

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA MATRİKS  
METALLOPROTEİNAZ-3, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9  
VE METALLOPROTEİNAZ-1 DOKU İNHİBİTÖRÜNÜN  
SPONDİLOARTROPATİ GELİŞİMİNDE ROLÜ**

**Dr. Dursun ELMAS**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Nuran TÜRKÇAPAR**

**Ankara  
Eylül 2012**

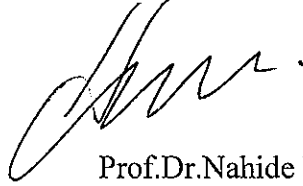
**T.C.**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Matriks Metalloproteinaz-3, Matriks Metalloproteinaz -9 ve Metalloproteinaz -1 Doku İnhibitörü'nün Spondiloartropati Gelişiminde Rolü” başlıklı, Dr.Dursun Elmas'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

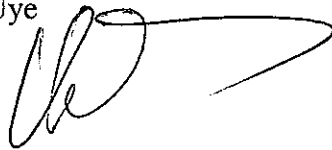
Tez Savunma Tarihi 20 /09 / 2012



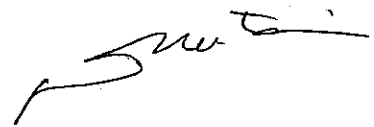
Prof.Dr.Nahide KONUK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Hülya ÇETİNKAYA  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye



Prof.Dr.Nuran TÜRKÇAPAR  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Romatoloji Bilim Dalı  
Tez Danışmanı



## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nuran TÜRKÇAPAR'a teşekkür ederim.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalarının temininde ve hastaların kolonoskopi sonuçlarını kullanmamıza izin veren Gastroenteroloji Bölümünden Sayın Prof Dr Hülya Çetinkaya ve Prof Dr Murat Törüner ' e teşekkür ederim.

Ayrıca hastaların temini ve değerlendirmesinde her türlü yardımı esirgemeyen Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin'e, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı sorumlusu Sayın Prof. Dr. Hüseyin Tutkak ve laboratuvarı çalışanlarına ve istatistiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanması aşamasında yardımcı olan Can ATEŞ'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek sağlayan Ankara Tıphılar Vakfı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

**Dr. Dursun ELMAS**

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez .....	5
2.1.2.1. Genetik .....	5
2.1.2.2. İmmün Cevap .....	5
2.1.2.3. Sitokinler .....	6
2.1.2.4. Çevresel Faktörler .....	7
2.1.2.5. Koagulasyon Bozukluğu ve Vaskülit.....	7
2.1.2.6. İmmünoloji.....	8
2.2. ÜLSERATİF KOLİT .....	10
2.2.1. Tanım .....	10
2.2.2. Çalışma Tanımları.....	10
2.2.3. Patoloji .....	11
2.3. CROHN HASTALIĞI.....	12
2.3.1. Tanım .....	12
2.3.2. Çalışma Tanımları.....	14
2.3.3. Patoloji .....	15
2.4. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR .....	16
2.4.1. Ekstraintestinal Bulgular.....	16

2.4.2. Patogenez .....	19
2.5. SPONDİLOARTROPATİLER .....	22
2.5.1. Spondiloartropati ve Ankilozan Spondilitte Sınıflandırma Kriterleri.....	24
2.5.2. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati Prevalansı.....	25
2.5.3. Radyolojik Bulgular.....	27
2.5.4. Ankilozan Spondilitte İmmünolojik Faktörler.....	28
2.6. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK) ARTRİTLER.....	30
2.7. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR .....	31
2.7.1. Latent Matriks metalloproteinazların Aktivasyon Mekanizmaları.....	34
2.7.2. Matriks metalloproteinaz Expresyonu Regülasyonu .....	35
2.7.3. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin Yapıları ve Fonksiyonları .....	36
2.7.4. Jelatinazlar .....	37
2.8. SPONDİLOARTROPATİLER VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR.....	39
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER .....	42
3.1. ANALİZ YÖNTEMİ.....	45
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	47
4. BULGULAR .....	48
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	57
ÖZET.....	62
SUMMARY .....	64
6. KAYNAKÇA.....	66
7. EKLER.....	75

## KISALTMALAR

<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>BASDAI</b>	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
<b>CDAI</b>	: Crohn's Disease Activity Index
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	: C - Reaktif protein
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler matriks
<b>EİB</b>	: Ekstraintestinal bulgular
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>ESSG</b>	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
<b>GALT</b>	: Gut-Associated Lymphoid Tissue
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>İBH+AS</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit
<b>MMP-3</b>	: Matriks Metalloproteinaz-3
<b>MMP-9</b>	: Matriks Metalloproteinaz-9
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>PsA</b>	: Psöriyatik Artrit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>ReA</b>	: Reaktif Artrit
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozis
<b>SpA</b>	: Spondiloartropati
<b>TIMP-1</b>	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü-1
<b>ÜK</b>	: Ülseratif Kolit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> Matriks metalloproteinaz domain yapısı .....	32
<b>Şekil 2.</b> Hücre yüzeyinde matriks metalloproteinaz aktivasyon kaskadı.....	35
<b>Şekil 3.</b> Matriks metalloproteinaz-9.....	38
<b>Şekil 4.</b> MMP-3 BASDAI ilişkisi .....	54
<b>Şekil 5.</b> ESR ve CRP nin BASDAI skoruna göre dağılımı .....	55

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Ülseratif kolitte Truelove ve Witts kriterleri .....	11
<b>Tablo 2.</b> Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken göz önünde bulundurulan parametreler ve ağırlık katsayıları .....	13
<b>Tablo 3.</b> Crohn Hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi.....	14
<b>Tablo 4.</b> Crohn Hastalığında Klinik Özelliklerin Sıklığı .....	15
<b>Tablo 5.</b> İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen ve SpA Grubu Hastalıkların Genel Özellikleri İçinde Yer alan Bağırsak Dışı Bulgular ve Oranları .....	16
<b>Tablo 6.</b> AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri .....	24
<b>Tablo 7.</b> Spondiloartropati için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri .....	25
<b>Tablo 8.</b> Ankilozan Spondilit' in Klinik Belirtileri .....	27
<b>Tablo 9.</b> Matriks metalloproteinaz ailesinin üyeleri .....	33
<b>Tablo 10.</b> TIMP ve MMP ekspresyonlarının düzenlenmesi .....	36
<b>Tablo 11.</b> Jelatinazların salınımını etkileyen faktörler.....	39
<b>Tablo 12.</b> Çalışmaya Alınan Hastaların özellikleri .....	42
<b>Tablo 13.</b> Ülseratif kolit hastalarında serum örnekleme sırasında kullanılan ilaç tipleri .....	44
<b>Tablo 14.</b> Hastaların Laboratuar Verileri .....	48
<b>Tablo 15.</b> AS nin diğer gruplar ile karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 16.</b> İBH nin diğer gruplar ile karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 17.</b> İBH+AS nin diğer gruplar ile karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 18.</b> Kontrol grubunun diğer gruplar ile karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 19.</b> AS ve İBH+AS hasta gruplarında biyomarkerlar ile BASDAI skorları arasındaki ilişki.....	54
<b>Tablo 20.</b> Ankilozan Spondilitli hastalarda klinik aktivasyonlarına göre biyomarkerlar.....	55



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) bağırsak dışı bulguların sık görüldüğü bilinmektedir. Bunlar arasında en sık ortaya çıkanları eklem bulgularıdır. “Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)” kriterlerine göre İBH ile birlikte spondilit veya periferik artrit (alt ekstremite eklemlerinde asimetrik artrit) ortaya çıktığında bu olgu spondiloartropati (SpA) tanısı almaktadır (1). İBH ile SpA birlikteliği ise “enteropatik artrit” veya “İBH ile ilişkili artrit” olarak adlandırılır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulguların (EİB) patogenezi, halen tam olarak bilinmemektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının, gastrointestinal sistemin mukozal immün regülasyonundaki bozulma nedeniyle, lümen içeriğindeki antiijenlerin sistemik dolaşıma nakli kolaylaşmaktadır. İnce bağırsak mukozal bariyer koruyucu mekanizmada, mukozal Ig A sentezinde ve mukozanın yabancı proteinlere karşı savunma mekanizmasında bozukluklar nedeniyle, mukozal immün regülasyon bozulur. Bu predispozan duruma ikincil olarak; intestinal inflamasyon, sitokinler, endotelial adezyon molekülleri, fibrinojen, reaktif oksijen metabolitleri ve bir çok antiijen sistemik dolaşıma girerek uzak hedef organlarda EİB’in ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (2). Ayrıca intestinal travmalar sonucunda, hücre yüzeyinde, hücreler arası permeabilitede ve inflamatuvar cevapta bozukluklar oluşur. Bunların sonucu olarak kişide, kendi proteinleri ve çevresel etkenlere karşı uygunsuz inflamatuvar cevap oluşabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazların (MMP) ve doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP), bağırsak mukozal bariyer koruyucu mekanizması düzenlenmesinde ve yeni ülser gelişiminde rolü olduğu gösterilmiş ve bu proteinlerin direkt olarak hastalık aktivitesi ve EİB’ in ortaya çıkmasında rollerinin olduğu gösterilmiştir (3).

Hücre dışı matrikste etkin olan MMP’ lar, temel olarak hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu, yara iyileşmesi, tümör invazyonu ve metastaz gibi hücrenin bir çok biyolojik işlevinin yerine getirilmesinde görev alırlar. MMP’ ler hep birlikte aktif oldukları zaman bağ dokusu matriksinin bütün bölümlerini

parçalayabilirler. Metalloproteinazların eklem içindeki inhibisyonunu doku metalloproteinaz inhibitörleri denilen bir grup protein sağlar. Bu proteinler metalloproteinazlara oldukça yüksek afinite ile bağlanarak enzimin aktivitesini bloke ederler. Enzim ve inhibitörü arasındaki ilişki ve denge, eklemdeki kıkırdak yıkımının şiddetini belirler. Denge metalloproteinazlar lehine bozulursa eklem kıkırdağında yıkım ortaya çıkar.

Matriks metalloproteinazlar ve onların doku inhibitörlerinin, Ankilozan Spondilit' de (AS) hastalık aktivitesi, erezyon ve dokunun yeniden yapılanmasında etkili olduğu düşünülmektedir (4). MMP-3 ve makrofaj koloni stimulan faktör serum düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu moleküllerin AS aktivitesini belirlemede, C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)' ndan daha iyi göstergeler olabileceği belirtilmiştir (5).

Crohn ve ülseratif kolitli hastaların neden bir kısmında SpA gelişirken, diğerlerinde gelişmediği halen bilinmemektedir. Bu çalışmada SpA ile birliktelik gösteren ve göstermeyen inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda, saf AS'li ve sağlıklı kontrollere karşılaştırmalı olarak serum matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve doku metalloproteinaz-1 (TIMP-1)'in SpA gelişimini ve aktivitesini gösteren bir belirleyici olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca AS' li hastalarda serum MMP-3, MMP-9, TIMP-1 seviyelerinin, hastalık aktivitelerini belirlemede ESR ve CRP'ye göre klinik kullanımda uygunluğunu araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

‘İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı’ adı altında yer alan Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) alevlenme–remisyon dönemleriyle giden, klinik seyirleri ve aynı tedavi yöntemlerine cevap vermeleri açısından benzerlik gösteren, ancak komplikasyonları, lokalizasyonları ve histopatolojileri farklı, iki hastalıktır. Her iki hastalığın da, genetik olarak duyarlı bir kişide çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan aşırı bir immün yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır (6).

Günümüzde İBH’nın klinik bulguları ve semptomları iyi tanımlanmıştır. Hastalarda abdominal rahatsızlık veya ağrı, özellikle diyare görülmektedir. İBH’nın tanısında ayırt edici özellikler şunlardır: rektal kanama, kilo kaybı, abdominal kitle, ateş, nokturnal semptomlar veya taşıkardi. Basit tarama testleri olan CRP, lökosit, eritrosit sayımları, ESR veya fekal iltihap hücreleri görülmesi gibi parametreler, İBH açısından ipucu verir. Ancak tanı, ileoskopi içeren ‘flexible’ sigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılarak alınan biyopsilerde, uygun histopatolojik özelliklerin görülmesiyle konur.

Birbiriyle ilişkili ancak iki farklı hastalık olarak tanımlanan ÜK ve CH, İBH başlığı altında yer almaktadır (7). Aralarında önemli farklılıklar bulunmasına rağmen, benzer yanları da bulunduğu için otoriterlerce aynı isim altında toplanmaları uygun bulunmuştur. Bu iki hastalıkla birlikte, 1979 yılında total kolektomi yapılan hastaların kolon histopatoloji tetkiklerinde, mikroskopik ÜK bulgularının saptanması ile “indetermine kolitis (İK)” tanımı ortaya konmuştur. İK, geçici teşhis olarak da kabul edilmektedir (8).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığının insidansı dünyanın değişik bölgeleri arasında ve aynı bölge içindeki topluluklar arasında farklılık göstermektedir.

Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde, en yüksek insidansa sahiptir. Türkiye’de İBH Derneği Veri Tabanına göre CH sıklığı 0.047, ÜK sıklığı 0.079 olarak bulunmuştur (9).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları en çok 20-29 yaşları arasında ortaya çıkar 60-80 yaş arasında ikinci bir pik yapar. Ancak ikinci pik ilkinden siliktir. Hastalığın genç yaşta ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın, ileri yaşlarda ortaya çıktığı kişilerde ise çevresel faktörlerin ağır bastığı düşünülmektedir (10).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları her iki cinsiyette de kabaca eşit oranlarda görülmekle birlikte ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha fazladır (11).

Şehirlerde yaşayanlar, kırsal kesimdekilere göre inflamatuvar bağırsak hastalıklarına daha fazla yakalanırlar. Yurdumuzun Trakya bölümünde ÜK kırsal kesimdeki prevalansı 2.18/100.000, şehir kesiminde 5.87/100.000 olarak tespit edilmiştir (12).

Ülkemizde İBH epidemiyolojisini araştırmak amacıyla 1995-1999 yılları arasında 21 merkezin katıldığı retrospektif bir çalışma yapılmıştır (13). Türkiye'nin 6 bölge ve 10 büyük şehrinde gerçekleştirilen araştırma, bugüne kadar yapılan en geniş kapsamlı araştırma olması ve ülkemizin profilini yansıtması açısından önemlidir. 21 merkezden 1107 İBH hastası (854 ÜK, 234 CH, 19 indetermine kolit) üzerinde yapılan bu çalışmada varılan sonuçlara göre: Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100000; CH insidansı ise 2.2/100000'dır. Hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu değerlerine yakın bir düzeydedir. ÜK'te distal kolit, chron hastalığında ileokolit daha siktir (14).

Sonuç olarak İBH'nin etiyolojisi henüz tam olarak bilinmiyor. Ancak epidemiyolojisi, etyopatogeneze kısmen de olsa ışık tutmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, coğrafi alan olarak kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde, etnik grup olarak Yahudilerde daha siktir. Sosyoekonomik durumu iyi, sedanter yaşantılı ve kapalı ortamlarda çalışanlarda açık havada beden gücü ile çalışanlara göre daha sık ortaya çıktığı müşahede edilmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, inflamatuvar bağırsak hastalıkları etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir (15).

### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

Ülseratif kolit ve CH, her iki hastalığın da özgül nedeni veya nedenleri bilinmemekle birlikte patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı süregen immünolojik cevabın olduğunu göstermektedir (16).

Yıllarca hastalığın nedeni olarak başta clamidyalar, listeria monositogenez, mycobacterium paratuberculosis, reovirüsler, paramiksovirüsler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar suçlanmış, ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda hastalığın normal flora ortamında, mukoza epitel bariyerinin bozulması sonucu mukozal immün sistemin uygunsuz ve süregen biçimde aktive olması ile geliştiği düşünülmektedir. Uygunsuz cevabın oluşması muhtemelen, hem mukoza epitelinin bakterilere karşı engelleme işlevinin bozulması hem de mukozal immün sistemin cevabının bozulması rol oynamaktadır (17).

#### **2.1.2.1. Genetik**

İnsanlarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogenezinde önemli olduğunu telkin eden bulgular elde edilmiştir. Bunlar ÜK ve CH'nin insidans ve prevalansının farklı toplumlarda farklı olması, İBH' de hastanın birinci derecedeki akrabalarında CH riskinin normal nüfusa göre 4-20 kat daha fazla olması, İBH'nin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması (CH'nin tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği %30-67 iken çift yumurta ikizlerindeki birlikteliği %4'tür), aynı ailede hastalığın tipinin ve yerinin benzerlik göstermesi şeklinde özetlenebilir (18).

Ülseratif kolit'te genetiğin rolü daha az belirgindir. ÜK'te tek yumurta ikizlerinde birlikte hastalık oranı %13, ayrı yumurta ikizlerinde ise %2 bulunmuştur (18). Deneysel hayvan modellerinde de genetik bozukluğu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.

#### **2.1.2.2. İmmün Cevap**

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında, genetik, çevresel ve diğer faktörler, mukozal immün cevapta sürekli bir aktivasyona yol açmaktadır (19). CH' da mukozada biriken lökositler hakim olarak Th1, CD4+ lenfositlerden oluşur. CH' da mukoza engelinin bozulması ile epiteli geçen antijenler, antijen sunan hücreleri

(dentritik hücre gibi) aktive eder; bu da Th1 hücrelerin uyarılmasına sebep olur. Uyarılan Th1 hücrelerinden salgılanan interferon gama makrofajları uyarır. Uyarılan makrofajlar, güçlü birer inflamatuvar sitokin olan TNF-alfa, IL-1, IL-6 salgılar. Ayrıca uyarılan makrofajdan salgılanan IL12, IL-18, makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü (MMIF) Th1 hücrelerini tekrar uyararak CH' da kendi kendini devam ettiren iltihabi bir döngü oluşmasına yol açar. Antijen sunan hücrelerin (dentritik hücreler gibi) uyarılması, CH'de Th1 hücrelerinin, ÜK'te ise atipik Th2 hücrelerin farklılaşımına yol açar. Bu fonksiyonlar IBH lokusunun (IBD1 lokusu) bir ürünü olan NOD genini kodlayan gen hattında mutasyon gibi genetik faktörler ve bazı çevresel faktörlerle değişebilmektedir (17). İmmün hücrelerin uyarılması sonuçta kemokinler, büyüme faktörleri, prostaglandin ve lökotreinler, araşidonik asid metabolitleri ve reaktif oksijen metabolitleri gibi nonspesifik immün mediatörlerin açığa çıkmasına sebep olur (17).

Başka bir çalışmada, monosit ve makrofajlardan salgılanan IL -12, CD4 hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşımına neden olur. IL-12'ye karşı geliştirilmiş antikörlerin verilmesi ile de hayvanlarda kolitin iyileştiği gösterilmiştir (20).

Ülseratif Kolitte esas olarak humoral, kısmen de hücreli immünite patogenezi rol oynar. ÜK'te mukozada plazma hücrelerinde ve IgG sentezinde artış olur. Antikör antijen kompleksinin oluşması ile kompleman aktive olur. CH' dan farklı olarak, ÜK'te 40-kd epitelial antijenlere karşı antikör cevabının görülmesi, 40-kd epitelial antijenin sadece kolon, safra kanalı ve deride görülmesi, ÜK'nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği ÜK'in de bir otoimmün hastalık gibi görülmesine sebep olmuştur. ÜK'li hastaların %60-85'inde p-ANCA pozitif bulunmaktadır (21).

### **2.1.2.3. Sitokinler**

Aktive olmuş monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-1 ve-TNF alfa İBH'de mukozadaki iltihabi tepkinin yoğunluğunu artırmaktadır. Ayrıca bağırsaklardaki makrofaj, nötrofil ve düz kas hücrelerini de uyararak prostaglandin, proteaz ve diğer soluble iltihabi mediatörlerin yapımını artırarak inflamatuvar yanıtı ve hasara yol açarlar (22). CH'de Th1 aktivasyonu IFN-gama aracılığı ile olur. Uyarılmış makrofajlardan salgılanan TNF-alfa granülom oluşumuna yol açan bir sitokin olup, CH'nin patogenezi muhtemelen önemli bir role sahiptir (23). CH'nin tedavisinde

de IL-1, IL-6 ve TNF-alfanın inflamatuvar yanıtındaki temel rolleri dikkate alınarak, bu sitokinlerin baskılanmasına yönelik stratejiler geliştirilmiştir. IL-1 doğal olarak endojen IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1 ra) tarafından kontrol altında tutulur ve durdurulurlar. Deneysel olarak IL-1ra'lerinin verilmesi ile kolitin hafiflediği gösterilmiştir (24). TNF-alfa aktivitesinin anti TNF-alfa antikorları ile engellenmesi CH' de oldukça faydalı sonuçlar vermektedir (25).

#### **2.1.2.4. Çevresel Faktörler**

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) İBH' da alevlenmeye yol açabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların bu etkisi muhtemelen bağırsak geçirgenliğinin artmasına bağlıdır (26). Erken apendektomi belli bir açıklaması olmamakla birlikte, ÜK insidansını azaltmaktadır (27). Sigara ÜK için koruyucu olabilirken, CH için bir risk faktörü olmaktadır (28). Özellikle daha önce sigara içeren sigarayı bırakanlarda, ilk 2 yılda ÜK riski artmaktadır. Sigaranın bu etkiyi, kolon mukozasında kan akımını azaltması dolayısıyla, mukoza geçirgenliğini azaltarak yaptığını düşündüren bulgular vardır.

#### **2.1.2.5. Koagülasyon Bozukluğu ve Vaskülit**

Endotel hasarı ile birlikte tromboksan A2 ve trombosit aktivasyonu ile ortaya çıkan mediatörlerin doku hasarının oluşmasına ve iltihabi tepkinin şiddetlenmesine önemli katkıları olduğu düşünülmektedir (29).

Chron Hastalığı' nda trombotik olaylar ve mikrotrombüs oluşumu, klinik olarak iyi bilinmektedir (17). Bu nedenle CH'da, vaskülit ya da trombüslerle oluşan multifokal gastrointestinal infarktlar patogeneizde suçlanmıştır. ÜK'te de pıhtılaşmaya eğilimin ve tromboembolik olayların arttığı toksik megakolon ve pyoderma gangrenozum gibi iskeminin belirgin olduğu komplikasyonlar bilinmektedir. Dirençli ÜK tedavisinde, heparinizasyon ile bazı hastaların düzelmesi, vaskülit ve pıhtılaşma bozukluğunun patogenezdeki önemini destekleyen diğer kanıtlardır (30).

### 2.1.2.6. İmmünoloji

İnsanda normal intestinal mukoza mekanik ve fonksiyonel bariyer görevi yapar ve bağırsak lümenine bakan yüzünde, sayısı yaklaşık 400'ü bulan farklı bakteri türleri, yiyecek ve viral antijenlerle yakın temas halindedir. Normal intestinal mukoza lamina propriasında nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler bulunur. Yoğun antijenik uyarı intestinal mukozada, mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna yol açar. Herhangi bir hücre tipinde sayı veya fonksiyon artışı, solubl mediatörlerin lokal salınımında değişiklik, dokuya zarar veren ve kontrol edilemeyen inflamasyona yol açabilir.

Epitel örtüyü aşarak doku içine göç etmeye başlayan bir mikroorganizma, ilk olarak spesifik olmayan immün sistem elemanlarından olan makrofajlar ve polimorf çekirdekli lökositlerce karşılanır. Bu hücreler tarafından fagositoz ve oksidatif reaksiyonlarla parçalanmaya çalışılan mikroorganizmanın antijenik determinantları, bu hücrelerin taşıdıkları Major Histocompatibility Complex (MHC) molekülleri ile T lenfositlerine sunulur (antijen sunucu hücreler, ASH). Böylece, spesifik immün sistemin de aktive olması sağlanır (31). Spesifik immün sistemin uyarılması için, bağırsak dokusunda diğer dokulardan farklı olarak mikroorganizmanın bu şekilde doku içine göçü her zaman şart değildir. Mukoza epitel hücrelerinden bazıları farklılaşarak lümen içindeki çeşitli antijenik determinantları yakalayıp önce hücre içerisine alır, daha sonra da bazal membran yönünde interstisyel mesafeye aktarırlar. Membranöz hücre (M hücre) adını alan bu hücreler, spesifik immün sistem elemanlarının, yani B ve T lenfositlerin, daha mikroorganizma ile karşılaşmadan bu antijenlerle tanışmalarını ve primer immün yanıtı oluşturmalarını sağlayan çok özel hücrelerdir (32).

Mukozal immün sistemde dikkati çeken bir başka özellik, mukozal lenfoid yapılarıdır. Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), bağırsakla ilişkili lenfoid dokular; submukozada lenfoid folliküller ve interfolliküler bölgedeki lenfositlerden oluşur. Bu lenfoid foliküller B lenfositlerden, interfolliküler bölgedeki lenfositler ise T lenfositlerden oluşur. Mikroorganizmaların kendilerinin ya da antijenlerinin direkt olarak veya M hücreleri tarafından bu bölgeye aktarılmasından sonra, B lenfositler yüzey immünglobulinleri (Ig) ile, T lenfositler ise ASH tarafından sunulan antijenleri T hücre reseptörleri (THR) ile tanıyarak proliferasyon ve diferansiyasyon gösterir ve



primer immün yanıtı oluştururlar (31). Bu bölgede oluşan sitokinlerinde etkisiyle, plazma hücreleri özellikle IgA sınıfı antikorlar üretirler. Oluşan IgA molekülleri, yine çok özel bir şekilde ve aktif olarak lümen içine sekrete edilebilirler. Bu olay, mukoza epitel hücrelerinin membranlarında bulunan S-protein ya da diğer adı ile Ig-Fc- $\alpha$  reseptörü (Ig-Fc- $\alpha$  R) adı verilen bir protein aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Bu protein,  $\alpha$  ağır zincirine sahip olan IgA moleküllerini bağlayıp hücre içine alır ve daha sonra da lümeneye doğru hücre dışına çıkarıp serbestleştirir. Bu nedenle, sekrete edilmiş IgA molekülünde 60.000 mol. ağırlığında bir sekretuar parça bulunmaktadır. Bakterisidal, opsonizan veya nötralizan etkili bu antikorların lümen içindeki varlıkları, doğal bağışıklığın, kazanılmış bağışıklık ile desteklenmesini sağlayan bir durumdur (33).

İnsanların bağırsak lümenindeki GALT, bağırsağı çeşitli antijenlerin uyarısından korur. Eğer GALT'ın immün homeostazisi bozulursa, bağırsaklarda inflamasyon gelişir. Kısa süreli inflamasyonlar koruyucu etki gösterirken, kronik inflamasyon çevredeki hücrelerin yıkımına, sitokin salınmasına ve doku hasarında artışa neden olacaktır. Böyle bir kronik inflamasyon süresince proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF) artış olacaktır ki, bu artış ile İBH' lığı aktivitesi arasında bir ilişki vardır (32).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında yoğun hücrel infiltrasyon görülmektedir. Bu sonuç, T hücre disfonksiyonu ve antikorların uygun olmayan üretimini içeren, immün sistemin normal olmaması ile ilişkilidir. Bu kavram CH'da lamina propria hücrelerinin çalışması ile aydınlatılmıştır (34). Lamina propria hücreleri, T yardımcı hücre tip 1 (Th1) cevabının sitokinlerini fazla üretir (35). Yani lamina propria makrofajları tarafından üretilen interlökin-12 (IL-12) ve lamina propria T (LPT) hücreleri tarafından üretilen IFN $\gamma$  artmıştır. Burada hücrel immün aktivitenin daha fazla artışı, azalmış apoptozis nedeniyle aşırı artan hücrelerin ortadan kaldırılamayışı ve lenfosit birikimi söz konusudur. ÜK'li hastalardaki LPT hücrelerinin, TH2 cevabı ile uyuşabilir bir sitokin profili gösterdiği açıktır. Böylece hücreler major TH2 sitokini olan IL-4'ü fazla üretmezken diğer TH2 sitokini IL-5'i artan miktarlarda üreterek, B lenfositlerinden aşırı miktarda IgG salınımına neden olur. Bundan dolayı daha çok otoantikor yoluyla bir otoimmün yanıt söz konusudur. IgG komplemanı ve fagositleri aktive ederek remisyonu arttırır. İmmün aktivasyon

sırasında nötrofillerden reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar, bunlara inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin eklenmesi ile doku hasarı oluşur. Doku koruyucu mekanizmaların (Prostoglandin E2) önlenmesi ile inflamasyon ve hasar giderek artar (34).

Hasta olmayan bağırsak ile karşılaştırıldığında İBH'da dokuda immunokompetan hücrelerin sayısının arttığı görülür. İntestinal hücrelerden in vitro izole edilen lamina propria mononükleer hücreleri (LPMC) immüno Floresans yöntemi ile gösterilmiştir. İBH'da, bağırsak duvarında infiltre olan aktive olmuş mononükleer hücrelerin büyük çoğunluğu doku CD4+ T hücreleridir. Aşırı CD4+ T hücre aktivasyonunun CH'da doku zararının patogenezinde önemli olduğuna dair kanıtlar vardır (32).

## 2.2. ÜLSERATİF KOLİT

### 2.2.1. Tanım

Ülseratif kolit kolonun mukozal tabakası ile sınırlıdır. Tekrarlayan inflamasyon atakları görülür. Genellikle rektumu tutar ve rektumun proksimaline doğru uzanarak diğer kolon kısmını da etkiler (27). Tutulum derecesini tanımlayan birçok terim kullanılmıştır:

**Ülseratif proktit**; hastalığın rektuma sınırlı olduğunu belirtir.

**Distal kolit veya proktosigmoidit**; inflamasyonun orta sigmoid kolona kadar olduğunu ve 60 cm fleksibl sigmoidoskop ile ulaşılabilir olduğunu belirtir.

**Sol taraflı ülseratif kolit**; hastalığın splenik fleksuraya kadar uzandığını belirtir.

**Pankolit** ise; inflamatuvar sürecin splenik fleksurayı aştığı durumlar için kullanılır (31).

### 2.2.2. Çalışma Tanımları

**Hafif hastalık**: Hastalık rektum veya rektosigmoide sınırlıdır. Aralıklı rektal kanama, mukus salınması ve hafif ishal vardır. Hafif kramp tarzı ağrı görülür.

**Orta şiddetli hastalık:** Anatomik olarak splenik fleksuranın inflamasyonunu karakterize eder (sol taraf koliti). Günde 10 defaya kadar kanlı gaita, şiddetli olmayan karın ağrısı ve hafif ateş görülür.

**Şiddetli hastalık:** Bu hastalarda yaygın ve çekumu etkileyen kolon tutulumu vardır (pankolit). Günde 10 kezden fazla kramplı gaita çıkışı, ateş, hızlı kilo kaybı izlenir. Toksik megakolonla sonlanan bir süreç başlamıştır (31).

**Tablo 1.** Ülseratif kolitte Truelove ve Witts kriterleri

+++++
<b>Ağır:</b> Dışkılama; ishal günde altı defa ya da daha fazla ve kanlı
Ateş; ortalama akşam ısısı > 37.5 C ya da gün içinde
en az iki gün herhangi bir zamanda > 37.7 C olması
Taşikardi; dakikada 90 vurudan yüksek nabız sayısı
Anemi; Hb < 7.5 gr / dl, ya da son zamanlarda transfüzyon
gerektirecek ağırlıkta anemi
Sedimentasyon hızı > 30 mm / saat
+++++
<b>Hafif:</b> Hafif ishal, günde 4 kez veya daha az, çok az miktarda kanlı
Ateş yok
Taşikardi yok
Anemi hafif derecede
Sedimentasyon hızı < 30 mm / saat
+++++
<b>Orta:</b> Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulgular içeren hastalar
+++++

### 2.2.3. Patoloji

Normal kolon mukozası iyi sınırlı, damarlı ve parlak duvar görünümüne sahiptir. Ülseratif Kolit' de ise vasküler yapıların sınırları mukoza hasarından dolayı iyi değildir. Eritamatöz bir görünüm vardır. Bir çok hastada büyük ülser, masif kanama ve eksudalar görülebilir. Ülseratif kolitte kolonik tutulum devamlıdır. Hastalık hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır (31).

Hastaların 1/4 kadarında sadece rektum, 2/4 kadarında rektum ve sigmoid veya inen kolon etkilenir. Hastalık mukoza ve submukozayla sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle kolon duvarı genellikle normal görünümündedir. İnaktif ülseratif kolitte

inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha azdır, fakat mukoza yapısı genellikle bozulmuştur (36). Kriptler sayıca azalmıştır ve dallanmıştır. Aktif evrede akut inflamatuvar hücreler epitelde kümelenir. Kriptleri invaze ederek kript lümeninde toplanırlar ve kript abseleri oluştururlar. Daha ileri evrede kript epitelinde dejenerasyon veya nekroz olur, kript abseleri birleşerek lamina propria'ya dek uzanan yüzeysel ülserler gelişir. Lamina propria'ya inflamatuvar hücreler sızmıştır. Goblet hücrelerinde azalma görülür (36). ÜK ve CH arasında ayırıcı tanı yönünden en önemli bulgu, granülomların varlığıdır. Bunlar CH'nda daha sık görülür (37).

## **2.3. CROHN HASTALIĞI**

### **2.3.1. Tanım**

Crohn hastalığı fokal, asimetric, transmural ve genellikle granümatöz inflamasyonla gastrointestinal sistemi etkileyen bir hastalıktır (38). Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemde hastalık yapabilir. En yaygın olduğu bölge terminal ileum ve proksimal kolondur. Hastalık herhangi bir yaşta özellikle 20'li, 30'lu yaşlarda görülür (38). Geçen 30 yıl içinde insidansı artmıştır. Bazı vakalarda gastrointestinal bulgular açık olmayabilir. Bu durumda teşhisin gecikmesine sebep olabilir. Crohn hastalığının tanısı; hastalığın heterojen oluşu, sinsi ortaya çıkışı, diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla çakışan klinik özellikleri nedeniyle güç olabilir. Klinik belirtileri; kilo kaybı, abdominal hassasiyet, ateş, rektal kanama, perianal fistül veya abselerdir. CH'nın intestinal komplikasyonları ise bağırsak tıkanması, perforasyon, fistül, absedir. Kolonun dilatasyonu (megakolon) ve bağırsağın yırtılması yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Toksik megakolon CH'da daha az görülür. EİB ise; göz, cilt veya eklemlerin inflamasyon bozuklukları, çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, sekonder seks karakterlerinin gelişiminde gerilikle karakterizedir. CH'nın tanısı; endoskopik, radyografik ve patolojik bulguların (fokal, asimetric, transmural veya granümatöz görünüm gibi) bileşkesi esas alınarak konulur (39). Tanıya ulaşmak için sırasıyla başlangıç belirtileri, muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ele alınır.

İnfeksiyöz, iskemik, radyasyon yada ilaca bağlı (özellikle anti-inflamatuvar ilaç) inflamatuvar bağırsak hastalıkları veya ÜK, çölyak, mikroskobik idyopatik ve

irritable bağırsak sendromu ayırıcı tanıda öncelikle göz önüne alınmalıdır. Clostridium difficile aranması, Saccharomyces cerevisiae'ya karşı antikor bakılması gibi serolojik testler CH tanısını destekler.

Hastalığı gösteren altın standart bir yöntem olmadığı için hastalığın ciddiyetini belirlemede klinik parametreler, sistemik bulgular, kişinin gündelik hayatını ne kadar etkilediği göz önüne alınarak değerlendirilir.

### **CROHN HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ (CDAI)**

Crohn's Disease Activity Indeks, skoru klinik aktiviteyi gösterir. Ancak lezyonların şiddeti ve biyolojik aktivite ile ilgili değildir. Tıbbi tedavi CDAI skoru hesaplanarak düzenlenir.

**Tablo 2.** Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken göz önünde bulundurulmuş parametreler ve ağırlık katsayıları

<b>Klinik veya Laboratuvar Faktör Değişkenleri</b>	<b>Ağırlık Katsayısı</b>
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi, 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok, 2: şüpheli, 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için < 47, kadın için < 42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

**Tablo 3.** Crohn Hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

<b>Asemptomatik remisyon</b> CDAI <150:	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez.
<b>Hafif-orta şiddette Crohn Hastalığı</b> CDAI 150-220:	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya %10'dan fazla kilo kaybı olmayan hastalardır.
<b>Orta şiddetli Crohn hastalığı</b> CDAI 220-450:	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı-kusma anemi gibi toksisite bulgusu olan hastalardır.
<b>Ciddi fulminan hastalık</b> CDAI > 450	Konvansiyonel kortikosteroid ve biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya abse saptanan hastalardır.

### 2.3.2. Çalışma Tanımları

**Hafif-Orta Hastalık:** Dehidratasyon bulguları, toksisite (yüksek ateş, titreme, halsizlik), abdominal hassasiyet, ağrılı kitle, obstrüksiyon ya da %10'un üzerinde kilo kaybı, oral beslenmeyi tolere edebilen ayaktaki hastalar için kullanılır.

**Orta-Ciddi Hastalık:** Hafif-orta hastalık için uygulanan tedaviye yanıt vermeyen hastaları, ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ya da hassasiyet, bulantı ya da kusma (obstrüksiyon bulguları olmadan), belirgin anemi gibi çok belirgin semptomları bulunan hastaları kapsar.

**Ciddi-Fulminan Hastalık:** Steroid başlanmasına rağmen semptomları düzelmeyen hastanede yatan ya da yüksek ateş, inatçı kusma, intestinal obstrüksiyon bulguları, reband hassasiyet, kaşeksi bulunan ya da apse bulunan hastaları kapsar.

**Remisyon:** Asemptomatik ya da inflamatuvar bir belirtisi olmayan hastaları tanımlar. Akut medikal tedaviye cevap veren ya da cerrahi sonrası hastalığı kalmamış hastaları kapsar. Hastalığı iyi halde tutabilmek için steroid kullanılması gerekiyorsa steroid bağımlılığı olarak tanımlanır ve genellikle "remisyonda" olarak kabul edilmemektedir (40).

**Tablo 4.** Crohn Hastalığında Klinik Özelliklerin Sıklığı

<b>KLİNİK TABLO</b>	<b>HASTALIK YERİ (%)</b>		
	İleit (%)	İleokolit (%)	Kolit (%)
Daire	~ 100	~ 100	~ 100
Karın Ağrısı	65	62	55
Kanama	22	10	46
Kilo Kaybı	12	19	22
Perianal Hastalık	14	38	36
İnternal Fistül	17	34	16
İntestinal Obstruksiyon	35	44	17
Megakolon	0	2	11
Artrit	4	4	16
Spondilit	1	2	5

### **2.3.3. Patoloji**

Crohn Hastalığı'nda ilk olarak mukozal ve submukozal ödem görülür. Mukozadaki aftöz ülserler ilk makroskopik lezyonlardır. Hastalık ilerledikçe inflamasyon transmural hale gelir ve tüm duvar tabakaları tutulur, bağırsak duvarının tümü kalınlaşmıştır. Mikroskopik fissürler ve ülserler mukozadan ince bağırsak içine geçerler. 'Atlama alanları' olarak tarif edilen hastalıklı bağırsak dokusu ve sağlam bağırsak dokusu iç içe girmiş durumdadır. Bağırsak duvarının tüm tabakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. CH'da muhtemelen normal olmayan tight junction yapıdan dolayı büyük moleküller için intestinal mukozada permeabilite artışı olabilir ve bu yoldan çeşitli antijenler pinositoz veya endositozla mukozal tabakaya geçebilir (41).

## 2.4. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR

Bağırsak dışı bulgular, İBH'nın seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi, hastalığın semptomlarına öncülük de edebilir. Diğer romatizmal ve enfeksiyöz hastalıklara, tedavide kullanılan kortikosteroid, salisilat, 5-ASA, immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak da görülebilir. Bu durumda bağırsak dışı bulgunun varlığından söz etmek için, İBH tanısının kesin olması, tedavideki ilaçlara ait yan etkilerin bilinmesi, sistemik belirtiler ortaya çıkarabilecek ve İBH ile karışabilecek Behçet hastalığı gibi vaskülitik bozuklukların ve Yersinia, Campylobacter gibi enfeksiyon hastalıklarının dışlanması gerekmektedir. Bağırsak dışı bulgu sıklığı, geniş hasta serilerinde %25-36 arasında değişmektedir.

**Tablo 5.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen ve SpA Grubu Hastalıkların Genel Özellikleri İçinde Yer alan Bağırsak Dışı Bulgular ve Oranları

	Chrohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
	Yüzde (%)	
Sakroileit	18	18-20
Artralji	3-22	5-12
Periferik Artrit	14	8
Eritema Nodosum	2	5-10
Oral Aft	Oldukça sık	12
Konjuktivit- İridosiklit	Nadir	3-12

### 2.4.1. Ekstraintestinal Bulgular (EİB)

Ülseratif kolit ve CH, primer olarak bağırsağı etkilemesine rağmen, her iki hastalıkta diğer organ sistemleri ile ilişkili belirtilere yol açabilir. EİB' lar İBH' lı olguların yaklaşık %60'ında oluşur. Bunlar; primer hastalığın klinik seyrinin araştırılmasında anahtar rol oynayabilir.



Ekstraintestinal bulguların bir kısmı hastalığın aktivitesi ile ilişkili iken bir kısmı hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. EİB' ların bir kısmı mortalite ve morbidite sebebi olabilir ve pek çok organ sistemini tutabilir. EİB' lar asıl olarak iki gruba ayrılmaktadır:

- Ekstraintestinal belirtiler
- Ekstraintestinal komplikasyonlar

Bunlar birbirlerinden farklıdır. Çünkü komplikasyonların çoğunda patogenezi bilinirken, belirtilerin patogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Ekstraintestinal belirtilerin görüldüğü sistemler:

- Kas iskelet sistemi
- Cilt ve mukoza
- Göz
- Hepatobiliyer sistem
- Dolaşım sistemi
- Renal ve genitoüriner sistem
- Nörolojik sistem
- Solunum sistemi
- Kardiyovasküler sistem
- Pankreas
- Metabolik değişiklikler

Ekstraintestinal belirtiler; büyük oranda eklemleri, cildi, gözleri ve perianal bölgeyi etkiler. Diğer organlar daha nadir etkilenmektedir. Özellikle hastalığın ilk bulguları olarak başlayabilir, özellikle eklem bulguları ve eritema nodozum. Pankreatit, vaskülit, perikardit, myokardit, otoimmün hemolitik anemi ve trombotik hastalık insidensi nadirdir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesi ile ilişkili iken bir kısmının hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur (42).

### **Hastalık aktivitesi ile ilişkili Ekstra İntestinal Bulgular**

- Periferik artropati
- Eritema nodozum
- Episklerit
- Oral aftöz ülserler

-Yađlı karaciğer

### **Genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili Ekstra İntestinal Bulgular**

-Piyoderma gangrenozum

-Üveit

### **Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz Ekstra İntestinal Bulgular**

-Sakroileit

-Ankilozan spondilit

-Primer Sklerozon Kolonjit (PSK)

### **Ekstraintestinal komplikasyonlar**

Ekstraintestinal komplikasyonlar, asıl olarak, bozulmuş bağırsak fonksiyonu sonucu, organizmada ekzojen ve endojen substansların artması veya kaybı sonucu oluşur. Bunlar içinde kesin önemli olanlar; vitaminler, eser elementler, protein, safra asitleri, oksalik asit ve sudur. Bu elementlerin eksikliği sonucu; osteomalazi, duysal bozukluklar (Çinko eksikliği, Vitamin B eksikliği) oluşur. Absorbsiyon değişiklikleri safra taşları ve böbrek taşlarına neden olabilir.

### **Ekstraintestinal komplikasyonlar**

#### **I. Eksiklikler:**

-Vitamin eksiklikleri (Vitamin A,B,C,D,E,K): Osteomalazi, muskuler atrofi, gece körlüğü, hiperkeratoz. anemiye neden olur.

- Mineral eksikliği (Fe, Ca, Mg, Zn): Anemi, osteomalazi, gelişme geriliği, oligospermi, immün yetmezlik sebebi

- Protein eksikliği: Ödem

#### **II. Absorbsiyon değişiklikleri:**

- Hiperoksalüri, su kaybı: Böbrek taşları

- Safra asit eksikliği: Safra taşları

### 2.4.2. Patogenez

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ekstraintestinal bulguların patogenezi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve EİB'larla ilgili pek çok araştırma yapılmasına rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllardaki hücresel ve moleküler düzeydeki tekniklerin ilerlemesi ile ekstraintestinal bulguların patogenezi açıklanmaya başlanmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında gastrointestinal sistemin mukozal immün regulasyonunda bozukluk meydana geldiği için lüminal içerikteki antijenlerin sistemik dolaşıma transportu kolaylaşmaktadır. İnce bağırsak mukozal bariyer koruyucu mekanizmada, mukozal Ig A sentezinde, mukozanın yabancı proteinlere karşı defans mekanizmasında bozukluklar meydana gelmesi ile mukozal immün regulasyon bozulur. Bu predispozan durumda intestinal inflamasyon, sitokinler, endotelial adezyon molekülleri, fibrinojen, reaktif oksijen metabolitleri ve antijenler sistemik dolaşıma girerek uzak hedef organlarda EİB'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2). Ayrıca intestinal travmalar sonucu hücre yüzeyinde, hücreler arası permeabilitede ve inflamatuvar cevapta bozukluklar oluşur.

Bunun sonucu olarak vücutta kendi proteinleri ve çevresel etkenlere karşı uygunsuz inflamatuvar cevap meydana gelir.

Mukozal inflamasyondan dolayı sistemik dolaşıma lüminal içerikteki antijenler, sindirim enzimleri ve bakteriler geçebilir. Bakterilerin lipopolisakkarit, formaldehit oligopeptit, lipit A ve peptidoglikan tabakaları sistemik dolaşıma geçebilir. İnce bağırsaklardaki bakteriyel antijenler, sitokinler, endotelial adezyon molekülleri gibi antijenler hücre yüzeyindeki spesifik T lenfositleri uyarır, bu T lenfositler sistemik dolaşıma geçerler. Sistemik dolaşıma geçen bu ürünler immün regülatuvar hücreleri aktive ederek inflamasyonun başlamasına neden olurlar. Biliyer sistem, sinovyum, deri ve gözdeki antijenlerle çapraz reaksiyon verirler ve EİB'in ortaya çıkmasına neden olurlar (43).

Otoimmün hastalıklarla (psöriasis, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), tiroidit, çöyak) birlikte EİB daha fazla görülmektedir. Ailesel İBH'da EİB'in çok olması genetiğin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

IL-2, IL-10, TCR (T Cell Reseptör)  $\alpha - \beta$  gibi antijenler kronik inflamasyonda ve Ekstraintestinal bulguların patogenezinde rol almaktadır. IL-2, IL-

6, TNF, İBH'da periferik kanda yüksek oranda bulunmaktadır. İBH'da anormal bakteriyel flora ve bu bakterilerin salgıladığı bakteriyel ürünler ve sitokinler EİB'lerin oluşumunda rol alır. Kolonik bakterilerin peptidoglikan ve polisakkarit tabakalarının eklem tutulumu ve PSK oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir (44). Ayrıca hayvan modellerinde normal bağırsak florasında bulunan peptidoglikan ve polisakkarit derivelerinin injeksiyonu ile artrit ortaya çıktığı gösterilmiştir. İnce bağırsak kör looplarındaki bakteri kolonizasyonları, virusler (CMV, hepatit,...) biliyer sistem bulgularına neden olur (45).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve EİB arasındaki ilişkide genetiğin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. HLA DR 2, HLA DR 1, HLA DR W5, HLA DR 4 genotipleri İBH ve EİB'li hastalarda sık tespit edilmiştir (46). HLA B8 - DR3 grubunda primer sklerozan kolanjit riski 10 kat artmıştır (47). HLA DRB1\*0103 antijeni İBH'da, eklem ve göze ait ekstraintestinal bulgular sık tespit edilmiştir (48). P-ANCA İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve primer sklerozan kolanjitli %80 hastada pozitifdir (49). HLA B27 ile artmış ekstraintestinal bulgu riski yoktur. HLA B27 pozitifliğinin ankilozan spondilit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

## **KAS İSKELET SİSTEMİ**

- Artrit
- Periferik artrit
- Aksiyal artropati
- Ankilozan spondilit
- Hipertrofik osteoartropati
- Çomak parmak
- Periostit
- Osteoporoz
- Aseptik nekroz
- Polimiyozit

### **Periferik Artrit**

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında patogenezi en iyi anlaşılan EİB'dir. %10–20 hastada görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Daha çok ataklar sırasında ve

yoğun kolitlilerde ortaya çıkar. Asimetrik olarak büyük eklemleri tutar. Daha çok alt ekstremitelerde diz, kalça, ayak bileğini, nadir olarak üst ekstremitelerde dirsek metakarpofarengal eklem, omuz eklemlerini tutar. Gezici karakterdedir, eklemdede şişlik, kızarıklık, sıcaklık, hassasiyet, effüzyon bulguları verir. Artralji en önemli semptomdur. Yoğun kolitlilerin üçte birinde periferik artrit ortaya çıkabilir. Deformite bırakmaz. Kolitin remisyona girmesi ile düzelir (51). Tedaviye dirençli periferik artritte lokal kortikosteroid enjeksiyonları etkili olabilir.

### **Aksiyal Artropati**

Pelvik, genitoüriner ve intestinal enfeksiyonun lenfatik ve venüller yoluyla sakroiliak eklemde yayılımı ile ortaya çıkar. %4 -18 oranında görülür. HLA B 27 negatiftir. Hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir. Klinik semptomlar; sırt ağrısı, sabah sertliği şeklindedir. Tanı genellikle radyolojik olarak konur. İlerleyici olarak eklemde skleroz meydana gelir. Tedavideki amaç deformiteleri önlemektir. Egzersiz programları uygulanır.

### **Ankilozan Spondilit**

%1-12 sıklıkla görülür. Hastaların %90'ından fazlasında HLA B27 (+) tir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Erkeklerde daha sık görülür. Hastalığın seyrine inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinin katkısı olmaz. Palpasyonda sakroiliak eklemde hassasiyet, trunkal hareket kaybı, lumbar lordozda düzleşme, göğüs kafesi ekspansiyonunda azalma, servikal füzyon ve yıllar içinde ciddi deformiteler bırakır.

### **Osteoporoz**

Vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Diet ile yetersiz alınıp, D vitamini ve kalsiyum malabsorbsiyonu, kortikosteroidlerin etkisi ile kemik yapımı deprese olmakta osteonekroz hızlanmaktadır. Yıllık %1- %2,5 oranında trabeküler kemik kaybı olmaktadır.

### **Spondiloartropati**

Spondiloartropati, eşlik eden en önemli romatizmal hastalıktır. İBH ile birlikte ortaya çıkan SpA; "İBH 'na eşlik eden artrit "veya " enteropatik artrit "

olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca SpA olan hastaların 2/3'ünde bağırsak duvarında, tedaviden bağımsız inflamatuvar histolojik değişiklikler ve aynen CH' nda olduğu gibi, bağırsak permeabilitesinde artış olduğu gösterilmiştir. İBH ile ilişkili artrit 2 formda ortaya çıkar:

1. Periferik artrit
2. Aksiyel artrit (Sakroiliit ve spondilit)

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile ilişkili artrit hakkındaki ayrıntılı bilgi, bir sonraki bölümde yer alan “Spondiloartritler” konusunda verilecektir.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı' nda 40'dan fazla deri lezyonu bildirilmiştir. Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en sık görülen deri lezyonlarıdır (52). Eritema nodosum ÜK'te %4, CH'da %15 oranında bildirilmiştir (52). Bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir, ancak şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir. Aktif hastalığa öncülük edebilir. Sıklıkla periferik artrit ile birlikte bulunur. Karakteristik olarak tibianın ön yüzünde lokalize olan, çapı bir ile birkaç santimetre arasında değişen, ağrılı, kırmızı nodüllerdir. Birkaç gün içerisinde rengi kahverengiye dönerek geriler. Histolojik olarak septal pannikülit veya vaskülit görülür. Bağırsak hastalığının tedavisine cevap verir (52). Pyoderma gangrenosum daha nadir görülen bir bulgudur (%2). ÜK' de, CH' ndan daha sıktır. Alt ekstremitte, yüz, oral kavitede lokalize olan geniş, derin, kenarı belirgin, ortası nekrotik ve enfekte ülser lezyondur, travma ile ilişkilidir. Genellikle aktif hastalıkta olursa da, hastalık şiddeti ile korelasyon yoktur. Kolektomiden sonra ortaya çıkabilir. Sistemik-topikal steroid, topikal antibiyotik, siklosporin, FK-506 tedavi seçenekleridir.

Göz bulguları, eklem ve deri bulgularından sonra İBH'da en sık görülen diğer bulgudur. CH'nda %7.4 (3-16.9), ÜK'de %5.8 (3.6- 15) oranında saptanır. Göz bulguları olan 79 CH' da lezyonların dağılımı episklerit, iridosiklit, üveit ve keratit seklindedir. Bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavisi bağırsak hastalığının tedavisi, topikal - sistemik steroiddir.

## **2.5. SPONDİLOARTROPATİLER**

Spondiloartropatiler; aksiyel tutulumun ön planda olduğu, periferik eklemler içerisinde daha çok alt ekstremitte büyük eklemlerinin asimetrik olarak etkilendiği, bunun dışında ortak göz, mukoza ve deri belirtilerinin olduğu, seronegatif bir grup

hastalığa verilen ortak addır. Günümüzde SpA 'ler içerisinde sayılan belli başlı hastalıklar şunlardır:

1. Ankilozan spondilit
2. Psöriyatik artrit (PsA)
3. Reaktif artrit (ReA)
4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili artrit (Enteropatik artrit)
5. Belirlenemeyen SpA (bSpA)

### **Seronegatif Spondiloartropatilerin Ortak Özellikleri:**

-Bu hastalıkların hepsinde romatoid faktör negatiftir

- Subkutan nodül yokluğu

- Sakroileit/ Spondilit

-İnflamatuvar periferik artrit (sıklıkla asimetrik)

-Eklem dışı bulgular

Entesopati

Oküler inflamasyon (konjunktivit, anterior üveit vb)

Ürogenital veya gastrointestinal enfeksiyonlar

Deri değişiklikleri (psoriatik deri ve tırnak değişiklikleri, eritema nodozum)

Ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar

Tromboflebit

Pyoderma gangrenozum

-Ailesel yatkınlık

Bunların dışında SpA'leri diğer romatolojik hastalıklardan ayırmada yararlı olan özellikler ve daha az eşlik eden bulgular şunlardır:

-Reynoud fenomeni yoktur

-Keratokonjunktivitis sikka bulunmaz

-Aortitis gelişebilir

-Akciğerde apikal fibrozis gelişebilir.

### 2.5.1. Spondiloartropati ve Ankilozan Spondilitde Sınıflandırma Kriterleri

Günümüzde AS sınıflandırması için en sık kullanılan kriterler "Modifiye New York Kriterleri"dir (Tablo 3) (53). Bu kriterler özellikle araştırmalarda, çalışmaya alınan AS'li hastaların standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla kullanılmaktadır. "Modifiye New York Kriterleri" nin özgüllüğü yüksek olmakla birlikte yetersiz kaldıkları noktalar vardır. Bunlardan biri; bu kriterlerde tanı için mutlaka radyolojik olarak sakroiliitin varlığı gerektiğinden, henüz radyolojik sakroiliitin gelişmediği erken dönemdeki hastalara "Modifiye New York Kriterleri" ile tanı konulamamasıdır. Ayrıca günümüzde tek başına AS'den ziyade tüm SpA'ları içerisine alan sınıflandırma kriterlerinin kullanımı, AS dışındaki olguların da farkına varılabilirliğini arttırması açısından önemlidir. Gerçekten özellikle epidemiyolojik açıdan bakıldığında tüm grubu tek bir hastalık olarak ele almak yararlıdır. SpA 'ler için geliştirilmiş olan "Amor" (54) ve daha çok kabul gören "Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)" kriterleri epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 6.** AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri

<p><b>A. Klinik Kriterler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu</li><li>2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık</li><li>3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve sekse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması</li></ol>
<p><b>B. Radyolojik Kriterler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit</li><li>2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit</li></ol>
<p><b>Kesin AS:</b> Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri</p> <p><b>Olası AS:</b> Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter</p>



**Tablo 7.** Spondiloartropati için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

<p style="text-align: center;"><math>\Delta</math> İnflamatuvar omurga ağrısı</p> <p style="text-align: center;"><b>VEYA</b></p> <p style="text-align: center;"><math>\Delta</math> Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit)</p> <p style="text-align: center;"><b>VE</b></p> <p style="text-align: center;"><math>\Delta</math> Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pozitif aile öyküsü</li><li>- Psöriyazis</li><li>- İnflamatuvar bağırsak hastalığı</li><li>- Alterne gluteal ağrı</li><li>- Entezit</li><li>- Akut diyare veya üretrit veya servisit</li><li>- Radyografik sakroiliit</li></ul>
---

### 2.5.2. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati Sıklığı

Ankilozan Spondilit ve SpA prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda 3 yöntem kullanılmıştır: İlki, çalışılan bölgede hastaneye başvuran hastaların medikal kayıtlarının incelenmesi; ikincisi, HLAB27 (+) kişilerden randomize seçilen örneklerin (çok büyük sıklıkla kan vericileri) klinik bakışı ve sonuçların genel nüfusa uyarlanması; üçüncüsü ise çok sayıda kişi içeren popülasyon taramalarıdır.

Beyaz ırktaki SpA prevalansı %1.9, AS prevalansı %0.86 olarak bildirilmiştir (55). Ancak prevalans çalışmalarının sonuçları, başta coğrafi ve genetik farklılıklara, bunun dışında değişik çalışma yöntemleri ve sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasına bağlı olarak değişmektedir. SpA sıklığı HLA-B27 sıklığının %25-40 olduğu Eskimolar'da %2.5 olarak saptanmıştır (56). HLAB27 prevalansının sadece %0.5 olarak bildirildiği Japonlarda SpA sıklığının da çok düşük bulunması ise şaşırtıcı değildir (57).

Türklerde AS ve SpA sıklığını araştıran çalışma sayısı fazla değildir. Daha önce askerlerde yapılan bir çalışmada AS sıklığı %0.14 bulunmuştur (58). Balçova-Narlıdere bölgesinde 20 yaş ve üstündeki erkek ve kadınlarda yapılan popülasyon

çalışmasında ise; Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılarak bulunan SpA sıklığı %1.05 ve AS sıklığı %0.49'dur (59).

Hastane kayıtlarıyla yapılan çalışmalarda, AS'li hastaların cinsiyet ayırımında çok belirgin bir erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Ancak, ilk çalışmalarda bildirilen 10-20/1 şeklindeki erkek/kadın oranı kuşkuyla karşılanmalıdır. Çünkü bu raporların çoğu askeri hastane kayıtlarından gelmektedir. Ayrıca bel ağrısı nedeniyle başvuran kadınların AS düşünülerek hastaneye yönlendirilme olasılığı erkeklere göre daha düşük olabilir. Gerçekten, popülasyon taramaları ile AS'in kadınlarda daha nadir bir hastalık olarak düşünülmemesi gerektiği gösterilmiş, erkek/kadın oranı 5/1 olarak bildirilmiştir. Yeni çalışmalarda ise bu oran iyice azalmıştır (2-3/1) (60).

İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan çalışmada ise AS için kadın/erkek oranı 1.2 olarak bulunmuştur. SpA'ler ise kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır (E/K=0.7) (59). Hastalık paterni cinsiyete göre değişiklik göstermekte, bu durum da AS'in kadınlarda daha zor tanınmasına neden olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı, daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir. Radyolojik değerlendirmede sakroiliitin kadınlarda (%68) erkeklere (%44) göre daha sık ( $p<0.05$ ) saptanmış olmasına karşın "bambu omurga" görünümü kadınlarda daha az sıklıkta (erkeklerdeki %34'e karşılık %12;  $p<0.005$ ) bulunmuştur (59).

## **Ankilozan Spondilit**

### **Klinik Bulgular**

Hastalık genellikle sinsi başlar ve hastalar, yakınmalarının başladığı yeri ve zamanı tam belirleyemezler. AS'in klinik belirtilerini, iskelete ve iskelet dışı sistemlere ilişkin olarak ayrabiliriz (Tablo 8):

**Tablo 8.** Ankilozan Spondilit' in Klinik Belirtileri

<b>İskelete ilişkin</b>	<b>İskelet dışı sistemlere ilişkin</b>
Sakroiliit ve spondilit	Akut interior üveit
Kök eklemlerin artrit (omuz, kalça)	Kardiyovasküler tutulum
Periferik eklem artrit	Akciğer tutulumu
Entezit	Cauda equina sendromu
Osteoporoz/vertebral kırık	Enterik mukozal lezyonlar
Spondilodiskit	Amiloidoz

Ankilozan Spondilit' in en erken ve en tipik belirtisi, sakroiliyak eklemlerde başlar ve hastalar yer değiştiren gluteal ağrıdan yakınır. Aynı zamanda kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrıları artar; zaman zaman gece uykudan uyandırır. Sabahları uzun süren bel-sırt tutukluğu görülür. Hareket ile rahatlama sağlanabilir, ağrı azalır. NSAİİ 'lara dramatik yanıt alınması tanıda yardımcı önemli bir özelliktir.

### **İnflamatuvar Bel Ağrısının (İBA) Özellikleri**

- 40 yaşından önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- En az 3 ay sürmesi
- Sabahları ve uzun dinlenme sonrası bel tutukluluğunun artması
- Egzersiz ile düzelmesi

\*Beş kriterden 4'ünün varlığında İBA tanımı yapılmaktadır.

### **2.5.3. Radyolojik Bulgular**

Sakroiliit, genellikle iki taraflı olarak, eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1 /3 kısmından başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1. derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklem iki yüzeyinde skleroz; hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma, son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (4. derece) görülür (61).

İntervertebral disklerin, tendon ve ligamentlerin kemiğe tutulum yerlerinde inflamasyon sonucu oluşan entezit, osteit sonucu gelişen erozyon ile vertebranın üst ve alt sivri köşeleri erode olunca, normalde bulunan ön kenar konkavitesi kaybolur ve "kare vertebra" oluşur. Ardından, ligamentler boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler oluşturur. Bu kemik köprülere sindesmofit adı verilir. Bunlar sırt- boyun ağrısı, sabah tutukluğu ve kompresyon testlerinin pozitif olması gibi hastalığın potansiyel belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Asendan (aşağıdan yukarıya) bir şekilde ilerlerler. Buna karşın, ReA ve PsA' de ise, nonmarjinal ve asimetrik kaba sindesmofitler görülür (62).

#### **2.5.4. Ankilozan Spondilitte İmmünolojik Faktörler**

Ankilozan Spondilit patogenezinde HLA-B27 temel rol oynamaktadır. HLA-B27 ve MHC immünolojik yanıtta belirleyici rolü olan moleküllerdir. Ayrıca HLA-B27'nin patogeneze olan katkısı da otoimmün hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle immünolojik yanıtta rol oynayan moleküllerle bir çok araştırma yapılmıştır.

#### **AS patogenezinde yer aldığı düşünülen immünolojik faktörler**

1. CD8 T hücreleri
2. Doğal Katil hücreler (NK)
3. Sitokinler
4. Kemokin reseptörleri
5. Matriks metalloproteinazlar
6. Isı şoku proteinleri
7. Membran glukokortikoid reseptörleri
8. Oksidatif stres
9. RANKL

Viral antijenlere karşı immün yanıtın seronegatif artropatilere yol açabileceği bilinmektedir. SpA patogenezinde CD8 T hücre aracılı mekanizmanın rol oynayabildiği düşünülmektedir (63). AS'li hastalarda G1 domainine karşı oluşan CD4 T hücre yanıtı daha önce bildirilmiştir. CD8 hücrelerine olan etkisinin

araştırıldığı bir çalışmada, G1 peptid spesifik CD8 T hücre yanıtının AS'de artmış olduğu ve bunun patogenezele ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada CD8 yanıtı RA' da da yüksek bulunmuştur. Bu da, AS'lerde gözlenen yanıtın HLA-B27 dışındaki bir mekanizma ile açıklanması gerektiğini ortaya koymaktadır (64).

Doğal Katil (NK) hücreleri viral uyarılara karşı yanıtta rol oynayan hücrelerdir. Bu hücreler anormal hücreleri doğrudan öldürerek ya da IFN gamma gibi immünmodülatuar sitokinleri salgılayarak görevlerini sürdürür. Bu hücreler CD56 (+)'dir ve yüzeylerinde CD3 bulunmaz. NK hücrelerinin öldürme aktivitesi inhibe ve aktive edici reseptörlerle kontrol altında tutulmaktadır. NK inhibitör reseptörler (Killer Ig-like receptor (KIR)) sıklıkla Sınıf I MHC moleküllerini tanır. HLA-B27, KIR3DL1 reseptörleri tarafından doğrudan tanınan bir molekül olup AS ve NK hücreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre NK hücre sayısında anlamlı artış saptanmıştır. AS'li hastaların ve sağlıklı kontrollerin NK hücreleri arasında HLA-B27'yi tanıma yeteneği açısından fark görülmemiştir. NK inhibitör reseptör CEACAM1' in (carcino embryonic antigen-cell adhesion molecule), AS'lerden alınan NK hücrelerinde çok yüksek miktarda eksprese olduğu izlenmiştir. IL-8 ve SDF1 (stromal cell derived factor) ile CEACAM1 ekspresyonunun arttığı ve bu iki maddenin de AS'lerin serumlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. CEACAM1 ve NK hücrelerinin AS patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Otoimmünitede NK hücrelerinin yeri çeşitli hastalıklarda (SLE, Tip 1 Diabetes Mellitus, multipl skleroz, Sjögren sendromu) bildirilmiştir (65).

AS'li hastalarda değişik aktivite dönemlerinde sitokin salınımını araştıran bir çalışmada yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI) skorlarında TNF alfa ve IL-1 beta salınımının arttığı gösterilmiş ve AS aktivitesinde sitokinlerin rol aldığı ileri sürülmüştür (66). Sitokinlerle yapılan başka bir çalışmada AS'li hastalarda dolaşan IL-2 reseptörünün, IL-6'nın, TNF'nin arttığı gösterilmiştir. IL-1 beta düzeylerinin ise sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Yüksek ESR ile IL-2R seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (67). Periferik artritli olan AS hastalarında IL-6 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve hastalık aktivitesi ile paralel olduğu bildirilmiştir (68).

Matriks metalloproteinazlar, SpA'lı hastaların sinovyal biyopsi ile alınan dokularında incelenmiş ve MMP'lerin SpA'lı hastaların sinovyalarda yüksek oranda eksprese olduğu ve serum MMP-3 düzeyinin sinovyal MMP3 düzeyini yansıtan bir parametre olabileceği bildirilmiştir (69). MMP'lerin lokal hastalık seyrinde doku yeniden yapılanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. MMP-3 ve makrofaj koloni stimulan faktör serum düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, bu moleküllerin AS aktivitesini belirlemede önemli göstergeler olabileceği belirtilmiştir (70).

AS'li hastaların monosit ve B lenfositlerinde membran glukokortikoid reseptörleri artmıştır. Bu artış hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Glukokortikoid reseptörleri T hücrelerde saptanmamıştır. Bu durum nedeniyle AS tedavisinde glukokortikoid tedavisinin etkinliği vurgulanmamıştır.

RANKL (soluble receptor activator of nuclear factors-B ligand) ve osteoprotegerin (OPG)'in AS patogenezindeki rolünün araştırıldığı başka bir çalışmada, RANKL ve OPG arasındaki dengesizliğin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (71).

## 2.6. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK) ARTRİTLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte ortaya çıkan, gastrointestinal sistemin patogenezde doğrudan yer aldığı enflamatuvar artritlere enteropatik artrit denir. İBH ile ilişkili artrit periferik ve aksiyel eklemleri etkiler:

**Periferik Artrit:** ÜK ve CH olan olguların %10-20'sinde, hemen her zaman bağırsak hastalığından sonra başlayan ve büyük eklemleri tutan çevresel artrit görülür. CH 'nda %6 olguda, özellikle çocuk ve ergenlerde, çevresel artrit 2-9 yıl sonra bağırsak bulguları ortaya çıkabilir. Hastalık başlama yaşı genellikle 25- 44 arasındadır. Kadın erkek oranı eşittir. UK veya CH kliniğinde peritoneal apse, eritema nodozum (EN), üveit, piyoderma gangrenozum gibi komplikasyonlar eklendiği zaman, artrit daha sık gelişir.

Artrit ani başlayıp, gezici, eroziv olmayan oligoartrit atakları şeklinde birkaç ay veya yıl sürebilir. Sosis parmak, entezit bilinen bulgulardır. CH 'nda kolonun

tutulması, çevresel artrit sıklığını arttırır ve hasta kolon segmentinin çıkarılmasının eklem üzerine olumlu etkisi azdır. Oysa, ÜK aktivasyonu ile artrit atakları paralellik gösterir ve kolektomi sonrası artrit suskunlaşabilir.

**Aksiyel Tutulum:** Her iki hastalığın aksiyel tutulumu benzer. Sıklıkla sessizdir ve bağırsak belirtilerinden önce, sonra veya birlikte başlangıç gösterebilir. Kadın/erkek dağılımı eşittir. Sakroiliit %10-20, spondilit %7-12 sıklıkta görülür, ancak subklinik tutulum nedeniyle bu oranlar daha yüksek olabilir. Hasta bağırsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması, aksiyel tutulumu etkilemez (72).

## 2.7. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Matriks metalloproteinaz ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçlere katıldıkları saptanmıştır. Bu enzimler ECM'in turnover, doku remodelingi, angiogenez, morfogenez ve gelişimde oldukça esansiyel bir konuma sahiptir. MMP'lar; embriyonik gelişim, ovulasyon, kemik remodelingi ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Aynı zamanda bu enzimlerin hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve apoptoziste rol oynadığı bilinmektedir (73).

Matriks metalloproteinazların aktivitelerinde meydana gelen kontrolsüz artışların ekstrasellüler matriks yıkımı yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. MMP'lerin aktivitesinin artışı kardiyak hastalık, ateroskleroz, periodontal hastalık, tümör hücre metastazı ve artritler gibi birçok hastalığın patogeneğinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (73).

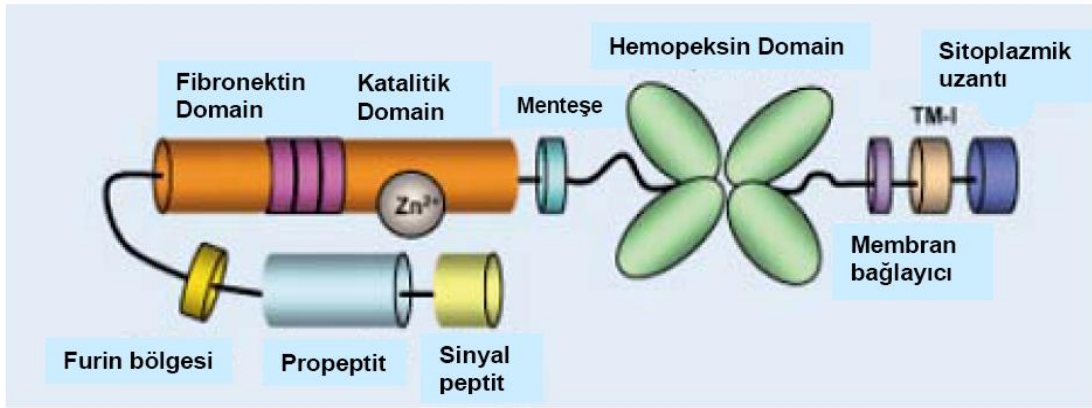
Matriks metalloproteinazlar hakkında ilk bilgi Jerome Gross ve Charles Lapiere tarafından 1962 yılında yayınlanmıştır. MMP'lerin molekül ağırlıkları 19 - 92 kDa arasında değişmektedir. Günümüzde MMP ailesinin 25 üyesi saptanmıştır. MMP'ler substrat spesifitesi, primer yapısı ve hücrel lokalizasyonuna göre 5 temel sınıfa ayrılırlar, Bunlar;

1. Kollajenazlar
2. Stromelizinler

3. Jelatinazlar
4. Matrisinler
5. Mebran-tip MMP'ler (Mt-MMP) (73).

Matriks metalloproteinazlar yapısal olarak incelendiğinde; 17-29 aminoasit içeren sinyal peptit bölgesi, 77-87 aminoasit içeren amino terminal propeptit bölgesi ve 170 aminoasit içeren katalitik bölgeden oluşur. Katalitik bölgenin aktif merkezinde çinko atomu ve çinko atomuna bağlı korunmuş sistein aminoasiti bulunur. Katalitik bölge aynı zamanda çinko-bağlayıcı bölüm ve korunmuş metiyonin aminoasiti içerir. Bu bölge, MMP'lerin stabilitesini ve enzimatik aktivitesini korumak için katalitik çinko atomuna ek olarak yapısal çinko atomu ve 1 ya da 3 tane kalsiyum atomu içerir (73) (Şekil 2).

Bazı MMP üyelerinde genel yapıya ek olarak farklı bölgeler yer alır. Jelatinaz sınıfına ait MMP-2 ve 9 kollajen ve jelatin etkileşimleri için gerekli fibronektin benzeri bölüm ve 210 aminoasit içeren C-terminal hemopeksin benzeri bölümden oluşur. Hemopeksin benzeri bölüm substrat spesifitesini belirlemede anahtar rol oynar. Ayrıca jelatinazların yapısında katalitik bölge ve C-terminal hemopeksin benzeri bölüm arasında proline zengin bağlayıcı bölge yer alır (73).



Şekil 1. Matriks metalloproteinaz domain yapısı



**Tablo 9.** Matriks metalloproteinaz ailesinin üyeleri

Grup	Üyeler	MMP Numarası	Ana Substratları
Kollajenazlar	İnterstital kollajenaz	MMP-1	Fibriler kollajenler
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 3	MMP-13	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 4	MMP-?	Bilinmiyor
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
Stromelizinler	Stromelizin-1	MMP-3	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-2	MMP-10	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Matrilisin	MMP-7	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-3	MMP-11	$\alpha$ - 1 proteinaz inhibitör (serpin)
Mt-MMP'ler	Mt-1 MMP	MMP-14	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-2 MMP	MMP-15	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-3 MMP	MMP-16	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	Mt-4 MMP	MMP-17	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
Diğerleri	Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
	Enamelsin	MMP-?	Bilinmiyor
	Xenopus	MMP-?	Bilinmiyor
	Bilinmeyen	MMP-19	Aggrecan

Matriks metalloproteinazlar, nötral pH'da aktif olan ve Zn bağımlı endopeptidazlardır. Matriks metalloproteinazlar sekrete edildiği gibi sentezlenir veya transmembran proenzim olabilir. Yada bir amino-terminal propeptidin çıkarılmasıyla aktif hale dönüşürler. Propeptit yapısında, enzimin aktif bölgesinde çinko ile sistein rezidülerinin etkileşimi enzimi latent formda tutar. Sistein swich mekanizmasının tetiklenmesi ile bu etkileşimin kesilmesi enzimin aktivasyonu ile sonuçlanır (73).

Matriks metalloproteinazlar, birçok farklı hücrede sentezlenirler. MMP-1; makrofaj, monosit, fibroblast, keratinosit, kondrosit, hepatosit ve bir çok tümör hücresinden sentezlenir. MMP-8; kondrositler, sinovial fibroblastlar ve endotelial hücrelerden sekrete edilir. MMP-3 ve MMP- 10; fibroblastik hücreler, normal ve trasforme squamous epitelial hücrelerden sentezlenir. MMP-9; keratinosit, monosit,

alveolar makrofajlar, PMN lökositler ve malign hücrelerin çoğundan sentezlenir (73).

Matriks metalloproteinazların üyeleri ve etki ettikleri substratlar Tablo 9' da gösterilmiştir.

### **2.7.1. Latent Matriks metalloproteinazların Aktivasyon Mekanizmaları**

Matriks degradasyonu yapabilmesi için MMP'lerin proteolitik kırılma ile aktif forma dönüşmeleri gerekmektedir. Üç farklı aktivasyon mekanizması tanımlanmıştır (73).

1. Stepwise aktivasyon
2. Mt-MMP'ler ile hücre yüzeyinde aktivasyon
3. İntrasellüler aktivasyon.

Furin tarafından aktif hale getirilen birkaç üyenin dışında inaktif zimogenler olarak hücreden salınırlar. Sekrete edilen proMMP'ler; SH reaktif ajanlar, civalı bileşikler, reaktif oksijen ve denatüranları gibi non-proteolitik ajanlar tarafından ve proteinazlar tarafından in- vitro da aktive edilirler. Tüm durumlarda Cyn-Zn (sistein swich) etkileşiminin kesilmesi gereklidir ve bu aktivasyon stepwise aktivasyon olarak adlandırılır (73,74).

Matriks metalloproteinazın stepwise aktivasyonu esnasında ilk adım; plazmin, tripsin, elastaz ve kallikrein gibi bir proteinazlar ve diğer MMP'ler ile gerçekleşir. Bu proteinazların in vivo da çoğu potent patolojik aktivatörleri plazmin yoluyla olur (73,74). İn vitro ortamda 4-aminofenil merkürük asetat (APMA), hipokloröz asit (HOCL), okside glutasyon (GSSG) ve denatüranlar (üre, sodyum dodesil sülfat) gibi non-proteolitik ajanlar tarafından da gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca aktive olan MMP'ler de diğer proMMP'leri aktive edebilir. Örneğin membran bağımlı Mt-MMP'ler hücre yüzeyinde pro-MMP-2 enzimlerini aktive edebilir (Şekil-2) (73,74).

Plazmin, MMP'nin propeptit domeininin plazminojene hassas bölgesine atak yapar. Propeptitte konformasyonel bir değişiklik meydana gelir ve ikinci bir proteinaz (muhtemelen diğer bir MMP) ile hızla kırılarak aktive edilir. MMP'nin hücre yüzeyinde aktivasyonu, hücre migrasyonu esnasında ECM'in degradasyonunda önemlidir. Bu olaya örnek membranda bulunan Mt1-MMP ile



TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , basic fibroblast growth faktör.), hücre-hücre etkileşimleri ve hücre-matriks etkileşimleri gibi. Bu aktivatörlerin reseptöre bağlanması ile en az 3 değişik sınıf mitojen aktive-edilmiş kinazlar (MAP) tarafından sağlanan intrasellüler olaylar zinciri ile hücre AP-1 transkripsiyon faktörü aktif hale geçirilir ve AP-1 cis elementine bağlanarak MMP geninin transkripsiyonunu sağlar (Tablo 10) (76).

Matriks metalloproteinaz gen ekspresyonu onkojenik hücresel transformasyon, fiziksel stres, kimyasal ajanlar (forbol esterleri ve ilaçlar), sitokinler, büyüme faktörlerini kapsayan efektörler ile upregüle edilir ve süpresyon faktörleri ile (TGF-beta, retinoik asit, glukokortikoidler) down regüle edilir (Tablo 10).

**Tablo 10.** TIMP ve MMP ekspresyonlarının düzenlenmesi

	<b>MMP</b>	<b>TIMP</b>
Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$	↑	↑↓ (Doz bağımlı)
Epidermal Büyüme Faktörü	↑	↑
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	↑	↑
basic Fibroblast Büyüme Faktörü	↑	Ölçülmedi
İnterlökin-1	↑	↑
İnterlökin-6	↑	↑
Vasküler Epidermal Büyüme Faktörü	↑	Ölçülmedi
CD40	↑	Ölçülmedi
Forbol esterleri	↑	↑
Kortikosteroidler	↓	Ölçülmedi
Retinoik asit	↓	↑
Heparin	↓	Ölçülmedi
İnterlökin-4	↓	↑
Transforming Growth Faktör- $\beta$	↑↓ a	↑
Interferon- $\gamma$	↑↓ b	Ölçülmedi

a: MMP-2 ve 9'u artırır, MMP-1'i azaltır. b: hücre tipine spesifik

### 2.7.3. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin Yapıları ve Fonksiyonları

Matriks metalloproteinazların proteolitik aktiviteleri hem non-spesifik ( $\alpha$ -2 makroglobilin,  $\alpha$ -1 antiproteaz gibi) hem de spesifik inhibitörler doku metalloproteinaz inhibitörleri ile engellenebilir (77). TIMP'lar, 6 disülfid bağı oluşturan 12 sistin rezidüsü içerir ve MMP'lerin çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. MMP'lerin TIMP'ler tarafından inhibisyonu, 1:1 sitokiyometride ve

nonkovalent şekilde gerçekleştirilir. Şu ana kadar tanımlanan 4 farklı grup TIMP mevcuttur (76). Dolaşımdaki genel proteaz inhibitörlerinden biri  $\alpha$ -2 makroglobulindir. Bu yapı; enzimlere kovalent olarak bağlanarak onların yapısını değiştirir, kollajenin ve diğer matriks makromoleküllerinin parçalanmasına engel olur (78).

Matriks metalloproteinazlar doku inhibitörü-1; 28,5 kDa ağırlıkta ve ilk olarak tavşan kemiğinden elde edilen bir glikoproteindir. Sonradan insan vücut sıvıları ve dokularında da olduğu anlaşılmıştır. Bütün aktive kollajenazları inhibe edebilir. TIMP-1: Mt-1-MMP ve MMP-2 dışındakileri inhibe eder. Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, forbol esterleri ve interlökin-1 gibi bir çok uyarıcı TIMP-1'in fibroblastlardaki ekspresyonunu artırır (79). TIMP-1, 92 kDa'lık jelatinaz sınıfından olan pro-MMP-9'a bağlanır. Bu ikili proMMP-9/TIMP-1 kompleksi bütün aktif MMP'leri inhibe eder ve daha aktif stabil form olan üçlü proMMP-9/TIMP-1/MMP kompleksi oluşur (78).

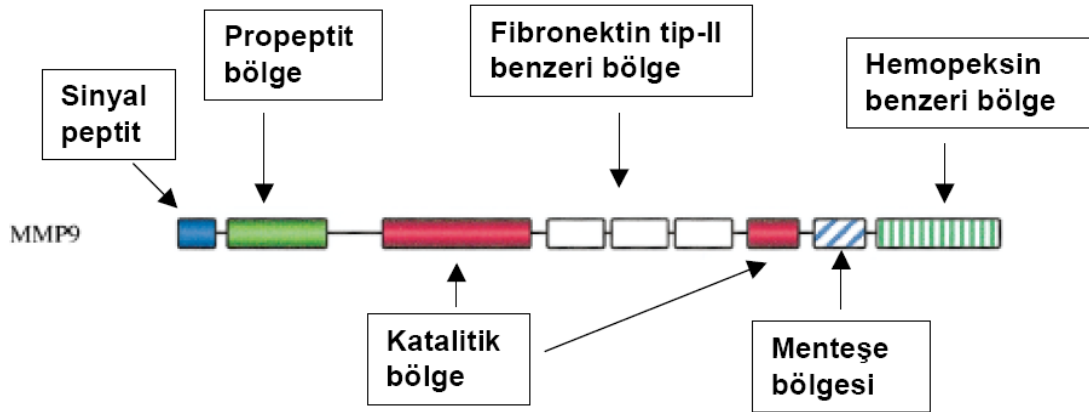
Matriks metalloproteinazlar doku inhibitörü-2, ilk kez melanom hücrelerinden izole edilen 21 kDa ağırlıkta non-glikolize bir proteindir. TIMP-2: MMP-9 dışındakileri inhibe eder. MMP-2'yi inhibe eder ve fibroblast gibi bazı hücrelerde pro-MMP-2 ile birlikte sekrete edilir. Ancak alveolar makrofajlarda olduğu gibi tek başına da sekrete edilebilirler (79). TIMP-3, meme kanserinden tanımlanmıştır (139). TIMP-3; MMP-1,2,3,9 ve 13'ü inhibe eder (80). TIMP-4: MMP-2,7 ve 9'u inhibe eder (81). Son zamanlarda insan kalbinde saptanan TIMP ailesinin son üyesi TIMP-4'ün de tümör invazyon ve metastazını inhibe ettiği gösterilmiştir (140). TIMP-3, %30 TIMP-1 ile %38 TIMP-2 ile homoloji gösterirken, moleküler klonlama sırasında ilk kez keşfedilen 22 kDa'lık TIMP-4, %37 TIMP-1 ile %51 TIMP-2 ve TIMP-3 ile homoloji gösterir (75).

#### **2.7.4. Jelatinazlar**

Jelatinazlar, diğer MMP'lerden farklı olarak katalizör bölge ile aktif bölgesi arasında jelatin bağlayıcı bölge içeren enzim grubudur. Jelatinazlar, Tip IV, V, VII, X, XI ve XIV kollajen, jelatin, elastin, proteoglikan kor proteinleri, myelin temel proteini, fibronektin, fibrillin-1, TNF- $\alpha$ , Interlökin-1 $\beta$  öncüllerini yıkma özelliğine sahiptirler. Bu grupta tip A ve tip B olmak üzere iki alt grup mevcuttur: Tip A

jelatinaz, 72 kDa olup MMP-2'dir ve keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreler, kondrositler, osteoblastlar, monositler gibi pek çok değişik hücre ve transforme olmuş değişik hücreler tarafından üretilir. MMP-2 aynı zamanda tip 1 kollajeni; MMP-9 ise asidik ortamda tip 1 kollajenin N-terminalini yıkarak ECM'nin remodeling olayında önemli rol üstlenir (77).

Matriks metalloproteinazlar-9 (Jelatinaz B), ilk olarak 1974 yılında Sapota ve Dancemicz tarafından polimorfonükleer lökositlerden salgılanan bir jelatinolitik enzim olarak tanımlanmıştır (Şekil 3). Daha sonra yapılan çalışmalarda 92 kDa'luk bir molekül olarak salgılandığı, önce 87 kDa olan bir inaktif maddeye ve sonra aktif form olan 82 kDa veya 83 kDa'luk bir moleküle dönüştürüldüğü gösterilmiştir. 45-67 kDa arasında değişen aktif formları da izlenebilmektedir. İn vitro olarak 4-aminofenil merkurik asit, stromelizin, MMP-2 ve plazminojen aktivatörleri hakkında halen yeterli bilgiye sahip değiliz. Yine in vitro koşullarda, doku metalloproteinaz-1 inhibitörü MMP-9'un işleyişini değiştirebilir. MMP-9, aktivasyonunu takiben, denatüre kollajen ve jelatin, tip IV ve V kollajen ve elastini de içeren pek çok ekstrasellüler matriks elemanını yıkabilir. MMP-9, diğer bir jelatinaz olan MMP-2 ile substrat düzeyinde bir madde hariç oldukça benzerlik gösterir; MMP-9, kazeine karşı oldukça spesifikken MMP-2'de bu duyarlılık bulunmaz (77).



Şekil 3. Matriks metalloproteinaz-9 (74)

Matriks metalloproteinazlar-9, MMP ailesinin en büyük üyesidir. Sinyal peptidi, propeptit bölgesi, çinko atomu bağlayıcı bölüm, COOH-terminal hemopeksin benzeri bölüm olmak üzere 7 bölümden oluşur. Ayrıca katalitik bölüm ve hemopeksin benzeri bölüm arasında prolince zengin bağlayıcı bölge yer alır. C-terminal hemopeksin benzeri bölüm substrat spesifitesini belirlemede anahtar rolü

oyunur. Fibronektin benzeri bölüm kollajen ve jelatinlere bağlanmayı kolaylaştırır (Şekil 3).

Jelatinazların salınımını etkileyen faktörler Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Jelatinazların salınımını etkileyen faktörler

Aktive Edici Faktörler			İnhibe Edici Faktörler
Hücre Yüzeyinde Etkili Faktörler	Kimyasal Ajanlar	Diğerleri	
Kalsiyum iyonofor A23187 Hücre füzyonu Konkanavalin A Kristaller Ürat Hidroksi apatit Kalsiyum pirofosfat İntegrin reseptör antikoru Polihidroksietilmethakrilat Fagositoz	cAMP Kolşisin Lipopolisakkarit Mitomisin C Pentoksifilin Forbol diesterleri Prostaglandin E Trifluoperazin Fiziksel ajan : UV ışını	Viral transformasyon Onkogenler Otokrin ajanlar Fibroblastların yaşlanması İnterlökin Epidermal büyüme faktörü Platelet büyüme faktörü Tümör nekroz faktör	Retinoik asit Glukokortikoidler Adenovirüs-5EIA geni Östrojen Progesteron

## 2.8. SPONDİLOARTROPATİLER VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Ekstrasellüler matriks komponentlerinin bozulması kronik inflamatuvar artritlerin patolojik özelliğidir. MMP’ler ECM’nin degradasyon (bozulma) ve remodeling (yeniden yapılanma) sürecinde önemli rol oynayan çinko bağımlı endopeptidazlardır. MMP’ler normal fizyolojik sürecin yanı sıra, bir çok artrit, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi patolojik süreçlerde rol oynar. MMP’ler artritlerde fibroblastlar, makrofajlar, sinovyal hücreler, endotelial hücreler, nötrofiller ve kondrositler tarafından IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak salgılanır. Yapısal olarak iki ortak domain (alan) içerirler; çinko bağlayan katalitik domain ve propeptid domain. Katalitik domain aktif olan domainidir. Propeptid domain katalitik domaini bloke eder ve propeptid domain ayrılana kadar enzim inaktiftir. MMP aktivitesi proenzimlerin aktivasyonuna bağlıdır ve  $\alpha$ -2 magroglubulinler ve TIMP gibi inhibitörler tarafından regüle edilir. TIMP’ler MMP’leri 1:1 molar oranında nonkovalen kompleksler oluşturarak bloke ederler.

MMP ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması inflamasyon eklemlerde ECM degradasyonu ile sonuçlanır (82,4).

Vandooren ve arkadaşlarının SpA'lı hastaların sinovyal doku örneklerindeki immünohistokimyasal çalışmada hem sinovyal (lining) hem de subsinovyal (sublining) tabakada MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-9 perivasküler ve intravasküler alanlarda hakim iken MMP-3'ün sublining tabakada hakim olduğu izlenmiştir. MMP ekspresyonu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorfonükleer hücre ve vaskülarite düzeyi istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ve dolayısıyla MMP ekspresyonunun inflamatuvar süreçle güçlü ilişkisi tanımlanmıştır. Sinovyal sıvıdaki MMP-3 düzeyi, lining tabakadaki MMP-3 ekspresyonu ile kuvvetli korelasyon gösterir. Sinovyal sıvı MMP-3 düzeyi serum düzeyi ile de koreledir ve serum düzeyinin yaklaşık 1000 katıdır. Bunun aksine MMP-9'un serum ve sinovyal sıvı düzeyleri arasında korelasyon yoktur ve sinovyal sıvı düzeyi serumdan sadece hafifçe yüksektir (4).

Serum MMP-3 ile ilgili başlıca Pekin, Belçika ve Tayvan kohort sonuçları mevcuttur. Pekin kohortunda serum MMP-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı değildir fakat BASDAI ile korele bulunmuştur. Belçika kohortunda BASDAI ölçülmemiştir ancak hastalar aksiyel ve periferik tutulum olarak ikiye ayrıldığında periferik tutulumlu grupta serum MMP-3 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (4). En kapsamlı çalışma ise Tayvan kohortunda Chen'in çalışmasıdır. Bu çalışmada MMP ve TIMP serum düzeylerinin hastalık aktivitesini saptamada belirteç olarak klinik yararı araştırılmıştır. MMP'ler arasında yalnızca MMP-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. MMP-3 düzeyi ile BASDAI skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve bir yıllık izlemde korelasyonun devam ettiği gözlenmiştir. ROC (receiver operating characteristic) analizinde ise MMP-3'ün yüksek hastalık aktivitesini belirlemede ESR ve CRP'den daha üstün bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu üç belirtecin hastalık aktivitesini değerlendirmedeki yararı sırasıyla şu şekilde bulunmuştur: ESR duyarlılık = %61.5, özgüllük = %62.5, CRP duyarlılık = %61.5, özgüllük = %62.5, MMP-3 duyarlılık = %69.2, özgüllük = %68.8 (82).

Anti-TNF tedavinin serum MMP-3 düzeyine etkisine ilişkin ilk çalışma Maksymowych'in çalışmasıdır (83). Bu çalışmada infliksimab infüzyonu sonrası 11



hastada serum MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinde düşme istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BASDAI, ESR ve CRP'deki değişiklikler ve MMP-3 değişiklikleri arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Yang'ın Pekin kohortundaki çalışmasında 9 hastada infliximab infüzyonu sonrası serum MMP-3 düzeylerinde anlamlı düşme izlenmiştir. Çalışmada tedavi öncesi MMP-3, ESR, CRP düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon izlenirken, Maksymowych'in aksine BASDAI ve serum MMP-3 değişiklikleri istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Maksymowych, Etanercept çalışmasında 9 hastada tedavi sonrası serum MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmiştir. Daha fazla hasta sayısı (26 refrakter AS) içeren bir Kore çalışmasında ise etanercept tedavisi ile MMP-3 düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü ve değişikliğin ESR ve CRP değişikliği ile korele olduğu bildirilmiştir.

Tedavinin sinovyal dokudaki MMP-3 düzeylerine ilişkin pek az çalışma vardır. Belçika' da yapılan bir çalışmada infliximab ile lining ve sublining MMP-3 düzeyinde azalma olduğu görülmüştür (82).

Ankilozan Spondilit' lilerde hastalık progresyonu çok değişken olduğu için hastalık progresyonun tahmin edecek belirteçlere çok ihtiyaç vardır. Bu konuda ilk çalışma Maksymowych grubunun prospektif çalışmasıdır. Bu çalışmada yapısal hasar modifiye Stoke Ankilzoan Spndilit Spinal skoru ile 2 yıl boyunca izlenmiştir. ECM'nin sentez ve degradasyonunu değerlendiren belirteçler kartilaj oligometrik matriks protein (COMP), human kartilaj gp-39 (YKL-40), Tip 2 kolajen degradasyon neoepitopları (C2C ve C1-C2), Tip 2 kolejen C propeptid, aggregan 846 epitop, osteoprotogerin ve MMP-3 incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları aday belirteçler arasında yalnızca MMP-3'ün radyolojik progresyonun bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermiştir. ROC analizi sonucunda eşik değer (cut-off değeri) 68 ng/ml olarak kabul edildiğinde özgüllük %70 ve duyarlılık %70 olarak saptanmıştır. Bu bilgiler özellikle hastalık modifiye edici ajan tedavisine aday hastaların seçiminde yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (83).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma haziran 2011- temmuz 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları-Romatoloji ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya hasta grubu olarak (n=80); 20 AS'lı, 20 İBH'lı, 20 İBH ve SpA'li ve kontrol grubu (n=20) olarak 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
- 2- Anormal karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine sahip hastalar,
- 3- Malignitesi olan hastalar,
- 4- İlave morbid hastalığı olan hastalar,
- 5- Gebelik,
- 6- Onam formunu imzalamayan hastalar.

Hastalara ait özellikler Tablo 12. de verilmiştir.

**Tablo 12.** Çalışmaya Alınan Hastaların özellikleri

Hasta Grupları	Hasta Sayısı (n)	E/K (n)	ÜK / CH (n)	Yaş Ortalaması Ortalama (min-max) (yıl)	Hastalık Süresi Ortalama (min-max) (yıl)
İBH	20	10/10	10/10	37,0 (21-62)	2,5 (1-25)
AS	20	14/6	0/0	37,0 (29-56)	7 (2-20)
İBH+AS	20	11/9	10/10	40,5 (19-59)	1,5 (1-13)
Kontrol	20	10/10	0/0	38,5 (24-63)	-

Çalışmaya alınan her 4 grup arasında yaş, cinsiyet bakımından fark saptanmadı.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan olgulardaki yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, hastalık lokalizasyonu, varsa komplikasyonlar, hastalığın aktivitesi ve daha önceki aktivite tarihleri, halen kullanılmakta olan ve daha önce kullanılmış olan tedaviler ve tarihleri; hasta ile görüşme, dosyasının incelenmesi ve hastayı izleyen gastroenteroloji hekiminden bilgi alınması sonrasında kayıt edildi. Hastalık lokalizasyonu ve şiddeti, dosyalarda yer alan son endoskopi sonuçlarına göre işlendi. ÜK'li hastalardaki Truevole Witts aktivite kriterlerine göre ve CH' da ise CDAI skorlama sistemi ile değerlendirilen hastalık aktiviteleri kaydedildi.

Tüm İBH'lı hastalarda, SpA tanısı için gerekli öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirme işlemi, İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi değerlendirme öncesi, bu amaçla Romatoloji uzmanı tarafından eğitildi. Hastalar ilk değerlendirme sırasında, Romatoloji yan dal uzmanlık öğrencisine danışıldı; gerekli olanlarda radyolojik incelemeler istendi. İBH+SpA'lı hastaların tümünde aksiyal tipte tutulum (sakroiliit) vardı. Bunların ikisinde (%10) saf aksiyel ve onsekizinde (%90) hem aksiyal hem periferik tutulumu vardı.

Ankilozan Spondilit ve İBH+AS gruplarının tedaviden bağımsız olarak MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR ve CRP ile ilişkilerini araştırmak üzere BASDAI skorları hesaplandı. 20 hastanın BASDAI skoru 4 ün altındaydı ve bu hastalar hafif hastalık olarak değerlendirildi. 20 hastanın ise 4'e eşit ve 4'ün üstündeydi. Bu gruptaki hastalar ise orta ve ağır hastalar olarak değerlendirildi.

Spondilartropati tanısı için ESSG kriterleri; AS tanısı için "Modifiye New York" kriterleri kullanıldı.

Ankilozan spondilit grubundaki hastaların tümünde HLA-B27 pozitif olarak saptandı. Bu gruptaki tüm hastalar anti-TNF tedavisi kullanmaktaydı (10 hasta infliximab, 8 hasta adalimumab, 2 hasta etanercept kullanmaktaydı). İBH+AS grubunda ise 8 hastanın HLA-B27 si pozitif. Bu grubun da hepsi anti-TNF (12 hasta infliximab, 8 hasta adalimumab) kullanmaktaydı.

İBH+AS grubundaki hastaların 10 tanesi crohn hastasıydı. Bunların CDAI skorlama sistemine göre 8 tanesi orta-şiddetli hastalık ve 2 tanesi hafif-orta hastalık

şiddetine sahiptiler. Yine bu gruptaki 10 hasta ülseratif kolit hastasıydı. Bunların Truelove- Witts aktivite skoruna göre değerlendirilen hastalık aktivitelerinde 5 hasta şiddetli, 4 hasta orta, 1 hasta hafif hastalık olarak tesbit edildi. İBH grubunda ise toplam 10 crohn hastasının 7 tanesi orta-şiddetli ve 3 tanesi hafif-orta hastalık ve 10 ülseratif kolit hastasının 8 tanesi şiddetli ve 2 tanesi orta hastalık olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan toplam 40 İBH hastasının (İBH ve İBH+AS grubundakiler) serum örnekleme sırasında kullandıkları ilaç tipleri tablo 13'te gösterilmiştir. 32 hasta 5-aminosalisilat preparatı, 7 hasta prednizon/metilprednizon, 1 hasta siklosporin, 5 hasta azotiopürin, 5 hasta da antibiyotik kullanıyordu.

**Tablo 13.** Ülseratif kolit hastalarında serum örnekleme sırasında kullanılan ilaç tipleri

Hastalık	İlaç tipi	Yüzde
İBH (ülseratif kolit Crohn hastalığı) (n=40)	5-aminosalisilat preparatı	82,1
	Prednizon/metilprednizon	20,5
	Azotiopürin	12,8
	Siklosporin	2,6
	Metronidazol/siprofloksasin/ampisilin	12,8
	İlaç yok	7,7

Çalışmaya alınan bütün hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alınarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı. Hastaların tanılarını anamnez, fizik muayene, biyokimyasal, immünolojik, serolojik ve radyolojik tetkikler ile konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna MMP-3, MMP-9, TIMP-1, tam kan, tam idrar, ESR, CRP, böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyonları ve spondiloartropati grubunda olanlara dosya bilgilerinde eksikse HLA-B27 bakıldı.

### 3.1. ANALİZ YÖNTEMİ

#### Örneklerin Hazırlanması:

Her hastadan antekübital venden enjektörle 8 ml kan alınarak heparinsiz tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede (yarım saat içerisinde) 15 dakika süreyle 3000 devir/dk da santrifüj edilip üstte kalan plazma ayrıldı. Ayrılan plazma 1,5 ml. lik ependorf tüpüne konup MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 analizleri için -80 °C’de dondurularak saklandı.

#### MMP-3, MMP-9 analizi:

Deneyde Biovendor marka Human MMP-3 ve eBioscience marka Human MMP-9 marka ELİSA kiti kullanıldı. Deney kitin içindeki kullanım talimatına uygun olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı’nda çalışıldı. Mikro plaklar EL 312 Microplate marka ELİSA reader’da 450 nm’de spektrofotometrik olarak okundu. Okunan OD (Optik Density) değerleri firmadan sağlanan semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml’e çevrildi.

Kullanılan ELİSA kitleri insan MMP-3 ve MMP-9’un pro ve aktif formlarını kantitatif olarak serumda, plazmada, hücre kültürlerinde ve idrarda ölçebilmektedir. MMP-3 ve MMP-9 için ELİSA protokolü: Her iki MMP için MMP-3 ve MMP-9 standartlarının hazırlanmasından sonraki basamaklar aynı olduğundan birlikte verilmiştir:

a. Örnek ve standartlar (18-25°C oda sıcaklığında) hazırlandı.

MMP-3 standardı hazırlanması: Standart maddesi (recombinant human MMP-3) Assay Diluent Buffer içine karıştırıldı. 200 ng/ml’lik standart hazırlandı. 250 µl MMP-3 standardı bir tüp içine alındı. 250 µl’lik diluent baz solüsyonundan 100 nanogram/ml’lik stok standart solüsyon hazırlandı. 400 µl dilue baz solüsyonu her tüpe pipetle eklendi. Stok standart solüsyonu kullanılarak dilue seri elde edildi. Her tüp transfer öncesi hafifçe sallandı. Sıfır standardına ulaşıldı. MMP-9 standardının hazırlanması için standart maddesi (recombinant human MMP-9) hafifçe karıştırıldı. 400 µl Assay Diluent Buffer içine eklendi, 50 ng/ml’lik standart hazırlandı. 80 µl MMP-9 standardı bir tüp içine alınarak 586,7 µl diluent baz 6000 pikogram/ml’lik stok standart solüsyonu hazırlandı. Her tüp içine 400 µl diluent baz

solüsyonu eklendi. Stok standart solüsyon kullanılarak dilue baz serisi hazırlandı. Her tüp transfer öncesi nazikçe sallanarak sıfır standarda ulaşıldı.

- b. Anti-human MMP-3 ve anti-human MMP-9 kaplı MMP-3 ve MMP-9 microplate kuyucukları içine 100'er µl plazma konularak her kuyucuğa 100 µl standart eklendi ve oda sıcaklığında 2,5 saat inkübe edildi.
- c. Kap yıkayıcı ile microplate kuyucukları içindeki solüsyon aspire edilerek sonrasında 4 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 ml yıkama solüsyonu kullanıldı.
- d. Kuyucuklar içine 100 µl biotin antikor eklenerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi.
- e. Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edilerek sonrasında 4 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 µl yıkama solüsyonu kullanıldı.
- f. Kuyucuklar içine 100 µl streptavidin solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi.
- g. Kap yıkayıcı ile kuyucuklardaki solüsyon aspire edilerek sonrasında 5 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Her biri için 200 µl yıkama solüsyonu kullanıldı.
- h. Kuyucuklara 100 µl TMB (tetramethylbenzidine) eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- ı. Son basamak olarak microplate kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu (sulfuric acid) eklenerek hemen 450 nm'de ELİSA reader'da spektrofotometrik olarak okundu.
- i. Okunan OD değerleri semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml'e çevrildi.

Testin duyarlılığı:

MMP-3 ELİSA analizinin minimum saptanabilir dozu 0,3 ng/ml'den daha az, MMP-9 ELİSA için minimum saptanabilir doz 10 pg/ml'den daha azdır.

#### **TIMP-1 ölçümü:**

TIMP-1 ölçümünde eBioscience Human tissue inhibitör of metalloproteinase - 1 (TIMP-1) marka ELİSA kiti kullanıldı.

Burada diğer iki testten farklı olarak tek antikor kullanıldı. Diğer işlem basamakları aynıydı.

### 3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Derlenen verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uymadıkları saptandığı için nonparametrik yöntemlerin kullanılması kararlaştırıldı. MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR, CRP, yaş ve hastalık süresi veriler için gruplar arasındaki farkın önemi Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Saptanan farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tesbit etmek için parametrik olmayan post-hoc ikili gruplar testleri ile araştırıldı. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. AS' li hastaların klinik aktivasyonları BASDAI skoru ile değerlendirildi. BASDAI skorlarının MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESH, CRP ile olan ilişkileri Sperman's Rank korelasyon testi ile değerlendirildi. BASDAI skoruna göre AS' lilerde hafif hastalık ile orta ve ağır hastalık arasında bu parametreler ile olan ilişkileri ise Mann-Whitney- U testi kullanılarak değerlendirildi. Bütün istatistiksel işlemler bilgisayar ortamında hazır istatistik paket programı (SPSS 15, SPSS Inc. USA) kullanılarak yapıldı. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi (alfa) 0,05 olarak kabul edildi. Çalışmanın sonuçlarının özetlenmesi amacı ile kategorik değişkenler için %ve frekanslar, sürekli ölçüm değerleri için ise ortanca (minumum.-maksimum) tanımlayıcı olarak kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Hasta gruplarının karşılaştırılması sonucunda MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 değerlerinin gruplar arası farklılık gösterdiği saptandı. Gözlenen farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için grupların ikili karşılaştırmaları yapıldı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların Laboratuvar Verileri

	<b>MMP-3</b>	<b>MMP-9</b>	<b>TIMP-1</b>	<b>ESH</b>	<b>CRP</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Ortalama</b>
	<b>pg/dl</b>	<b>ng/dl</b>	<b>ng/dl</b>	<b>mm/saat</b>	<b>mg/L</b>
<b>İBH</b>	<b>3351,50</b>	<b>861,00</b>	<b>806,50</b>	<b>24,50</b>	<b>11,50</b>
<b>AS</b>	<b>913,00</b>	<b>937,50</b>	<b>661,50</b>	<b>11,50</b>	<b>1,00</b>
<b>İBH+AS</b>	<b>2048,50</b>	<b>333,00</b>	<b>531,50</b>	<b>30,50</b>	<b>13,50</b>
<b>Kontrol</b>	<b>1588,50</b>	<b>1035,50</b>	<b>811,50</b>	<b>8,00</b>	<b>2,00</b>
<b>p °</b>	<b>0,045</b>	<b>0,048</b>	<b>0,006</b>	<b>0,029</b>	<b>0,004</b>

° Kruskal - Wallis Testi. Median (range) değerleri göstermektedir.

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, İBH+AS: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit, MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1:doku metalloproteinaz inhibitörü-1, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı.

Grupların kendi aralarında karşılaştırmaları aşağıda verilmiştir. (Tablo 15-16-17-18)

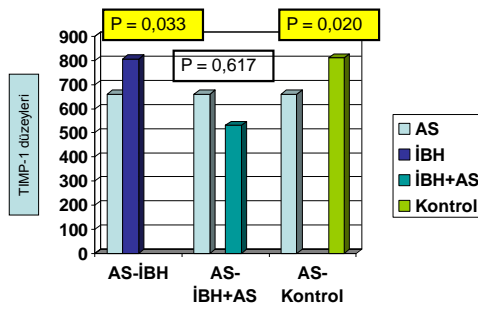
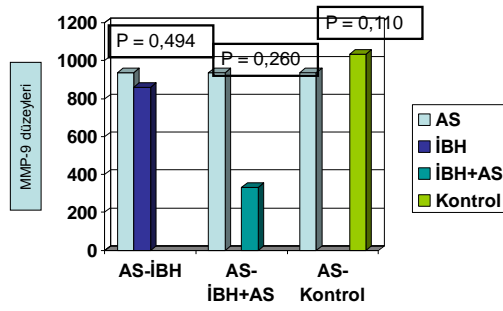
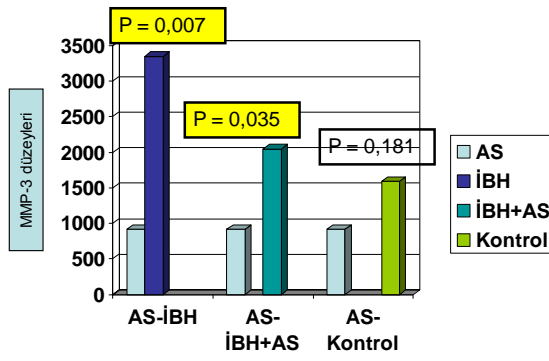
**Tablo 15.** AS nin diğer gruplar ile karşılaştırılması

	<b>AS ve İBH</b>		<b>AS ve İBH+AS</b>		<b>AS ve Kontrol</b>	
	<b>median p °</b>		<b>median p °</b>		<b>median p °</b>	
<b>MMP-3</b>	913 - 3351	0,007	913 – 2048	0,035	913 - 1588	0,181
<b>MMP-9</b>	937 – 861	0,494	937 – 333	0,260	937 - 1035	0,110
<b>TIMP-1</b>	661 – 806	0,033	661 – 531	0,617	661 - 811	0,020

° Kruskal - Wallis Testi

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, İBH+AS: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit, MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1:doku metalloproteinaz inhibitörü-1



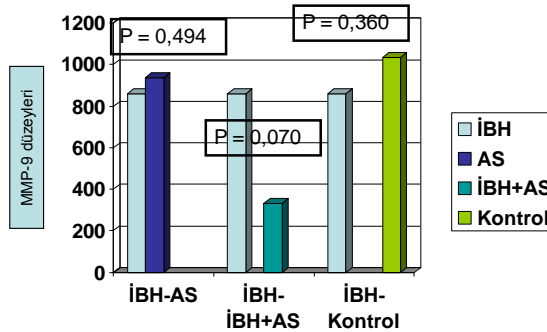
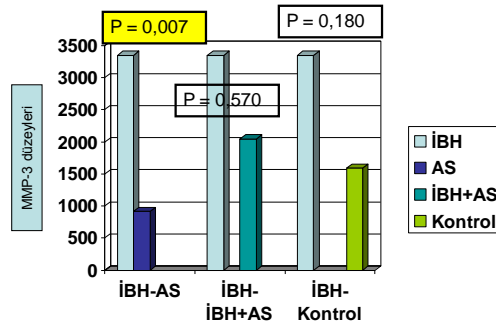


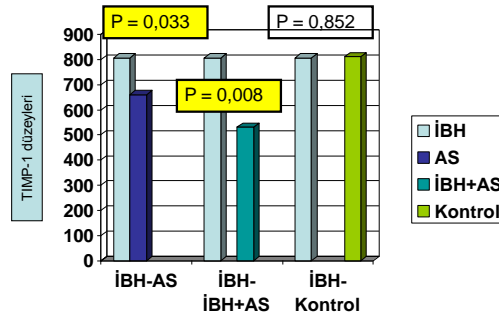
**Tablo 16.** İBH'nin diğer gruplar ile karşılaştırılması

	İBH ve AS		İBH ve İBH+AS		İBH ve Kontrol	
	median	p °	median	p °	median	p °
MMP-3	3351 – 913	0,007	3351 – 2048	0,570	3351 - 1588	0,180
MMP-9	861 – 937	0,494	861 – 333	0,070	861 - 1035	0,360
TIMP-1	806 – 661	0,033	806 – 531	0,008	806 - 811	0,852

° Kruskal - Wallis Testi

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, İBH+AS: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit, MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1: doku metalloproteinaz inhibitörü-1



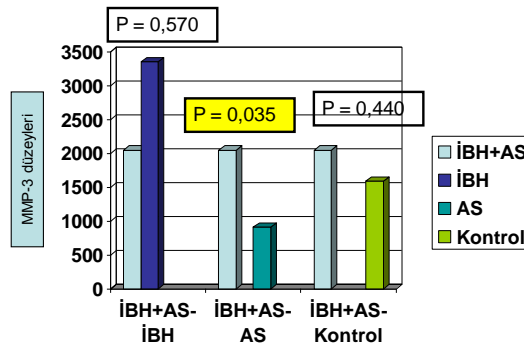


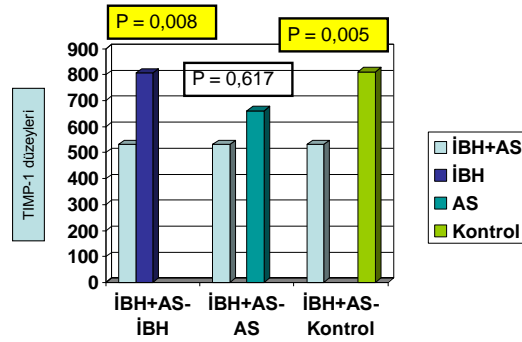
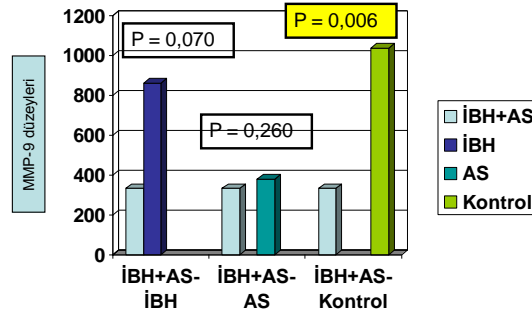
**Tablo 17.** İBH+AS nin diğer gruplar ile karşılaştırılması

	İBH+AS ve İBH		İBH+AS ve AS		İBH+AS ve Kontrol	
	Median	p °	median	p °	median	p °
MMP-3	2048 – 3351	0,570	2048 - 913	0,035	2048 – 1588	0,440
MMP-9	333 – 861	0,070	333 - 380	0,260	333 – 1035	0,006
TIMP-1	531 – 806	0,008	531 - 661	0,617	531 – 811	0,005

° Kruskal - Wallis Testi

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, İBH+AS: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit, MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1: doku metalloproteinaz inhibitörü-1



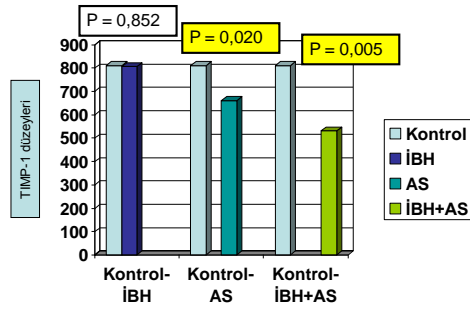
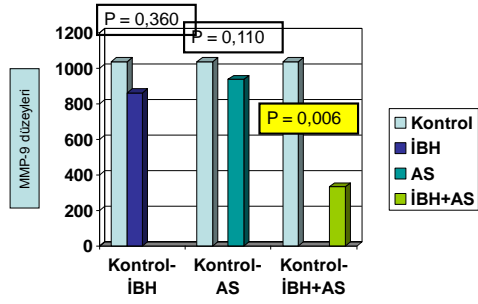
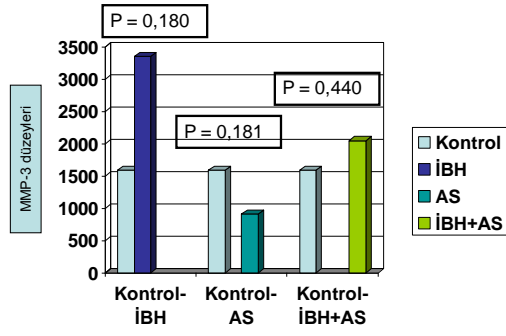


**Tablo 18.** Kontrol grubunun diğer gruplar ile karşılaştırılması

	Kontrol ve İBH		Kontrol ve AS		Kontrol ve İBH+AS	
	Median	p °	median	p °	median	p °
MMP-3	1588 - 3351	0,180	1588 - 913	0,181	1588 - 2048	0,440
MMP-9	1035 - 861	0,360	1035 - 937	0,110	1035 - 333	0,006
TIMP-1	811 - 806	0,852	811 - 661	0,020	811 - 531	0,005

° Kruskal - Wallis Testi

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, İBH+AS: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı + Ankilozan Spondilit, MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1: doku metalloproteinaz inhibitörü-1



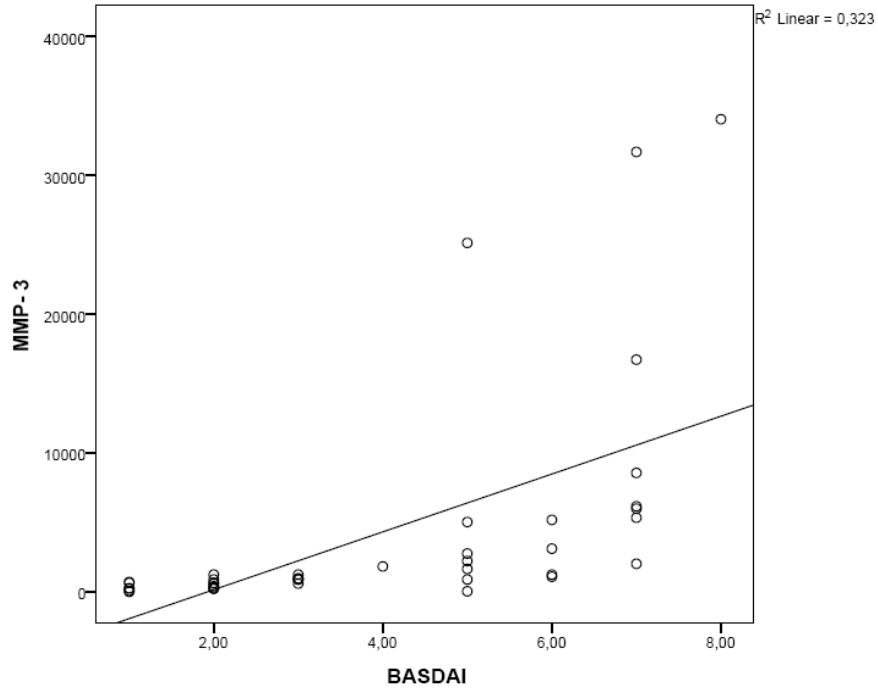
Ankilozan Spondiliti olan hastaların klinik aktivasyon düzeyleri belirlenmesi amacı ile BASDAI skorları belirlendi. Bu skorlar ile MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR ve CRP arasındaki ilişki değerlendirildi. Sonuçlar aşağıda verildi.

**Tablo 19.** AS ve İBH+AS hasta gruplarında biyomarkerlar ile BASDAI skorları arasındaki ilişki

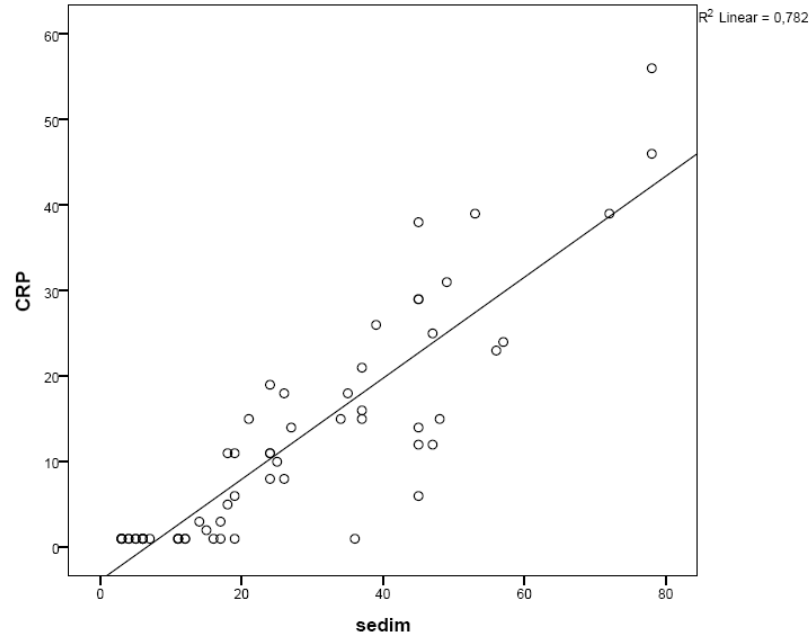
	MMP-3	MMP-9	TIMP-1	ESR	CRP	BASDAI
<b>MMP-3</b>		0,086	0,124	0,081	0,080	<b>0,841</b> (p< 0,05)
<b>MMP-9</b>			0,196	0,051	0,044	0,105
<b>TIMP-1</b>				0,028	0,083	0,056
<b>ESR</b>					0,889	<b>0,231</b> (p< 0,05)
<b>CRP</b>						<b>0,100</b> (p< 0,05)

Non- parametrik Sperman 's rank korelasyon testi: r (p value)

MMP-3: matriks metalloproteinaz-3, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, TIMP-1:doku netalloproteinaz inhibitörü-1, ESR. Eritrosit sedimantasyon Hızı, CRP: C-Reaktif protein



**Şekil 4.** MMP-3 BASDAI ilişkisi



**Şekil 5.** ESR ve CRP nin BASDAI skoruna göre dağılımı

Ankilozan Spondiliti olan hastalar BASDAI skorlarına göre 2 gruba ayrıldı. BASDAI skoru  $< 4$  olanlar hafif hastalık  $\geq 4$  olanlar ise orta-ağır hastalar olarak değerlendirildi. Bu klinik aktivite skorları ile MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR ve CRP arasındaki ilişki Tablo-20’de verildi.

**Tablo 20.** Ankilozan Spondilitli hastalarda klinik aktivasyonlarına göre biyomarkerlar

	BASDAI $< 4$ (n=20)	BASDAI $\geq 4$ (n=20)	p®
MMP-3	648	4091	<b>p <math>&lt; 0,05</math></b>
MMP-9	535	594	p $> 0,05$
TIMP-1	616	661	p $> 0,05$
ESR	18	29	p $> 0,05$
CRP	5,5	7	p $> 0,05$

p ® Mann-Whitney U-Test. Değerler median (range) göstermektedir.

Bu karşılaştırmalar sonucunda MMP-3 düzeyi en yüksek olarak İBH grubunda tesbit edildi. ( $3351 \pm 5956$ ,  $p = 0,045$ ) İBH'lı ve İBH+AS'lı hastaların MMP-3 değerlerinin AS'li hastalardan istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (Sırasıyla,  $p = 0,007$  ve  $p = 0,035$ ) İBH ' lı hastaların MMP-3 değerlerinin İBH+AS ve kontrol grubundan da yüksek olduğu ama bu farkın anlamlı olmadığı görüldü (Sırasıyla,  $p = 0,570$  ve  $p = 0,180$ ).

MMP-9 değerleri ise en yüksek olarak kontrol grubunda saptandı. ( $1035 \pm 261$ ,  $p = 0,48$ ) AS bulunan hastaların MMP-9 değerleri hem İBH'lı hem de İBH+AS'lı gruptan daha yüksek bulundu ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla,  $p = 0,494$ ,  $p = 0,260$ ) Kontrol grubunda MMP-9 değerlerinin en yüksek saptanması nedeni olarak AS ve İBH+AS grubundaki hastaların anti-TNF tedavi almaları ve anti-TNF tedavinin MMP düzeylerinde düşmeye yol açması olarak yorumlandı.

Ankilozan Spondilit ve İBH+AS gruplarının tedaviden bağımsız olarak MMP-3, MMP-9, TIMP-1,ESR ve CRP ile ilişkilerini araştırmak üzere BASDAI skorları hesaplandı. BASDAI ile en fazla MMP-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r = 0,841$ ;  $p < 0,05$ ). Daha sonra BASDAI ile, sırası ile ESR ve CRP anlamlı ilişki tespit edildi ( $r = 0,231$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,100$   $p < 0,05$ ). MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ile BASDI aktivasyonu arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastaların BASDAI skorlarına göre hafif ve orta-ağır hastalık olarak ayrıldıktan sonra yapılan değerlendirmede de yine en yüksek ilişki MMP-3 ile bulundu ( $p < 0,05$ ). Bakılan diğer değerler ile aktif hastalık arasında ilişki saptanmadı (Tablo-20).

TIMP-1 değerleri için ise en yüksek değerler İBH grubunda tesbit edildi ( $p < 0,006$ ). İBH'lı grubun TIMP-1 düzeyleri hem AS hem de İBH+AS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla,  $p = 0,033$  ve  $p = 0,008$ ).

Hastalık süresi ile serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri arasında yapılan non-parametrik korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,071$  ve  $p = 0,257$  ve  $p = 0,295$ ).



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Matriks metalloproteinaz ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ECM yıkımıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçlere katıldıkları saptanmıştır. Bu enzimler ECM'in turnover, doku remodelingi, anjiogenez, morfogenez ve gelişimde oldukça esansiyel bir konuma sahiptir. MMP'ler; embriyonik gelişim, ovulasyon, kemik remodelingi ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Aynı zamanda bu enzimlerin hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve apoptoziste rol oynadığı bilinmektedir (73,74).

Matriks metalloproteinazların aktivitelerinde meydana gelen kontrolsüz artışların ECM yıkımı yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Matriks metalloproteinazların aktivitesinin artışı kardiyak hastalık, ateroskleroz, periodontal hastalık, tümör hücre metastazı ve artritler gibi birçok hastalığın patogeneğinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (73).

Vandooren ve arkadaşlarının SpA'lı hastaların sinovyal doku örneklerindeki immünohistokimyasal çalışmasında hem sinovyal (lining) hem de subsinovyal (sublining) tabakada MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-9 perivasküler ve intravasküler alanlarda hakim iken MMP-3'ün sublining tabakada hakim olduğu izlenmiştir. MMP ekspresyonu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorfonükleer hücre ve vaskülarite düzeyi istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ve dolayısı ile MMP ekspresyonunun inflamatuvar süreçle güçlü ilişkisi tanımlanmıştır (4).

Serum MMP-3 ile ilgili başlıca Pekin, Belçika ve Tayvan kohort sonuçları mevcuttur. Pekin kohortunda serum MMP-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı değildir fakat BASDAI ile korele bulunmuştur. Belçika kohortunda BASDAI ölçülmemiştir ancak hastalar aksiyel ve periferik tutulum olarak ikiye ayrıldığında periferik tutulumlu grupta serum MMP-3 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (53).

En kapsamlı çalışma ise Tayvan kohortunda Chen'in çalışmasıdır (85). Bu çalışmada Matriks metalloproteinaz ve TIMP serum düzeylerinin hastalık aktivitesini

saptamada belirteç olarak klinik yararı araştırılmıştır. MMP'ler arasında yalnızca MMP-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. MMP-3 düzeyi ile BASDAI skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve bir yıllık izlemde korelasyonun devam ettiği gözlenmiştir. ROC (receiver operating characteristic) analizinde ise MMP-3'ün yüksek hastalık aktivitesini belirlemede ESH ve CRP'den daha üstün bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu üç belirtecin hastalık aktivitesini değerlendirmedeki yararı sırasıyla şu şekilde bulunmuştur: ESH duyarlılık = %61.5, özgüllük = %62.5, CRP duyarlılık = %61.5, özgüllük = %62.5, MMP-3 duyarlılık = %69.2, özgüllük = %68.8 (85). Bizim çalışmamızda da AS' li hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek üzere MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR ve CRP değerlendirildiğinde; hastalık aktivitesini göstermede en güçlü belirteç MMP-3 olduğu görüldü. ESR ve CRP'nin ise MMP-3'e göre daha az oranda ilişkili olduğu saptandı. Bunlar Chen' in çalışması ile uyumluydu (85). Ancak MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri, BASDAI ile korele bulunmadı. Bu da Chen' in çalışması ile uyumluydu. Bizim çalışmamızda bu üç belirtecin hastalık aktivitesini değerlendirmedeki yararları ROC analizleri sonucunda sırasıyla: ESH duyarlılık = %60.4, özgüllük = %64.5, CRP duyarlılık = %59.3, özgüllük = %61.5, MMP-3 duyarlılık = %70.8, özgüllük = %61.4 saptandı.

Ankilozan Spondilit tanı ve izleminde ESR ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen klinik pratikte hastalığın aktif dönemde olduğu sırada tüm hastalarda artmadığı , iki testin birbirine üstünlüğü tam olarak bilinmediği, NSAİİ tedavi sonucu olan değişimlere sensitivitelerinin düşük olması nedeni ile bu laboratuvar testleri izlem protokollerine girmemiştir.

Ankilozan Spondilit' de hastalık aktivitesinin ve fonksiyonlarının değerlendirmesinde yaygın olarak BASDAI skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorların değişimi tedaviye cevabı izlemede ve düşük BASDAI skorları, biyolojik tedaviye cevabı izlemede kullanılmaktadır. Ama bu skorlama sisteminin tamamen hastanın verdiği bilgilere dayanılarak oluşturulması, sonuçların hastanın duyu durumu ile ilişkili olarak günlük bile değişebilmektedir. Buda izlemede daha objektif testlere ihtiyacın olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda MMP -3 düzeyi ile BASDAI skorları arasında pozitif korelasyon saptandı.

Yüksek BASDAI skoruna sahip hastalarda MMP-3 düzeyinin de anlamlı şekilde yüksek olması ; ilerde MMP-3' ün AS' de, hastalık progresyonu ve kliniğin çok değişken olması nedeni ile hastalığın progresyonunu tahmin edecek objektif bir belirteç olarak kullanılabileceği olarak yorumlandı.

Çalışmamızın sonucuna göre MMP-3' ün günümüzde hastalık aktivitesini takip ettiğimiz iki parametre (CRP, BASDAI) ile ilişkili olması bu proteinazın AS hastalarının klinik takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu proteinaz ile hastalık takibinin kısıtlayıcı yönü bu ölçümün ESR ve CRP ölçümüne oranla daha pahalı olmasıdır.

Çalışmamızda MMP-3 düzeyi, en yüksek olarak İBH grubunda tesbit edildi ( $3351 \pm 5956$ ,  $p = 0,045$ ). Daha sonra ise İBH+AS grubunda yüksekti. İBH ve İBH+AS gruplarının MMP-3 düzeyi AS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,007$  ve  $p = 0,035$ ). Ama kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,180$ ) İnflamatuar Bağırsak Hastalığı daki bu yüksek MMP-3 düzeyinin, klinik olarak hastalığı aktif olanlarda MMP'lerin düzeyini artıran TNF-alfa'nın yüksek olmasına bağlanabilir. Yine AS grubundaki düşüklük hastaların büyük çoğunluğunun anti-TNF tedavi almasına bağlanabilir. Ayrıca Keyszer ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi MMP'lerin (özellikle MMP-1) düzeyinin SpA'lı hastalarda düşük olmasının periferik eklem tutulumlu SpA'da kıkırdak hasarının oluşmamasının bir nedeni olabilir (86).

Çalışmamızda MMP-9 düzeyi ise en yüksek kontrol grubunda saptandı ( $1035 \pm 261$ ,  $p = 0,048$ ). AS grubunun hem İBH hemde İBH+AS grubundan yüksek olduğu ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Sırasıyla,  $p = 0,494$  ve  $p = 0,260$ ) Bu sonuçta hem İBH hem de AS grubunda anti-TNF ilaç tedavi alan hastaların fazla olmasına bağlandı.

Eklemdeki metalloproteinazların başlıca inhibitörlerinden biri metalloproteinaz inhibitör ailesinin üyesi TIMP-1,dir. Sinovyal dokunun donmuş kesitlerinin in situ hibridizasyon çalışmalarında RA'lı hastaların sinovyal hücre dizilimlerinde büyük miktarlarda TIMP-1 mRNA'sı bulunduğu gösterilmiştir (53).

Keyszer ve arkadaşlarının çalışmasında, 61 RA'lı, 20 OA'lı, 26 SLE' li, 28 PsA' lı, 24 Ankilozan Spondilitli, 10 MCTD' li ve 6 PSS'li hastanın ve 30 sağlıklı kontrolün serumlarında ELİSA yöntemiyle TIMP-1 düzeyleri açısından gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma RA ve OA grubundaki hastaların yanı sıra Ankilozan Spondilit ve SLE gibi erozyon yapmayan artrit neden olan hastalıklarda da TIMP-1 düzeyinin benzer olduğunu gösteren bir çalışmadır (86).

Bizim çalışmamızda ise, İBH grubunda yine AS'ye göre TIMP-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ( $p = 0,033$ ). İBH grubunun TIMP-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde İBH+AS grubundan yüksekti ( $p = 0,008$ ). Kontrol grubunun TIMP-1 düzeyi İBH+AS grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p = 0,005$ ). AS grubunun TIMP-1 düzeyi İBH+AS den yüksek saptandı ama bu fark anlamlı değildi ( $p = 0,617$ ).

Ankilozan spondilitli hastalarda, hastalık progresyonu çok değişken olduğu için progresyonu tahmin edecek belirteçlere çok ihtiyaç vardır. Bu konuda ilk çalışma Maksymowych grubunun prospektif çalışmasıdır. Bu çalışmada yapısal hasar, ‘Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru’ ile 2 yıl boyunca izlenmiştir. ECM'nin sentez ve degradasyonunu değerlendiren belirteçler kartilaj oligometrik matriks protein (COMP), human kartilaj gp-39 (YKL-40), Tip 2 kollegen degradasyon neoepitopları (C2C ve C1-C2), Tip 2 kollegen C propeptid, agrekan 846 epitop, osteoprotegerin ve MMP-3 incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları aday belirteçler arasında, yalnızca MMP-3'ün radyolojik progresyonun bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermiştir. ROC analizi sonucunda eşik değer (cut-off değeri) 68 ng/ml olarak kabul edildiğinde, özgüllük %70 ve duyarlılık %70 olarak saptanmıştır. Bu bilgiler özellikle hastalık modifiye edici ajan tedavisine aday hastaların seçiminde yardımcı olacaktır (83).

Altmış hasta ve yirmi sağlıklı bireyi kapsayan çalışmamızda, hasta sayısının literatürdeki benzer çalışmalar dikkate alındığında yeterli olduğu kabul edilebilir. MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1'in, hem İBH hemde SpA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, hastalığının patogeneze katkısı olabileceği ve İBH'da ekstraintestinal bulguların ortaya çıkmasında katkıları olabileceği öngörülmektedir. Ancak bu mediatörlerin serum düzeylerinin İBH klinik ve laboratuvar bulguları ile ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Bu konuyla ilgili daha fazla sayıda hastayla, aktif dönemde hastaların dahil edildiği ileri çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda ve daha önce yapılan çalışmalarda serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri incelenmiştir. Serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri hastaların anti-TNF tedavi alıp-almadığına göre değişiyor olabilir. Çalışmalar arasındaki farkı açıklamak için bu mediatörlerin, tedavi alan ve almayan hastaların etiyopatogenezindeki rolü sorgulanmalıdır. Bu konuyla ilgili hastaların aldıkları anti-TNF tedavilerle serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerini karşılaştıran ileri çalışmalar yapılabilir.

## ÖZET

### İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALARINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 VE METALLOPROTEİNAZ-1 DOKU İNHİBİTÖRÜNÜN SPONDİLOARTROPATİ GELİŞİMİNDE ROLÜ

**Giriş:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı) bağırsak dışı bulguların sık görüldüğü bilinmektedir. Bunlar arasında en sık ortaya çıkanları eklem bulgularıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazların ve doku metalloproteinaz inhibitörlerinin, İBH'da direkt olarak hastalık aktivitesi ve ekstraintestinal bulguların ortaya çıkmasında; AS'de ise lokal hastalık seyrinde ve doku yeniden yapılanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, İBH'lı olgulardaki SpA ve AS gelişim riski hakkında fikir edinebilmek amacıyla anti matriks metalloproteinaz-3, anti matriks metalloproteinaz-9 ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 antikorlarının rollerinin araştırılması planlanmıştır. Ayrıca İBH+AS ve AS'li hastalarda serum MMP-3, MMP-9, TIMP-1 seviyelerinin, hastalık aktivitelerini belirlemede ESR ve CRP'ye göre klinikte kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Haziran 2011- Temmuz 2012 tarihleri arasında AÜTF Romatoloji ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmada 20 AS'li, 20 İBH'lı, 20 İBH ve AS'li ve 20 sağlıklı gönüllünün serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri, iki basamaklı sandwich ELİSA yöntemi ile bakıldı. İBH'lı hastaların aktivite indeksleri ayrıca değerlendirildi. AS'li hastaların BASDAI skorları hesaplandı. BASDAI  $\geq$  4 olanlar yüksek hastalık aktiviteli olarak kabul edildi. AS'li 40 hastanın değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bu karşılaştırmalar sonucunda MMP-3 düzeyi en yüksek olarak İBH grubunda tesbit edildi ( $3351 \pm 5956$ ,  $p < 0,045$ ). İBH ve İBH+AS bulunan hastaların MMP-3 değerlerinin AS'li hastalardan istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,007$ ,  $p < 0,035$ ). İBH'lı hastaların MMP-3 değerlerinin İBH+AS ve kontrol grubundan da yüksek olduğu ama bu farkın anlamlı olmadığı görüldü ( $p < 0,570$ ,  $p < 0,180$ ).

MMP-9 değerleri ise en yüksek olarak kontrol grubunda saptandı. ( $1035 \pm 261$ ,  $p < 0,48$ ) AS bulunan hastaların MMP-9 değerleri hem İBH'lı hem de İBH+AS'lı gruptan daha yüksek bulundu ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p < 0,494$ ,  $p < 0,260$ ) Kontrol grubunda MMP-9 değerlerinin en yüksek saptanması nedeni olarak AS ve İBH+AS grubundaki hastaların anti-TNF tedavi almaları ve anti-TNF tedavinin MMP düzeylerinde düşmeye yol açması olarak yorumlandı.

TIMP-1 değerleri için ise en yüksek değerler İBH grubunda tesbit edildi ( $p < 0,006$ ). İBH'lı grubun TIMP-1 düzeyleri hem AS hem de İBH+AS gruplarına göre istatistiksel olarak daha anlamlıydı (Sırasıyla,  $p < 0,033$  ve  $p < 0,008$ ).

Ankilozan Spondilitli hastalarda yüksek hastalık aktivitesi ile BASDAI skoru arasında istatistiksel olarak en yüksek değer serum MMP-3 olarak saptandı ( $r = 0,841$ ,  $p < 0,05$ ).

Hastalık süresi ile serum MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri arasında yapılan non-parametrik korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p: 0,071$  ve  $0,257$  ve  $0,295$ ).

**Sonuç:** Ayrıca bu çalışmamızda serum MMP-3 seviyelerinin AS' de hastalık aktivitesini belirlemede ESR ve CRP' ye göre potansiyel olarak daha doğru bir biyomarkır olabileceğini göstermiş olduk. MMP-3 klinik kullanıma geçmesi için daha geniş serili çalışmalar yapılabilir.

## SUMMARY

### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-3, MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 IN THE DEVELOPMENT OF SPONDYLOARTHROPATHY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS

**Objective:** It is known that extraintestinal findings are frequently seen in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease). Joint manifestations are the most frequently occurring ones among them.

It is considered in recent studies that matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases may be effective directly in the emergence of disease activity and extraintestinal findings in IBD, and in the tissue reconstruction in the course of local disease in Ankylosing Spondylitis (AS).

In this study, the roles of anti-matrix metalloproteinase-3, anti-matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 antibodies in the development of spondyloarthropathy are planned to be investigated in order to obtain an idea about their posing the risk of developing SpA and AS in IBD cases. Also we planned in this study, serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) to statistical analyses to test their exact degrees of clinical usefulness as biomarkers for detecting high disease activity in Ankylosing Spondylitis, comparing them with erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-reactive protein (CRP).

**Methods:** This study was carried out on the outpatients applying to the rheumatology and gastroenterology polyclinic in Ankara University Faculty of Medicine between June 2011 and July 2012. In this study, serum MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 levels of 20 AS, 20 IBD, 20 with IBD and AS, and 20 healthy volunteers were compared with two-step sandwich ELISA method. Activity index of IBD patients were also analyzed. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) provided the gold standart for measuring disease activity. BASDAI scores were



calculated patients of AS. Patients with BASDAI  $\geq 4$  were regarded as having high disease activity. The results were compared with MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ESR and CRP.

**Results:** As a result of these comparisons, the highest level of MMP-3 was detected in the IBD group. ( $3351 \pm 5956$ ,  $p < 0,045$ ) MMP-3 levels of patients with IBD and patients with IBD + AS were found to be statistically and significantly higher than those of patients with AS. ( $p < 0,007$ ,  $p < 0,035$ ) It was found that MMP-3 values of IBD patients were higher than those of IBD+AS patients and the control group, but this difference was not statistically significant ( $p < 0,570$ ,  $p < 0,180$ ).

The highest MMP-9 levels were found in the control group. ( $1035 \pm 261$ ,  $p < 0,48$ ) It was found that MMP-9 values of AS patients were higher than those of both the IBD group and IBH+AS group, but this difference was not statistically significant. ( $p < 0,494$ ,  $p < 0,260$ ) It was interpreted that the reason for the determination of the highest MMP-9 values in the control group was that the patients in the AS and IBD + AS groups received anti-TNF treatment, and anti - TNF therapy led to a fall in MMP levels.

As for TIMP-1 values, the highest values were detected in the IBD group. ( $p < 0,006$ ) TIMP-1 values of the IBD group were statistically more significant as compared to those of both the AS and IBD+AS groups. ( $p < 0,033$ ,  $p < 0,008$ )

Within AS patients, MMP-3 levels were higher in patients with high disease activity compared with those low disease activity, and correlated significantly with BASDAI. ( $r = 0,841$ ,  $p < 0,05$ )

In the non-parametric correlation analysis conducted between disease duration and serum MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 levels, no statistically significant difference was found. ( $p: 0.071$  and  $0.257$  and  $0,295$ ).

**Conclusion:** In this study, we showed serum MMP-3 is a potentially more accurate marker of AS disease activity than ESR and CRP. To validate the usefulness of MMP-3, much largerscale multicentre studies will be needed.

## 6. KAYNAKÇA

1. Dougados, M., et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 1991, 34 (10):1218-27.
2. Chapman RW, Cottone M, Selby WS, et al: Serum autoantibodies in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis, *Gut* 1986;27:86-91.
3. Gabor Lakatos, Istvan Hritz, Maria Varga, et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. 2012; 30: 289-295.
4. Zu J, Yu DTY. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarropaties. *Current opinion in rheumatology*. 2006, 18 (4): 364-8.
5. Yang C, Gu J, Rih M et al. Serum Levels of Matrix Metalloproteinase 3 and Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Correlate With Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatism (Arthritis Care Research)* Vol. 51, No. 5, October 15, 691–699 (2004)
6. D. Rachmilewitz, Inflammatory Bowel Disease current facts and future trends, in *Concept or puzzle in Perspectives in Gastroenterology*, G.P.a.J. Scholmerich.F.ds, Editor. 1995, Urban Schwarzenberg: Munich. p. 97-9.
7. Bing XIA, Crusius JBA, Meuwissen SGM, Pena AS. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *WJG* 1998; 4: 446-458.
8. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52:171-181.
9. Dağlı Ü. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları derneğinin el kitabı; 2006. s. 3-10.

10. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.
11. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, Tezel AD, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterology* 1999;10:55-9.
12. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31: 141-8.
13. Tözün N ve turkish IBD study group. İBD in Turkey in Syllabus of the 7 th Turkish Japanese Gastroenterology day, 05 october 2000 Antalya Turkey
14. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterol* 1976; 70: 439-444.
15. Nazlıgül Y. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Özel Sayısı 2005,1 (34):1-3.
16. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Porro GB. İnflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: Pathogenesis and therapeutic implications? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:27-32.
17. Podolsky D. İnflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2002;347:417-29
18. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulserative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizigotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-6.
19. Yücesoy M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve patogenez. Türkiye Klinikleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Özel Sayısı 2005,1 (34):4-9.

20. Nemath MF, Fuss I, Kelsall BL, et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J exp Med* 1995;182:1281-90.
21. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology* 1994;107:586-91.
22. Sartor RB. Cytokins in intestinal inflammation: pathophysiologic and clinical consideration. *Gastroenterology* 1994;106: 533-9.
23. Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM, et al. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF  $\alpha$ -inducible intercellular adhesion molecule-1. *J immunol* 1994;152:5883-9.
24. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, et al. Recombinant interleukin -1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:65-71.
25. Aslan S, Kav T, Beşşik F, et al. Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab. *Hepatogastroenterol*,2003;50:952-6.
26. Sands BE, Anderson FH, Bernsteine CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004;350:876-85.
27. Anderson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
28. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, Jarnerot G, Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1988;29:352-7.
29. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:938-45.
30. Evans RC, ShimWong V, Morris AL, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid - resistant ulcerative colitis with heparin: a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11: 1037-40.

31. Bing XIA, Crusius JBA, Meuwissen SGM, Pena AS. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *WJG* 1998; 4: 446-458.
32. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002; 50: iii60-iii64
33. Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel disease. *Acta Physiologica Hungarica* 2000; 87: 355-372.
34. Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 77-92.
35. Dohi T, Fujihashi K. Type 1 and 2 T helper cell-mediated colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 651-657.
36. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concept in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 895-904.
37. Bentley D, Lifschitz C, Lawson M. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. *Pediatric Gastroenterology and Clinical Nutrition*. London, UK: ReMedica; 2001.
38. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adult. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635-643.
39. Geboes K, Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 324-331.
40. Truelove, S.C. and L.J. Witts, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 1955 (4947): p. 1041-8.
41. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Dis* 2006;12 (supp 1):S3-9.

42. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/ diagnosis/ management 6th ed. Vol 2 1998; 1735-1761
43. Sue Cullen et al: Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2001; 15:577-589
44. Sartor RB, Cromartie WJ, Povreli DW, Schwab JH: Granulomatous enterocolitis induced in rats by purified bacterial cell wall fragments. *Gastroenterology* 1985; 89:587-595
45. Lichtman SN, Koku J, Clark RL, et al: Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology* 1990;13:766-772
46. Toyoda H, Wang S-J, Yang H-Y, et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104:741-748
47. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983;24:38-41
48. Roussomoustakaki J, Satsangi J, Welsh K, et al: Genetic markers may predict disease behaviour in patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1845-1853
49. Seibold F, Weber P, Klein R, et al: Clinical significance of antibodies against neutrophils in patient with inflammatory bowel disease primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:657-662
50. Türkçapar T., Törüner M., Soykan İ. et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* (2006) 26: 663-668
51. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711-716

52. Weiss A, M.L., Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, in *Inflammatory Bowel Disease*. 1999, Churchill Livingstone. p. 623-9.
53. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984. 27 (4): p. 361-8.
54. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990. 57 (2): p. 85-9.
55. Braun, J., et al., Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*, 1998. 41 (1): p. 58-67.
56. Boyer, G.S., et al., Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol*, 1994. 21 (12): p. 2292-7.
57. Hukuda, S., et al., Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*, 2001. 28 (3): p. 554-9.
58. Yenil O, U.O., Yassa K, Uyar A, Agbaba S., [Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20- 22 years]. *Z Rheumatol*, 1997. 36. ( (9-10)): p. 294-8
59. Onen F, A.S., Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthritis in an Urban area of Izmir Turkey. *Ann of Rheum Dis* 2006, 2006. 65 (supp II): p. 541.
60. Zink, A., et al., Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*, 2000. 27 (3): p. 613-22.
61. Braun, J. and J. Sieper, The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 1996. 8 (4): p. 275-87.

62. AC, B., Spondyloarthropathies, Imaging, in Rheumatology, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: London. p. 6.17.1-6.17.18.
63. Maksymowych WP, Adlam N, Lind D, Russell AS. Polymorphism of the LMP2 gene and disease phenotype in ankylosing spondylitis: no association with disease severity. *Clin Rheumatol*; 16:461–465 (1997)
64. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*; 64:722–729 (2005)
65. Azuz-Lieberman N, Markel G, Mizrahi S, Gazit R, Hanna J, Achdout H, Gruda R, Katz G, Arnon TI, Battat S, Zamir E, Adawi M, Mader R, Mandelboim O. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis. *International Immunology*, Vol. 17, No. 7, 837–845
66. Chou CT, Huo AP, Chang HN, Tsai CY, Chen WS, Wanga HP. Cytokine Production from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis and Their First-Degree Relatives *Archives of Medical Research* 38:190-195 (2007)
67. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis *Clin Rheumatol* 26: 211–215 (2007)
68. Gratacos J, Collado A, Filella X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *British Journal of Rheumatology*; 33: 927–931 (1994)
69. Vandooren B, Kruithof E, Yu DTY et al. Involvement of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Peripheral Synovitis and Down-Regulation by Tumor Necrosis Factor Blockade in Spondylarthropathy. *Arthritis Rheumatism* Vol. 50, No. 9, September, 2942–2953 (2004)



70. Yang C, Gu J, Rih M et al. Serum Levels of Matrix Metalloproteinase 3 and Macrophage Colony-Stimulating Factor 1 Correlate With Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatism (Arthritis Care Research)* Vol. 51, No. 5, October 15, 691–699 (2004)
71. Kim HR, Kim HY and Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- $\beta$  ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology*; 45:1197–1200 (2006)
72. Weiss A, M.L., *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*, in *Inflammatory Bowel Disease*. 1999, Churchill Livingstone. p. 623-9.
73. Visse R. and Nagase H.:Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.*: 92:827-839; 2003.
74. Birkedal-Hansen H., Moore W.G.I., Bodden M.K. et al. Matrix Metalloproteinases: A Review: Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.: 4 (2): 197-250 (1993)
75. Gomez D.E., Alonso D.F., Yoshiji H. and Thorgeirsson U.P.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell Biol.*: 74 (2):111-22; 1997.
76. Matrisian L.M.: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet.*: 6 (4):121-5; 1990.
77. Woessner J.F. Jr.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.*: 5 (8):2145-54; 1991.
78. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L. and Matrisian L.M.: Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol.*: 18 (5):1135-49; 2000.

79. Curran S. and Murray GI.: Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J. Pathol.*: 189 (3):300-8; 1999.
80. Wang M., Liu Y.E., Greene J. Et al. Inhibition of tumor growth and metastasis of human breast cancer cells transfected with tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *Oncogene.*: 12;14 (23):2767-74; 1997.
81. Padolsky DK: Inflammatory Bowel Disease: Part I *N Engl J Med* 1991;325: 928-937 11. Whiteside TL. Lasky S. Si L, Van Thiel Dh: Immunologic analysis of mononuclear cells in liver tissue and blood of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1985;5:468-474
82. Chen CH, Yan Yu DT, Chou CT. Biomarkers in spondiloartropaties. In: Lopez-Larea C, Diaz –Pena R,eds. *Molecular mechanism of spondyloartropaties.* Landes bioscience and springer science + business media,2009.p.122-32.
83. Maksymowych WP, Landewe R, Connerspady B, Dougados M, Mielants H, van der tempel H et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism* 2207, 56 (6): 1846-53.
84. Vu T.H. and Werb Z.: Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes And Development*: 14:2123.2133; 2000.
85. Chen CH, Lin KC, Yu DTY, Yang C, Huang F, Chen HA et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology* 2006, 45 (4): 414-20.
86. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R et al. Circulating level of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *The journal of rheumatology.* 26: 251-258, 1998.

## 7. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.06.2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GENEL LÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe Özet <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ORNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLUKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:11-328-12</b>	<b>Tarih: 25 Haziran 2012</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyasına ait; başlıklı çalışma dosyasına ait; *10.10.2011 tarihinde etik kurul onayı alan çalışmanın serum toplama sürecinde ilgili antikorların çalışılması için gereken ELISA kitlerinin üretimini durdurulması nedeniyle aynı hasta grubunda spondilartropati gelişim riskini belirlemek üzere serumda anti-matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), anti-matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinaz-1 (TIMP-1)'i çalışması ve çalışma başlığının "İnflamatuvar bağırsak hastalarında matriks metalloproteinaz-3, matriks metalloproteinaz-9 v metalloproteinaz-1 doku inhibitörünün spondilartropati gelişiminde rolü" olarak yeniden düzenlenmesi hakkında alınan 20.06.2012 tarihli protokol değişikliği okunarak uygun bulundu.			

#### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**ÇALIŞMA ESASI** Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu  
**BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:** Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Melli
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Tadav
Prof.Dr.Ahmet DEMIRKAZIK	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Demir
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Özçelikay
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Puralı
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Atbaşoğlu
Prof.Dr.Hakan UNCU	Genel Cerrahi	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uncu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Öztürk
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü.Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Sivri
Prof.Dr.Muharrem ÖZEN	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Özen
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü.Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Çakır
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Kutlay
Yrd.Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Kavas
Gülsüm ASLAN	Genel Cerrahi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Aslan

\* Toplantıda Bulunma



ASLI GIBİDE

23 Temmuz 2012

Sayfa 2

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar bağırsak hastalarında matriks metalloproteinaz-9 ve matriks metalloproteinaz-1 doku inhibitörünün spondilartropati gelişiminde rolü			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nuran TÜRKÇAPAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Vaka Kontrol Araştırması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	


**ASLI GİBİDİR**  
 03 Temmuz 2012  
 Hasan TUNÇ  
 A. Ü. Tıp Fakültesi  
 İdari Personel Birim Başkanı Şef