J. Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondilitis. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1991; 80: 576-79.
- Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, Schreiber R, Mak TW, Bloom BR. Tumor necrosis factoralpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity.* 1995; 2(6): 561-72.
- Frahm KA, Nash CP, Tobet SA. Endocan immunoreactivity in the Mouse brain: Method for identifying nonfunctional blood vessels. *J Immunol Methods.* 2013; 398-399: 27-32.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448–54.
- Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine.* 2008; 121(10): 9–14.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994; 21(12): 2286-91.
- Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998; 316: 234-38.
- Goldberger C, Dulak J, Duftner C, Weidinger F, Falkenbach A, Schirmer M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in ankylosing spondylitis – a pilot study. *Wien Med Wochenschr.* 2002; 152(9-10): 223-25.
- Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, Martin J, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88(6): 358-65.
- Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, Lafitte JJ, Copin MC, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan expression and relationship

with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(15): 4575-82.

Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agarwal A, Bhargava R, Agarwal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol.* 2014; 2014: 839135.

Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce Dağıtım, İstanbul* 2002; 622-36.

Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.* 2007; 28: 69–75.

Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, Kchir MM. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012; 39: 322–26.

Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33(11): 2167-72.

Han GW, Zeng LW, Liang CX, Cheng BL, Yu BS, Li HM, Zeng FF, Liu SY. Serum levels of IL-33 is increased in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(12): 1583-88.

Hirano T. Revisiting the 1986 molecular cloning of interleukin 6. *Front. Immunol.* 2014; 5: 456.

Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, Rebusi N, Heshmati M, Aleyasin H, Warren BL, Lebonté B, Horn S, Lapidus KA, Stelzhammer V, Wong EH, Bahn S, Krishnan V, Bolaños-Guzman CA, Murrough JW, Merad M, Russo SJ. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(45): 16136-41.

John H, Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular risk.

Eur J Intern Med. 2012; 23: 575–79.

Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.* 2011; 121(9): 3375-83.

Joven J, Rubie's-Prat J, Ras MR, de la Figuera M, Lience E, Masdeu S. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(10): 1199-200.

Kali A, Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(6): 579-83.

Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 1165-68.

Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath ankylosing spondylitis and Dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2015; 25: 612-18.

Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(12): 1128-32.

Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation.* 1995; 95(5): 2111-19.

Kozaci LD, Sari I, Alacacioglu A, Akar S, Akkoc N. Evaluation of inflammation and oxidative stress in ankylosing spondylitis: role for macrophage migration inhibitory factor. *Mod Rheumatol.* 2010; 20(1): 34-9.

Kraakman, M.J. et al. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell Metab.* 2015; 21: 403–16.

Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB.

- ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996; 271(34): 20458-64.
- Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, Claudepierre P, Flipo RM, Le Loët X, Maillefert JF, Mariette X, Saraux A, Schaevebeke T, Wendling D, Combe B. 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.
- Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, Delehedde M, Copin MC, Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2010; 56(2):180–7.
- Lin TT, Lu J, Qi CY, Yuan L, Li XL, Xia LP, Shen H. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity. *Clin Exp Med.* 2015; 15(2): 227-31.
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology.* 2007; 26(5): 710-4.
- Masuda K, Ripley B, Nishimura R, Mino T, Takeuchi O, Shioi G, Kiyonari H, Kishimoto T. Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(23): 9409-14.
- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 557–63.
- Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 1203–7.
- Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, Baroncini M, Lassalle P, Blond S, Delehedde M. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68: 633-41.

- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4: CD005468.
- Mezyk-Kopec, R., Bzowska, M., Potempa, J., Bzowska, M., Jura, N., Sroka, A., Black, R. A. And Bereta, J. Inactivation of membrane tumor necrosis factor alpha by gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 2005; 73(3), 1506-14.
- Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, Cebovic TN. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014; 93:92–7.
- Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lanken PN, Lassalle P, Bellamy SL, Localio AR, Albelda SM, Meyer NJ, Christie JD. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care.* 2012; 27(5): 522.e11-17.
- Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013; 108(10): 2063-9.
- Onen F, Akar S, Birlik M ve ark. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of İzmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008; 35: 305-9.
- Ozaki K, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, Tsutsumi M. Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer.* 2014; 5(3):221-30.
- Ozgocmen S, Khan MA. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 409-14.
- Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36(2): 101-6.

- Pedersen SJ, Hetland ML, Sørensen IJ, Ostergaard M, Nielsen HJ, Johansen JS. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF α inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(11): 1301-19.
- Pennica D, Hayflick JS, Bringman TS, Palladino MA, Goeddel DV. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the cDNA for murine tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1985; 82(18): 6060-4.
- Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyl arthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34: 585-92.
- Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010; 37(1): 161-6.
- Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007; 48(4): 751-62.
- Recchia FM, Xu L, Penn JS, Boone B, Dexheimer PJ. Identification of genes and pathways involved in retinal neovascularization by microarray analysis of two animal models of retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 1098-105.
- Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, Westholm JO, Komorowski J, Lassalle P, Cross MJ, Gerwins P. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res*. 2007; 313: 1285-94.
- Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, Rogler A, Stöhr R, Hartmann A, Provenzano M, Otto VI, Detmar M. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates

- VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res.* 2013; 73(3): 1097-106.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3): 717-27.
- Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(6): 665-70.
- Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: *Rheumatology*. Eds: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Elsevier Mosby, 2011, Philadelphia, USA, p. 1123-7.
- Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol.* 1999; 26: 966-70.
- Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Prevalence of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest . J Rheumatol.* 1999; 26(12): 2622-7.
- Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2006; 45(3): 283-6.
- Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, Lortat-Jacob H, Bechard D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1765(1):25–37.
- Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerini M, Lassalle P, Delehedde M, Lortat-Jacob H. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology.* 2010; 20(11): 1380-8.
- Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a

- biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2010; 2: 47-52.
- Sugimoto T, Morioka N, Zhang FF, Sato K, Abe H, Hisaoka-Nakashima K, Nakata Y. Clock gene *Per1* regulates the production of CCL2 and interleukin-6 through p38, JNK1 and NF- κ B activation in spinal astrocytes. *Mol Cell Neurosci.* 2014; 59: 37-46.
- Scherpereel A, Depondieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 532-7.
- Schulz M, Dotzlaw H, Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- α and Its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 675108.
- Schwantner A, Dingley AJ, Ozbek S, Rose-John S, Grötzinger J. Direct determination of the interleukin-6 binding epitope of the interleukin-6 receptor by NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(1-2): 571-6.
- Sezer U, Erciyas K, Pehlivan Y, Ustün K, Tarakçıoğlu M, Senyurt SZ, Onat AM. Serum cytokine levels and periodontal parameters in ankylosing spondylitis. *J Periodontal Res.* 2012; 47(3): 396-401.
- Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Current Directions in Autoimmunity.* 2010; 11: 180–210.
- Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood.* 2008; 112: 2318-26.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgados-Vargas. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: ii1–ii44.
- Sieper J, van der Heijde D. Non-radiographic axial spondyloarthritis: new definition

- of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3): 543-51.
- Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NFkappaB and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(5): 584-90.
- Skare TL, Verceze GC, Oliveira AA, Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med J.* 2013; 131: 100–5.
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991; 18(7): 548–54.
- Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol.* 2010; 29: 763–70.
- Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, Maksymowych WP. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3294-304.
- Taylan A, Sari I, Kozaci DL, Yuksel A, Bilge S, Yildiz Y, Sop G, Coker I, Gunay N, Akkoc N. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(8): 2511-5.
- Tok D, Ekiz F, Basar O, Coban S, Ozturk G. Serum endocan levels in patients with chronic liver disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(7): 1802-7.
- Toussiro E, Lafforgue P, Boucraut J, Despiets P, Schiano A, Bernard D, Acquaviva PC. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int.* 1994; 13(5): 175-80.
- van den Oever IA, van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013; 5(4): 166-81.
- van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkmans BA. A systematic comparison of

- rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(4 Suppl 55): 43-9.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 361-8.
- Van Der Linden S, Van Der Hejide D, Braun J. Ankylosing spondylitis. In: Kelley's textbook of rheumatology. Eds: Harris ED, Budd RC, Frestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB. Elsevier Saunders, 2005, 7th edition, Philadelphia, USA, p: 1125-41.
- van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1997; 176(2): 439-44.
- Vazquez-Del Mercado M, Garcia-Gonzalez A, Muñoz-Valle JF, Garcia-Iglesias T, Martinez-Bonilla G, Bernard-Medina G, Sanchez-Ortiz A, Ornelas-Aguirre JM, Salazar-Paramo M, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2002; 29(3): 522-6.
- Verma I, Krishan P, Syngle A. Predictors of Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2015; 2: 173-82.
- Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003; 108(6): 736-40.
- Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1649- 52.
- Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR III. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:1786-94.

- Yağız AE, Üstün N. Ankilozan Spondilitte Güncel Tedavi Seçeneği Tümör Nekroz Faktör Alfa Antagonistleri. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2012;3(12): 39-47.
- Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, Muratani K, Matsuda T, Nakai S, Kishimoto T. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J*. 1987; 6(10): 2939-45.
- Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men 20-22 years. *Z Rheumatol*. 1977; 36(9): 294-8.
- Yilmaz MI, Sırıopol D, Sağlam M, Kurt YG, Unal HU, Eyileten T, Gok M, Cetinkaya H, Oguz Y, Sari S, Vural A, Mititiuc I, Covic A, Kanbay M. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014; 86(6): 1213-20.
- Yuksel MA, Tuten A, Oncul M, Acikgoz AS, Temel Yuksel I, Toprak MS, Ekmekci H, Balci Ekmekci O, Madazli R. Serum endocan concentration in women with pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(1): 69-73.
- Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, Wei W, Wang Y. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012; 87(3): 172-8.
- Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 423-32.

7. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılı Konya Akşehir doğumludur. İlköğrenimini 2004 yılında Tarık Buğra ilköğretim okulunda tamamladıktan sonra lise eğitimini Akşehir Anadolu Lisesinde tamamladı. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı. 2011 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde Biyokimya (Tıp) Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

