

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
İNFLAMASYON VE TROMBOSİT AKTİVİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hüseyin ÖRÜM

EDİRNE-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Gülsüm Emel Pamuk ve başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Armağan Tuğrul olmak üzere, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Demir, Doç. Dr. Ömer Nuri Pamuk, Doç. Dr. Burhan Turgut olmak üzere İç Hastalıkları A.D.'deki tüm hocalarıma, laboratuvar çalışmalarımda büyük destek olan başta Biyolog Şennur Azcan olmak üzere tüm Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına saygılarımla ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
TROMBOSİTLER VE İNFLAMASYON	4
TROMBOSİTLER VE ATEROSKLEROZ.....	6
ENDOTEL HASARI, İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ	6
ADEZYON MOLEKÜLLERİ	7
CD40L	10
ATEROSKLEROZ SÜRECİNDE İNFLAMASYON.....	13
TROMBOSİT-LÖKOSİT KOMPLEKSLERİ.....	14
ANKİLOZAN SPONDİLİT	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.	23
TARTIŞMA.....	42
SONUÇLAR.....	48
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADP	: Adenosine Diphosphate
AS	: Ankilozan Spondilit
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CRP	: C-reactive Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FITC	: Fluorescein İsothiocyanate
IL	: İnterlökin
İMK	: İntima Media Kalınlığı
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIP-1α	: Macrophage Inflammatory Protein-1 α
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PBS	: Phosphate Buffer Solution
PE	: Phycoerythrin
PF-4	: Platelet Factor-4
PSGL-1	: P-selektin Glikoprotein Ligand-1
RA	: Romatoid Artrit
RANTES	: Regulated Upon Activation, Normal T-Cell-Expressed And Presumably Secreted
sE-selektin	: Solübl E-selektin

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
sP-selektin	: Solübl P-selektin
TMK	: Trombosit-Monosit Kompleksi
TNF-α	: Tumour Necrosis Factor- α
TNK	: Trombosit-Nötrofil Kompleks
vWF	: von Willebrand Faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve klinik komplikasyonları mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Ateroskleroz, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, mononükleer hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinlerle ilişkili multifaktöryel inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Normal endotel, adeziv olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir; antikoagülan, fibrinolitik ve antitrombotik özellikler gösterir. Endotel fonksiyon bozukluğu, aterogenez sürecinde anahtar konumda bulunmakta ve yapısal aterosklerotik değişiklikler meydana gelmeden çok önce görülmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğunda önemli role sahip olan inflamasyon, aterosklerotik vasküler hastalık gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Çeşitli nedenlerle endotel aktivasyonu dolaşımdaki granülositlerin yuvarlanması, damar duvarına tutunması, şekil değişikliğine uğraması ve çevre dokuya penetrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Aktive endotel hücreleri hücre adezyon sürecinin ilk basamağı olan lökosit yuvarlanması işlemini, eksprese ettiği P- ve E-selektin gibi hücre adezyon molekülleri ile yönetmektedir (2-7).

Trombositler inflamasyon, tromboz ve aterogenez arasındaki ilişkide büyük role sahiptir. Aktive trombositler, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Trombositlerin inflamasyon ve aterosklerozun başlangıcında rol oynadığına dair hipotezler arasında; lökositlerle etkileşebilmeleri ve lökosit fonksiyonlarını modifiye edebilmeleri, endotele tutunabilme ve endotel hücrelerini aktive edebilme yetenekleri, vasküler düz kas hücreleri ile etkileşim potansiyelleri sayılabilir. Trombositin endotele adezyonu aterosklerozun başlaması açısından kritik önemdedir (8-11).

Hücrel adezyon moleküllerinin selektin ailesi (E-, L-, P- selektin), lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandları ile etkileşir. L-selektin lökosit

aktivasyonunu, P-selektin trombosit aktivasyonunu, E-selektin endotel aktivasyonunu gösterir. Selektinler, lökositlerin endotele gevşek bir şekilde bağlanmalarına aracılık eder. Bu durum lökositlerin aktivasyonu ile sonuçlanır ve sıkı adezyon gerçekleşir. P-selektin (CD62P), inflamasyon ve aterosklerozun erken fazlarında önemli role sahiptir. P-selektin aktive trombositler ile aktive endotel hücreleri tarafından eksprese edilmekte ve s (solübl) P-selektin sıklıkla trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Lökosit ve trombositlerin endotel hücreleri ile ilişkilerini düzenlemektedir (12-17).

Aktive trombositlerdeki P-selektin, trombositlerin lökositlerle özellikle de monositlerle etkileşimini başlatır (9). Proinflamatuvar trombosit-monosit komplekslerinin (TMK) oluşumuna katkıda bulunarak ateroskleroza kolaylaştırır (14). Akut veya stabil koroner arter hastalığı olanlarda trombosit-mononükleer hücre agregatları artmış olarak saptanmış ve vasküler hastalıkların duyarlı belirteci olarak değerlendirilmiştir (18-20).

CD40-CD40L sistemi inflamasyon ve inflamatuvar yanıtta merkezi role sahiptir. CD40L (CD154), trombositler, endotel hücreleri, makrofajlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, CD4+ T hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve doğal öldürücü hücrelerde bulunmaktadır. Trombosit uyarılması sonrası dolaşıma verilen CD40L, sCD40L'yi (solübl CD40L) oluşturmaktadır: sCD40L'nin %95'i trombosit kaynaklıdır. CD40-CD40L sistemi ateroskleroz patogeneğinde kritik öneme sahiptir. Endotel hücreleri, monositler ve dendritik hücrelerdeki CD40 ligasyonu, aktivasyona yol açarak adezyon molekülü ve doku faktörü ekspresyonu ile birlikte proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin üretimi ile sonuçlanmaktadır. CD40L ekspresyonu endotel hücrelerinde monosit ekstravazasyonuna yol açarak aterogenez gibi proinflamatuvar reaksiyonların progresyonuna neden olmaktadır (21-26).

Lökositlerin aktivasyonu, lokal inflamatuvar dokulara migrasyonu ve penetrasyonu endotel hücreleri üzerinde bulunan adezyon moleküllerine tutunmalarına bağlıdır. Bir glikoprotein olan E-selektin proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak endotel hücre yüzeyinde eksprese edilir ve lökositlerin dokuya geçiş işlemini kolaylaştırır. sE-selektin (solübl E-selektin), sistemik inflamasyonda endotel hücre aktivasyonunun spesifik belirteci sayılmaktadır. sE-selektin serum düzeyleri sağlıklı bireylerde düşük ölçülürken, sistemik inflamasyonla karakterize birçok hastalıkta serum düzeyi yükselmektedir (27-30).

Yakın dönemde inflamatuvar romatizmal hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalar, inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen ateroskleroz riskinde artış olduğunu ortaya

koymuştur. Bu ilişki romatoid artrit (RA), antifosfolipid sendromu ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda net olarak tanımlanmıştır (31,32).

Romatoid Artrit, SLE, ankilozan spondilit (AS) gibi inflamatuvar romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı gözlenmiştir (33,34). AS sakroiliak eklemleri, spinal apofizleri, vertebralar ve periferik eklemlerin yanısıra yumuşak dokuları da etkileyen kronik progresif inflamatuvar bir hastalıktır. AS’li hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (35,36).

Çalışmamızda inflamasyon ve trombosit aktivitesi arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık. Bu amaçla kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı, endotel fonksiyon bozukluğunun gösterildiği, kronik, inflamatuvar bir hastalık olan AS’yi seçtik. Çalışmamızda trombosit (P-selektin, TMK, trombosit-nötrofil kompleksleri (TNK), CD40L) ve endotel (E-selektin) aktivasyonu göstergeleri ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca son dönemde yaygın kullanımda olan ve klinik açıdan belirgin fayda sağlanan “tumour necrosis factor- α ” (TNF- α) blokeri tedavisi öncesi ve sonrası da söz konusu parametreler değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

TROMBOSİTLER VE İNFLAMASYON

Trombositler nükleus içermeyen, 2-3 µm çapında ve bikonveks disk yapısında olup dolaşımdaki en küçük hücrelerdir (37). Hemostazda önemli rol oynayan trombositler kemik iliğinde megakaryosit sitoplazmasından oluşurlar (38). Endotel fonksiyon bozukluğuna yol açması, ateromatöz plak oluşumunu başlatması, çeşitli inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi gibi rolleri de mevcuttur (39). Trombosit aktivasyonu ile yaklaşık 300 çeşit protein salınmaktadır. Bunlardan CD40 ligand (CD40L), P-selektin, interlökin1-β (IL1-β), “platelet faktör-4” PF-4 ve “Regulated Upon Activation, Normal T-Cell-Expressed And Presumably Secreted” RANTES gibi proinflamatuvar moleküllerin aterosklerotik hastalık progresyonunda rol oynadığı net olarak tanımlanmıştır (40).

İnflamasyon karmaşık bir süreç olup, yaşayan dokuların hasara karşı yanıtı olarak tanımlanabilir (41). Yanıt ekstrasvasküler dokulardaki inflamasyon bölgelerine esansiyel molekül ve hücrelerin dağıtıldığı sadece vaskülarize dokularda gerçekleşmektedir. Organizmanın, fiziksel ve kimyasal hasarının onarılması ve patojen mikroorganizmalardan korunabilmesi için inflamasyon olmazsa olmaz konumdadır. Zararlı organizma ve maddelerin eliminasyonu sonrası hasarlı dokuların onarımı, inflamasyonun ayrılmaz parçasıdır.

İnflamasyon akut veya kronik olabilmekle beraber söz konusu ayırım keyfi olup, iki bölümün bileşenleri genellikle herhangi bir anda bu süreç içinde rol almaktadır (41). Başlangıçtaki inflamatuvar yanıt genellikle akut olup, ön planda vasküler yanıtlarla, nötrofil ve/veya mast hücreleri ile ilişkilidir. Kronik inflamasyon genellikle uzun süreli olup, mononükleer hücre serileri, makrofajlar, lenfositler, plazma hücrelerinin bulunması ve bağ

dokusu fibroblastlarının proliferasyonu ile karakterizedir. Kronik inflamatuvar reaksiyonlara örnek olarak; kalıcı intrasellüler organizmalar, çeşitli virüsler, düşük derecede toksisiteye sahip fiziksel ajanlar ve çeşitli otoimmün reaksiyonlar sayılabilir.

İnflamatuvar reaksiyonlarda görülen sıcaklık artışı, kızarıklık ve şişlik hasara verilen vasküler cevabın sonucudur (41). Hasarı izleyen tipik geçici vazokonstriksiyon sonrası arteriyollerin vazodilatasyonu gerçekleşir. Sonrasında endotel hücre birleşim yerleri arasındaki geçitler arasından artmış mikrodamar geçirgenliği, ekstrasvasküler alanlara plazma eksüdasyonu ile sonuçlanır. Plazma kaybı, artmış kan viskozitesi ve eritrositlerin stazına yol açar. Lökositler marjinaliyasyon olarak adlandırılan süreçle endotele yapışmakta, sonrasında genişlemiş geçitlerden bazal membrandan ekstrasvasküler boşluğa geçmektedir.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu bütün inflamatuvar reaksiyonların gelişimi için gereklidir. Nötrofiller akut inflamasyonda, eozinofiller hipersensitiviteye sekonder inflamasyonda, lenfosit ve monositler kronik inflamasyonda primer hücrelerdir.

İnflamasyon; trombositler, lökositler ve endotel hücrelerinin birbirleri arasındaki ilişkiler ağı olup, söz konusu durum vasküler duvarda lökosit birikimine yol açan otokrin ve parakrin süreçleri tetiklemektedir (8). Aktif trombositlerin yüzeyinde ekspresye edilen CD40L'nin endotel hücreleri üzerindeki CD40'a bağlanması nötrofiller ve monositler için ana kemoatraktanlar olan interlökin-8 ve "monocyte chemoattractant protein-1" MCP-1 sekresyonunu arttırmaktadır (42). MCP-1 ise aterosklerozda ve inflamasyonlu dokularda monosit birikiminin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir kemokindir (43). Aktive trombositler tarafından RANTES depolanması, aterojenik monosit birikiminine neden olan ana mekanizmadır (11).

Trombositler tarafından en fazla miktarda salgılanan protein olan PF-4, monositler için kemoatraktan görevi yapmakta ve monosit-makrofaj farklılaşmasını arttırmaktadır (44).

Trombosit kaynaklı faktörler vasküler sistemde dağılmamakta, bunun yerine direkt olarak endotel hücrelerinde depolanmaktadır (45). Depolanmış faktörler, endotel hücreleri üzerinde ödem oluşumuna neden olacak vasküler geçirgenliği arttırmak gibi direkt etkiler yoluyla ve adezyon molekülü ekspresyonu artışı ile lökosit toplanmasına yol açacak kemotaktik özellikleri ile inflamasyon gelişimini etkileyebilir (46).

Trombositler mikropartiküller aracılığı ile de inflamasyonu arttırıcı etki gösterebilmektedirler. Trombosit-kaynaklı mikropartiküller aktivasyon sonrası trombosit membranından salınan küçük veziküllerdir. Mikropartiküller, P-selektin aracılığı ile lökosit-

lökosit, trombosit-trombosit ve endotel hücre-monosit gibi değişik hücre tipleri arasında köprü görevi yaparak aktivasyonlarına katkı sağlamaktadır (47).

TROMBOSİTLER VE ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, proinflamatuvar ve prooksidatif lipid oluşumu ve immün yanıtı yol açan lipoprotein metabolizma bozukluğuyla karakterize kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır (48). Vasküler duvarda trombosit ilişkili kronik inflamatuvar süreçler, aterosklerotik lezyonlar ve aterotromboz ile sonuçlanmaktadır (8). Trombositler ve damar duvarı arasındaki etkileşim trombosit ve endotel hücre yüzeyindeki integrin ve selektin gibi hücrel reseptörler ile “von Willebrand faktör” vWF ve fibrinojen gibi adeziv proteinler yoluyla düzenlenmektedir (49).

Artmış sistemik trombosit aktivasyonu koroner arter hastalığı, transplant vaskülopatisi, karotid arter hastalığı ve tip 2 diyabetes mellitus gibi çeşitli aterosklerotik hastalıklarda tanımlanmıştır (50).

Adezyonun indüklediği CD40L, IL1- β gibi proaterojenik proteinler ve trombosit-kaynaklı PF-4’ün katılımı, damar duvarı inflamasyonu ve sonrasında damarda yeniden şekillenme ile sonuçlanmaktadır. PF-4 ve diğer trombosit kaynaklı kemokinler ve büyüme faktörleri aterosklerotik plaklarda bulunmuştur (51). PF-4 lipoprotein retansiyonunu arttırarak hiperkolesteroleminin aterojenik etkilerini direkt olarak arttırabilmektedir (8). PF-4, oksidize LDL’nin esterifikasyonu ve makrofajlar tarafından alınmasını arttırmaktadır. Bu durum köpük hücre oluşumuna yol açan ana mekanizmadır (52).

Trombositler, hasara uğramış ve inflamasyon bulunan damar duvarında selektinlere bağımlı olarak birikirler. Aktive endotel hücrelerinin bulunduğu arteriyel aterosklerotik plaklara vWF bağımlı olarak yapışarak hücreler arasından geçmektedir. Trombositler aterosklerotik plak progresyonu ve yırtılması sonrası komplikasyon sürecinde rol oynamaktadır. Bunu yüzeylerinde P-selektin ekspresyonu ve α /dense granülünden salınım yoluyla yapmaktadır (14).

ENDOTEL HASARI, İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ

Normal endotel adeziv olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir. Antiinflamatuvar, fibrinolitik, antitrombotik özellikleri vardır. Damar hasarı oluştuğunda salgıladığı maddeler yoluyla prokoagülan, proinflamatuvar özellik gösterir.

Aterosklerotik lezyon gelişim süreci olan aterogenez, endotelin fonksiyonel veya mekanik olarak hasarlanması ile başlamaktadır. Aterosklerozun bütün evreleri trombosit-endotel etkileşimi ile ilişkilidir (53).

Endotel hasarı, endotel fonksiyon bozukluğu ve aterogenezin bütün evreleri ile ateroskleroz progresyonunda rol oynayan inflamatuvar cevap ile sonuçlanmaktadır. Söz konusu yanıt; endotel üzerinde adezyon molekülleri ekspresyonu, daha fazla inflamatuvar hücre birikimi ile makrofaj ve düz kas hücre proliferasyonunu sağlayan sitokinlerin sekresyonu, çöpçü reseptör ekspresyonu ile makrofaj farklılaşmasını, makrofajların köpük hücrelerine dönüşmek ve yağlı çizgilenmeyi takiben ateromatöz plak oluşumunu sağlamak amacıyla oksidize LDL'leri dolaşımdan almalarını içermektedir (4).

Endotel hasarının değerlendirilmesinde vWF, solübl trombomodülin ve sE-selektin gibi endotel ürünlerinden faydalanılabilir. Trombomodülin ve vWF düzeyleri, endotelin hasar gördüğü ateroskleroz veya inflamatuvar hastalıklar gibi klinik durumlarda yükselmektedir. Bununla birlikte ilişkili olması ve indüklemesi nedeniyle de E-selektin, endotel-lökosit ilişkisi konusunun aydınlatılmasında bir alternatif olabilir (54).

Aktive endotel hücreleri, hücre adezyon kaskadının ilk basamağı olan lökositlerin yuvarlanma hareketini düzenleyen P- ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerini eksprese etmektedir (6).

Çeşitli nedenlerle endotel aktivasyonu dolaşımdaki granülositlerin yuvarlanması, yapışması, şekil değişikliğine uğraması ve etraf dokuya penetrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Lökosit ekstrasvazasyonu üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak; aktif endotel üzerindeki E- ve P-selektin lökositlerin glikanlarına bağlanarak yapışma ve yuvarlanmayı başlatır. Yapışma sonrası lökositlerin aktif endotel ve dokudaki diğer hücreler tarafından üretilen kemokinlere maruziyeti, integrin mobilizasyonu ile sonuçlanır. Sıkı hücre adezyonu, lökosit integrininin endotel üzerindeki immünglobulin süperaillesinden proteinlere bağlanması ile gerçekleşir. Lökositlerin birikebilmesi için her aşama gerekmekte ve herhangi birinin engellenmesi inflamasyonu azaltmaktadır (5).

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Lökositlerin aktivasyonu ve çevredeki inflamasyonlu dokulara penetrasyonu endotel hücreleri üzerinde bulunan adezyon moleküllerine bağlıdır (27).

Endotel tabakasının herhangi bir nedenle hasar görmesi sonucunda endotel yüzeyinde hücre adezyon molekülleri eksprese edilir. Adezyon molekülleri integrinler (VLA-4, LFA-1,

Mac-1), immünglobülin süperailesi (“vascular cell adhesion molecule” VCAM ve (“intracellular cell adhesion molecule” ICAM) ve selektinler (E-, L-, P-selektin) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (54).

Selektin ailesinden E-selektin endotel, L-selektin lökosit ve P-selektin de trombosit aktivasyonunu göstermektedir. Aktif vasküler endotel üzerindeki selektinler, dolaşımdaki nötrofiller üzerinde bulunan karbonhidratlara bağlanarak inflamasyonu yönlendirmektedirler (5). Selektinler, lökositlerin endotele gevşek bir şekilde bağlanmalarına aracılık eder. Bu durum lökositlerin aktivasyonu ile sonuçlanır ve sıkı adezyon gerçekleşir.

P-selektin

Selektin ailesinden adezyon molekülü olan P-selektin trombositlerin alfa granüllerinde ve Weibel-Palade cisimciği adı verilen endotel hücresi depo granüllerinde depolanmaktadır. Endotel hücresinin trombosit ve histamin gibi maddeler tarafından uyarılması sonucu saniyeler içinde Weibel-Palade cisimlerinden ekzositoz yoluyla dolaşıma verilmektedir. Benzer şekilde uyarı sonrası alfa granülü üzerinde trombosit yüzeyine taşınan P-selektin, endotel kaynaklı P-selektinden farklı olarak hücre yüzeyinde iken hüzsresel adezyonu yönlendirebilmektedir (55).

P-selektinin tanımlanmış en önemli ligandı olan P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) diğer selektinler için de ligand görevi yapmaktadır (56). PSGL-1 hemen hemen tüm lökositlerde eksprese edilmektedir (14). Lökosit ve trombositlerin endotel hücreleri ile olan etkileşimini düzenlemektedir (17). PSGL-1 bağlanması β 2-integrin (CD11b/CD18, Mac-1)’in fonksiyonelleşmesine yol açarak polimorfonükleer lökositler gibi inflamatuvar hücrelerin sıkı adezyonunu düzenlemektedir (14). PSGL-1, kapiller venüllerde normal lökosit yuvarlanması ile T lenfositleri ve myeloid hücrelerin inflamasyon bölgelerinde birikebilmeleri için gereklidir (57).

P-selektin ve İnflamasyon

Lökositlerin kan, lenf sistemi ve organlar arasında belirli oranlarda dolaşımda bulunması immün sistem ve konak savunması açısından mutlaka gereklidir. Diğer taraftan kontrolsüz ve/veya yanlış yönlendirilmiş lökosit hareketi RA gibi immün aracılı hastalıklara neden olmaktadır (58).

Lökositlerin kandan dokulara geçebilmesi için, damarların yüzeyini kaplayan endotel sistemiyle etkileşime girmesi gerekmektedir. Söz konusu lökosit ekstrasvazasyonu süreci genel

olarak, endotel kaynaklı p-selektinin PSGL-1 gibi uygun lökosit ligandlarına bağlanması ile başlamaktadır. P-selektinden yoksun farelerin “*streptococcus pneumoniae*” ile enfeksiyonu sonrası artmış mortalite oranı, P-selektinin fizyolojik önemini ortaya koymuştur (59).

P-selektinin çeşitli akut ve kronik inflamatuvar durumların patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu durum; endotel kaynaklı P-selektinin immün-aracılı hastalıklarda lökosit ekstrasvazasyonunu başlatması, P-selektin bağlanmasının endotel hücrelerini ve lökositleri aktive etmesi ve trombosit-aracılı lökosit yuvarlanma işleminin P-selektin bağımlı olması gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır (59).

Trombosit P-selektini veya sP-selektin (solübl P-selektin) düzeyleri inflamasyonun derecesi ve/veya çeşitli inflamatuvar durumlarda hastalık şiddeti ile korelasyon göstermektedir (59).

Trombositlerin birçok dokuda sağlam endotel tabakası üzerinde yuvarlanma işlemi ve lökositlerle agregat oluşturmalarının P-selektin bağımlı olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Vasküler endotel hücreleri üzerindeki trombosit yuvarlanma hareketinin başlaması trombositler ve hedef hücreler arasında etkileşimin başlamasına neden olmaktadır. Trombositlerin hedef hücrelere sadece bağlanmaları bile biyolojik etkilerin görülmesi için yeterlidir. P-selektinin PSGL-1’e bağlanması, nötrofil β_2 -integrininin aktivasyonu ve böylece ICAM-1’e bağlanmasına, nötrofillerde tirozin fosforilasyonu artışına, monositlerden MCP-1 ve TNF- α sekresyonu ile lökositler üzerinde VLA-4 ve CD11b ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. Ek olarak, trombosit üzerindeki fibrinojen reseptörü olan GPIIb/IIIa’nın bağlanması, CD40L aktivasyonuna ve bu durum da endotel hücrelerince CD40L bağımlı matriks yıkımına neden olmaktadır. Aktif trombositler tarafından dolaşıma verilen çeşitli solübl faktörler endotel hücreleri ve lökositler için ayrıca proinflamatuvar uyaran olarak davranabilir (59).

Trombositlerin lökositler ve endotel ile P-selektin bağımlı etkileşimi inhibe edildiğinde, kemokin ekspresyonunun ve dolayısı ile trombositlerin proinflamatuvar etkilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (59).

P-selektin ve Ateroskleroz

P-selektin tromboz-koagülasyon ve inflamasyon-ateroskleroz süreçlerinde rol oynayan çok fonksiyonlu adezyon molekülüdür. E-selektinle birlikte P-selektinin sadece yağlı çizgilenme oluşum sürecinde yer almadığı, aynı zamanda stabil aterosklerotik plakların progresyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir. ApoE (-) farelere aktif (yüzeylerinde P-selektin

eksprese eden) trombositlerin infüzyonu sonrası ateroskleroz süreci hızlanmıştır. Diğer çalışmalarda da arter hasarı sonrası meydana gelen intimal hiperplazide P-selektinin önemi ortaya konmuştur (14).

E-selektin

Endotel hücrenin TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerle uyarılması sonucu eksprese edilen E-selektin, dokulara lökosit göçünün en önemli basamağı olan lökositin endotele yapışmasını sağlayan hücre adezyon molekülüdür (60). Endotel hücre yüzeyinde eksprese edilen E-selektin endotel hücre aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (61). E-selektin endotel hücre yüzeyinden, büyük olasılıkla proteolitik ayrılma yoluyla dolaşıma verilmektedir (30).

Solübl E-selektinin proinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Monositler ve nötrofiller için kemotaktik görev yapmakta ve β 2-integrin aracılı adezyon ile nötrofillerin süperoksit üretimini arttırmaktadır (29). E-selektin granülosit, monosit ve CD4+ T hücrelerinin endotel hücrelerine aktivasyon amaçlı adezyonunda önem taşımaktadır (62).

Solübl E-selektin düzeyi enfeksiyon, kanser ile RA, SLE, vaskülit, sistemik skleroz gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarda muhtemelen endotel hücre aktivasyonuna bağlı olarak yükselmektedir (61). Birçok çalışmada, RA'lı hastalarda sE-selektin düzeyinin sistemik inflamasyon belirteçleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

CD40L

CD40L, TNF gen süperailisi üyesi olup tip II transmembran proteinidir. Ağırlıklı olarak aktive trombosit ve CD4+ T hücrelerince eksprese edilmekle beraber monositoid hücreler, doğal öldürücü hücreler, B lenfositleri, CD8+ T hücreleri, mast hücreleri ve bazofiller tarafından da değişen miktarlarda eksprese edilmektedir (63). Trombositlerde kriptalar içinde depolanmış haldeki CD40L, uyarı sonrası hücre yüzeyinde eksprese edilir. Sonraki aşamada aktif formu olan sCD40L'yi oluşturacak şekilde hücre membranından ayrılır. Dolaşımdaki sCD40L'nin yaklaşık %95'i trombosit kaynaklıdır (64).

CD40L reseptörü olan CD40 endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler tarafından eksprese edilmektedir (65). CD40-CD40L etkileşimi lökosit adezyon ve migrasyonu, kemokin ve sitokinlerin üretiminde artış ile fibroblastların aktivasyonu gibi birçok inflamatuvar süreçle ilişkilidir (66).

İmmün Yanıt ve İnflamasyonda CD40L

Yabancı bir antijene karşı verilecek adaptif immün yanıtların regülasyonu, B lenfositler, monositler ve dendritik hücreler gibi diğer immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını destekleyecek olan T lenfositlerin aktivasyonu ile başlatılmaktadır. Söz konusu regülasyonda belirgin rol oynayan önemli hücre-hücre etkileşimlerinden biri olan CD40-CD40L sisteminde; CD40 B hücreleri, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde eksprese edilirken, CD40L ise aktive T hücreleri, B hücreleri, monositler, aktive dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, aktive trombositler ve aktive endotelial hücreler üzerinde eksprese edilmektedir (67).

CD40L-CD40 sisteminin humoral immün yanıt sürecindeki önemi, X'e bağımlı hiper IgM sendromundan sorumlu CD40L gen mutasyonlarının keşfedilmesi ile aydınlatılmıştır. Nadir rastlanan bu hastalık, dolaşan IgE ve IgA ile germinal merkezlerde eksiklik ile karakterizedir (68).

CD40-CD40L sistemi aynı zamanda hücre sel immünite açısından da hayati öneme sahiptir. CD40L antijen sunan hücrelerin uyarıcı etkilerini düzenleyerek B hücrelerinin B7.1 ve B7.2 dönüşümünü arttırmaktadır. Ayrıca CD54 ve CD86 (B7.2) gibi diğer uyarıcı moleküllerin hücre yüzeyinde ekspresyonunu arttırmak için dendritik hücreleri uyarmaktadır. Bunun yanında IL-8, TNF- α , "macrophage inflammatory protein-1 α " MIP-1 α gibi çeşitli sitokinlerin üretimine yol açacak dendritik hücre üzerindeki CD40 ligasyonunu yapmaktadır. Dikkate değer şekilde CD40 stimülasyonu, dendritik hücreleri Th-1 immün yanıtta anahtar roldeki sitokin olan IL-12 üretecek şekilde uyacaktır. CD40-CD40L etkileşimi CD4+ T hücre apoptozunu ve CD8+ T hafıza hücresi üretimini arttırmaktadır. CD40 eksprese eden antijen sunan hücrelerin T hücre aktivasyonuna katkı yapması gözleminde örneklendiği üzere, CD40-CD40L fonksiyonel etkileşiminin çift yönlü olması beklenebilir. Bu durum CD40L taşımayan hayvanların antijen maruziyetlerinde CD4+ T hücrelerinin yetersiz proliferasyonu, çok az miktarda IL-4 ve interferon- γ üretimleri ve antijen spesifik T hücre yanıtı oluşturmamaları ile gösterilmiştir (63).

Trombosit-kaynaklı CD40L, primer CD8+ T hücre yanıtının indüklenmesi için yeterlidir (69). Trombositler optimal IgG üretimi için gereklidir. Trombosit-kaynaklı CD40L'nin monosit migrasyonunu yönlendirmede kemotaktik yeteneği gösterilmiştir (70). Trombosit-kaynaklı CD40L'nin, CD40 bağımlı B lenfosit proliferasyonunu artırma ve B hücre aktivasyonu ile antikör üretimini yönlendirme yeteneği gösterilmiştir (71). CD40 sinyalizasyonu doku faktörü ekspresyonunu indüklemektedir. Doku faktörü koagülasyon

sürecinde rol oynarken trombositleri de aktive edebilmekte, bu durum daha fazla CD40L salınmasına ve inflamasyonun daha da alevlenmesine yol açmaktadır (72).

CD40 ve CD40L klasik immün sistem hücreleri ve trombositlerin dışında epitel, endotel, sinovyal, yıldız hücreler, fibroblastlar ve miyofibroblastlar gibi nonimmün hücrelerde de bulunmaktadır. CD40-CD40L sistemi, söz konusu hücrelerin immün sistem hücreleri ile etkileşimini, doğal sonuç olarak da immün ve inflamatuvar yanıtın alevlenmesi sürecini düzenlemektedir. Endotel hücreleri ve fibroblastlar üzerinde CD40'ın ligasyonu; IL-8, MCP-1, MIP-1 α ve β , RANTES gibi kemokinlerin, IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α gibi sitokinlerin, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin, “matrix metalloproteinase”-1, -2, -3, -9 gibi MMP'lar ile doku faktörü ekspresyonu artışına yol açmaktadır. Fibroblastlardaki CD40 ligasyonu ile siklooksijenaz-2 ekspresyonu ve prostaglandinE2 üretimi artışı görülmektedir (73). Söz konusu ürünlerin tümü inflamasyon ve doku harabiyetine yol açarak organizma için yıkıcı olabilmektedir.

Ateroskleroz ve CD40L

CD40-CD40L sistemi ateroskleroz gelişimi ve progresyonunda merkezi rol oynamaktadır (74). CD40 ve CD40L aterosklerozun bütün evrelerinde yer alan vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, aktive T lenfositleri ve trombositler gibi tüm hücrelerde eksprese edilmektedir. Endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki CD40 ligasyonu ile ekspresyonu artan ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin gibi adezyon molekülleri, vasküler hasar bölgesinde monosit ve lenfosit ekstrasvazasyonu ve birikimini arttırmaktadır (75). Çeşitli hücreler CD40L-aracılı olarak, aterogenez için karakteristik Th1 sitokin-aracılı immün yanıtı ağırlıklı olarak besleyecek IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin ve MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1, “stromal derived factor-1” SDF-1 gibi kemokinlerin sekresyonuyla daha fazla lenfosit birikimine yol açmaktadır (76).

Endotel hücrelerinde CD40-CD40L sistemi nitrik oksit üretimini baskılayacak reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olarak endotelial fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirmektedir. Ek olarak CD40-CD40L sinyalizasyonu, plak stabilitesini bozacak ve plak erozyonunda reendotelizasyonu önleyecek endotel hücre migrasyonunu inhibe edecek “matrix metalloproteinase” MMP-1, MMP-8, MMP-13 gibi interstisyel kollajenazların artışıyla sonuçlanacaktır (77).

ATEROSKLEROZ SÜRECİNDE İNFLAMASYON

Birçok kanıt inflamasyonun aterosklerozun bütün evrelerinde merkezi rol oynadığını öne sürmektedir. Aterogenez endotel hücreleri, makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, sitokinlerle ilişkilidir. Son dönemde aterosklerozun, vasküler endotelde hasara karşı gelişen yanıtla karakterize inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (78).

Aterosklerozun erken fazlarında inflamatuvar sitokinler ve diğer aracı moleküller endotel fonksiyon bozukluğunu ve hasarını arttırmakta, arter duvarında LDL kolesterolü birikimi ve oksidasyonunu arttırmaktadır. Bir sonraki fazda artmış hücresel adezyon molekülü ekspresyonu, trombosit ve monositlerin birikimiyle monositlerin makrofajlara dönüşecekleri subendotelyal intimaya geçişini sağlayacaktır. Olgunlaşmamış plak içerisindeki proinflamatuvar ortam, düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu ile makrofajlarda lipid birikimini stimüle etmektedir. Kollajen ve elastin gibi ekstrasellüler matriks makromolekülleri, plak genişlemesi ve sonunda fibröz başlık gelişimi ile sonuçlanacak hücresel birikim ve proliferasyona eşlik etmektedir. Plaklar, hastalığın geç dönemine kadar lümeni koruyarak sıklıkla dışı doğru genişlemekte ve aterosklerozun erken ve orta evrelerinde klinik bulguları gizlemektedir.

Proliferatif ve inflamatuvar yanıt sürecinde yağlı çizgilenmeden ateroma geçiş gerçekleşmektedir. Aterom, kollajenden zengin matriks içinde yağ damlacıkları, köpük hücreleri, düz kas hücreleri içeren matür plaktır. Devam eden inflamasyon sürecinde hücre proliferasyonu ve matriks üretiminden apoptozis ve matriks yıkımına kayma olmaktadır. Bu geçiş süreci, aterom içinde nekrotik materyal birikimi ve plak yırtılma riskini arttıran koruyucu fibröz başlığın incelmeye neden olmaktadır. İnflamasyon aynı zamanda plak çekirdeğindeki hücrelerde doku faktörü ekspresyonunu stimüle etmektedir. Fibröz başlığın yırtılması, trombüs oluşumunu stimüle edecek şekilde trombojenik çekirdeği dolaşan kan havuzuna maruz bırakmaktadır.

Stenoza neden olan plakların arteriyel yetersizlik ve semptomatik kardiyovasküler hastalığı başlatmasına rağmen aterosklerozun en şiddetli komplikasyonları, plak yırtılması sonucu miyokard infarktüsü, iskemik inme ve periferik dokularda kritik iske miyle sonuçlanacak arter tıkanması şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Sessiz plak yırtılması ve trombozun arter tıkanmasına yol açmadığı vakalarda, trombotik yanıt plak progresyonunda önemli rol oynamaktadır (79). Bu mekanizmayla, tekrarlayan sessiz plak yırtılması, tromboz ve fibrotik iyileşme progresif olarak lümen daralmasını hızlandıracak ve aterom içinde düz kas proliferasyonunu arttıracaktır (80).

TROMBOSİT-LÖKOSİT KOMPLEKSLERİ

Trombositlerin aktive olmasıyla monositlerin vasküler endotel üzerinde tutulmasına ve bu sebeple ateroskleroz gelişimini tetiklediklerine inanılmaktadır (81). Trombositler fiziksel olarak hem damar duvarı, hem de lökositler ile etkileşim içindedir. Bu etkileşim çeşitli durumlarda olabilir: trombositler ve lökositler dolaşımda agregatlar oluşturabilir veya trombositler vasküler duvara tutunduklarında yapışkan yüzey oluşturup damar duvarında lökosit birikimini sağlayabilir.

Hücrel etkileşim sürecinde trombositler, lökositler ve endotel direkt reseptör bağlanması sonucu intrasellüler sinyalizasyon yoluyla veya sitokin, kemokin gibi solübl moleküllerin rol aldığı otokrin ve parakrin yollarla aktifleşirler.

Dolaşan lökositlerin vasküler duvarda birikmesi ateroskleroz gibi inflamatuvar süreçlerin ayrılmaz parçasıdır. Lökosit birikimi; selektin-aracılı tutunma ve yuvarlanma, lökosit aktivasyonu ve damar duvarı içine inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile sonuçlanacak integrin-aracılı sıkı adezyon ve diapedezi içeren çoklu adezyon ve sinyalizasyon aşamalarını içermektedir (7). Çeşitli hayvan modellerinde, söz konusu sürecin herhangi bir aşamada engellenmesi (adezyon reseptörü veya MCP-1 gibi kemokinlerin eksikliği/blokajı gibi) ile aterosklerozun etkili bir şekilde engellendiği gösterilmiştir (82).

Trombositler monositlerin birikim sürecini çeşitli yollarla desteklemektedir. İlk olarak, trombositler inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki monositlerle etkileşime girip agregatlar oluşturur. Bu durum $\beta 1$ ve $\beta 2$ integrin gibi monosit adezyon reseptörlerini uyaracaktır (83). Sonuçta trombosit-monosit agregatları vasküler endotele trombosit-endotel ve monosit-endotel teması yoluyla tutunuyor görünmektedir. İkinci yol olarak, dolaşan trombositler lokal inflamasyon bölgesinde veya vasküler hasar sahalarında vasküler endotele tutunarak çeşitli yollarla (endoteli stimüle ederek, solübl molekül sekresyonuyla lökositleri çekerek, direkt reseptör etkileşimi aracılığıyla lökositlere fiziksel olarak bağlanarak) lökosit birikimini desteklemektedir.

Adezyon sürecinde trombosit aktive olup mikroçevresine potent inflamatuvar ve mitojenik maddeler salgılar. Böylece endotel hücrelerinin kemotaktik, adeziv, proteolitik özelliklerini değiştirir. Endotel fenotipindeki söz konusu trombosit-aracılı değişiklikler, monositlerin kemotaksisi, adezyonu ve inflamasyon sahasına göçünü desteklemektedir (53). Vasküler duvardaki trombositler, sitokinler ve kemoatraktanları salgılamakta ve depolamaktadır. Böylece trombositler mikroçevrede (endotel hücreleri, lökositler) kemokin sekresyonunu arttırabilmektedir. Mikroçevre trombosit agregasyonu ve adezyonunu

arttırmakta ve monosit gibi inflamatuvar hücreleri damar duvarına çekebilmektedir. Ek olarak, damar duvarına tutunmuş trombositler vasküler hücre kaynaklı kemokinlere bağlanıp dolaşımdaki mononükleer hücrelerin yakalanmasını tetiklemektedirler. Bunun ötesinde yüzeydeki trombositler, lökositlerin tutunması ve sıkı adezyonu için yapışkan yüzey sağlayarak dolaşımdaki lökositleri direkt olarak yakalayabilmektedir.

Aktif trombositler kemokin salgılayarak komşu monositler ve endotel hücrelerinin kemokin sekresyonlarını arttırabilmektedir. Sırasıyla endotel kaynaklı kemokinler monosit birikimini tetikleyebilmektedir. Trombosit kaynaklı bir kemokin olan RANTES, inflamasyonlu ve aterosklerotik endotelde monosit yakalanmasını tetiklemektedir. Trombosit-kaynaklı RANTES monosit birikimini arttırmaktadır. Trombosit kaynaklı diğer bir kemokin olan PF-4 monositler için kemoatraktan olup makrofajlara dönüşümlerini arttırmaktadır (84).

Adezyon ve aktivasyon sonrası trombosit P-selektinin α -granüllerden plazma membranına geçişi gerçekleşmekte ve bu durum monosit ve nötrofillerin PSGL-1/P-selektin etkileşimi ile trombositlere tutunmasını sağlamaktadır. Sonrasında monosit veya polimorfonükleer lökositler, Mac-1 bağımlı yolla trombositlere yapışmaktadır (85).

Adeziv süreç sırasında trombosit kaynaklı inflamatuvar bileşiklerle birlikte PSGL-1 ve Mac-1'in reseptör bağlanması monositlerin aktivasyonunu uyarmaktadır. Bu aktivasyon süreçleri "nuclear factor kappa beta" NF κ B aktivasyonu ile ilişkili olup, lökosit adezyonunu (Mac-1 ve VLA-4 aktivasyonu), trombozu (monositin doku faktörü sekresyonu), monositlerden kemokin ve sitokin salınmasını (IL-1 β , IL-8, MCP-1, TNF- α) uyarmaktadır (86). Ek olarak PSGL-1 P-selektin bağlanması, ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü gibi proteinlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu reseptör kritik yüzey reseptörü olup integrin-aracılı lökosit adezyonunu düzenlemektedir (87).

Monositler önemli miktarda CD40 eksprese etmekte olup, bu durum trombosit-kaynaklı CD40L'nin monosit aktivasyonu ve monosit doku faktörü artışı ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. Bunun ötesinde, monosit aktivasyonuna neden olan bazı yolaklar trombosit adezyonuna bağlı gibi görünmektedir: kollajene yapışık haldeki trombosit monosit adezyonu, monositlerin MMP-9 sentezini arttırmaktadır. Böylece MMP'lere bağımlı lökosit transmigrasyonu gibi kritik süreçler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleriyle sıkı biçimde düzenleniyor görünmektedir (84).

Aktif trombositler, lökositlerle fiziksel etkileşim yoluyla agregatlar oluşturarak lökosit aktivasyonunu uyarmaktadır. Söz konusu trombosit-lökosit kompleksleri stabil koroner arter

hastalığı, stabil olmayan ateroskleroz ve hiperkolesterolemi gibi trombosit aktive edici durumlar ve damar duvarı hastalığında belirteç olarak değerlendirilmektedir (88).

Monositlerin damar duvarında birikmesi ateroskleroz patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Damar duvarı üzerindeki yuvarlanma etkileşiminde iki farklı tip hücre yapışması tanımlanmıştır: Primer yapışma direkt olarak endotel yüzeyine olmakta, sekonder yapışma ise daha önceden tutunmuş hücrelere olmaktadır. Her iki mekanizma da dolaşımdaki monositlerin adezyonuna öncülük etmekte ancak sadece sekonder yapışma -monosit hızını düşürerek akım yönünde önceden tutunmuş hücrelere adezyonu sağlaması nedeniyle- küme oluşumuyla ilişkilidir. Trombosit aktivasyonunu sağlayan durumların belirteci olan TMK'lar monosit kümelenmesini ve uyarılmış endotele adezyonunu desteklemektedir. Monosit kümeleri trombosit-kaynaklı P-selektin ve monosit kaynaklı PSGL-1 aracılığıyla oluşmaktadır. Trombosit aktivasyonun veya trombositlerin monositlerle etkileşiminin ve böylece TMK oluşumunun engellenmesinin, aterogenez modülasyonunda ilginç bir tedavi yaklaşımı olabileceği öne sürülmüştür (89).

ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit etyolojisi belli olmayan, primer olarak aksiyel iskeletin (sakroiliak eklemler ve omurga) etkilendiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sakroiliak eklem tutulumu hastalığın tipik özelliğidir (90).

Hastalık genellikle genç nüfusu etkilemekte olup ortalama başlangıç yaşı 26'dır. Kırkbeş yaşından sonra başlama oranı %5'ten daha düşüktür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülmektedir (91).

Ankilozan spondilitin en erken ve tipik bulguları sakroiliit ve entezit kaynaklıdır. Sıklıkla diskovertebral, apofizyel, kostovertebral ve omurganın kostotransvers eklemleri ile paravertebral ligamentöz yapıların inflamasyonu mevcuttur. Bu durum, belki de primer inflamatuvar sürecin sekonder yansıması olarak yıllar sonra fibröz ve kemik doku ankilozu ile sonuçlanmaktadır (92).

En sık ve karakteristik başlangıç semptomları kronik sırt ağrısı ve tutukluğu olup, sinsi başlangıçlı ve künt karakterdedir. Spinal inflamasyon spondilit, spondilodiskit veya spondiloartrit olarak başlayabilir. Yapısal değişiklikler kemik yıkımından daha çok kemik yapımı kaynaklıdır. İnflamasyonun yeni kemik yapımını tetiklediği varsayılmasına rağmen inflamasyon ve kemik yapımı arasında yakın korelasyon bulunmamaktadır. Sindezmozitler ve ankiloz hastalığın en karakteristik özellikleri olup aylar, yıllar sonra bile konvansiyonel

radıyogramlarda görülebilmektedir. Azalmış kemik yoğunluğu, osteoporoz ve ön planda erkeklerde görülen hiperkifoza şiddetlendiren artmış fraktür oranı hastalığın yükünü ağırlaştırmaktadır (93).

Periferik artrit genellikle monoartiküler veya oligoartiküler olup sıklıkla alt ekstremiteleri etkilemektedir. Kalça ve omuz eklem tutulumu %20 oranında görülmektedir. Kalça eklemi tutulumu kötü prognostik bulgu olarak değerlendirilmektedir (93).

İris ve silier cismin akut inflamasyonu olan akut anterior üveit en sık görülen ekstraartiküler bulgusu olup %25-40 oranında görülmektedir.

Ankilozan spondilitin diğer ekstraartiküler bulguları gastrointestinal sistem, böbrekler, akciğerler ve kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir. AS, RA ve SLE gibi çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir. AS'li hastalarda subklinik aterosklerozun arttığı öne sürülmüştür (94). Ayrıca, AS'li hastalarda endotel fonksiyonunun sağlıklı popölasyona göre bozulduğu gösterilmiştir (36). Bununla birlikte aterosklerotik indeksler olarak intima-media kalınlığı (İMK), arter duvarı elastik parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada AS'li hastalar ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (95).

Ankilozan spondilit ve psöriatik artritte artmış osteoklast aktivitesi bulunmaktadır. Romatolojik hastalıklarda inflamasyon ilişkili kemik doku kaybında osteoklastlar anahtar konumdadır.

Tip II kollajen ve proteoglikan gibi kıkırdak yapılar AS'deki otoimmün yanıtta muhtemel hedefler olarak araştırılmaktadır. Hayvanlarda tip II kollajen ile oluşturulmuş artrit modelleri RA'ya benzemesine rağmen proteoglikan ile immünize edilen hayvanlarda AS'nin tipik özellikleri görülmektedir. Hastalarda mononükleer hücreler sakroiliak eklemler ve intervertebral diskleri yıkım ve ankiloza yol açacak şekilde işgal etmektedir. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücre yanıtları ve kollajen kaynaklı peptidler, AS'li hastaların periferik kan ve sinovyal sıvı örneklerinde saptanmıştır. T hücreleri ve makrofajları içeren hücre sel infiltratlar, immünohistolojik yöntemlerle sakroiliak eklem biyopsilerinde gösterilmiştir. Total kalça değişimi uygulanmış AS'li hastaların immünohistolojik femur başı incelemelerinde kıkırdak-kemik arayüzlerinde muhtemelen kıkırdak varlığına bağlı CD4+ ve CD8+ T hücre infiltratları gösterilmiştir. Ciddi kifoz nedeniyle spinal cerrahi uygulanan AS'li hastaların eklem immünohistolojik incelemeleri, uzun süreli hastalıkta bile inflamasyonun devam ettiğini göstermiştir (93).

Ankilozan spondilitli hastaların klinik takiplerinde ve uygulanan tedavilere yanıtlarının değerlendirilmesinde çeşitli anket ve ölçümleri içeren indekslerden faydalanılmaktadır. Söz konusu indeksler “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI), “Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index” (BASMI), “Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index” (BASFI)’dir.

Spondiloartritlerde hem doğal hem de adaptif immün yanıtların rolü olabilir. Sakroiliak eklemlerde TNF- α ekspresyonunda artışın bulunması, spondiloartritlerde çok etkili olan TNF- α inhibitörlerinin kullanımı için güçlü bir gerekçe sağlamıştır (93). TNF- α blokerleri klinik açıdan büyük fayda sağlamalarına rağmen endotel ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri olmadığına dair yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda AS’li olgulardan oluşturduğumuz bir altgrupta da TNF- α blokeri öncesi ve sonrası trombosit ve endotel aktivasyon parametrelerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda Haziran 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmanın etik değerlendirilmesi: Hastaların tümüne kan örnekleri alınmadan önce, çalışma protokolünün amacı ve uygulanacak testler ayrıntılı biçimde anlatıldı. Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın onayının alındığını belgeleyen “Bilgilendirilmiş Onay Formu” imzalatıldı (Ek I). Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak tasarlandığına ilişkin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.05.2007 tarihinde etik kurul onay belgesi alındı (Ek II).

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: TÜBAP-870).

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AS tanısıyla izlenen 59 hasta alındı. Bunun yanında, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne kontrol amacı ile başvuran, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 22 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Olgularda AS tanısı klinik, radyolojik ve “Modified New York Criteria 1984 for Ankylosing Spondylitis” ölçütlerine göre konulmuştu (96).

Değerlendirmeye alınan tüm olguların yaş, cins, hastalık süreleri, ilaç kullanımları, hastalıkları ile ilgili diğer bilgiler ve primer hastalık dışındaki diğer hastalıkları dosyalardan kaydedildi.

Ankilozan spondilit grubu çalışmaya alınmama ölçütleri:

- 1) Diyabetes mellitusu olanlar,
- 2) Hipertansiyonu olanlar,
- 3) Koroner arter hastalığı olanlar.

Kontrol grubu çalışmaya alınmama ölçütleri:

- 1) İlaç kullanımı,
- 2) Diyabetes mellitusu olanlar,
- 3) Hipertansiyonu olanlar,
- 4) Koroner arter hastalığı olanlar.

Ankilozan spondilitli hastaların demografik verileri, hastalık öyküleri hakkındaki bilgiler dosyalarından kaydedildi. Hastaların çalışmaya alındıkları günkü tam kan sayımları ile akut faz parametreleri olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ve “C-reactive protein” (CRP) değerlendirildi.

Ankilozan spondilitte hastaların klinik açıdan değerlendirilmesinde çeşitli anket ve ölçümleri içeren indekslerden yararlanıldı. Söz konusu indeksler BASDAI, BASMI, BASFI’dır.

Ankilozan spondilitli olgular hastalık aktivitesine göre BASDAI kullanılarak aktif (BASDAI>4) ve inaktif (BASDAI≤4) hastalığı olanlar olarak gruplandırıldı.

Onbeş AS’li hastadan oluşturduğumuz bir altgrupta ise ilgili testler, uygulanacak TNF- α blokeri tedavisinden önce ve tedaviden 12 hafta sonra olmak üzere iki kez yapıldı.

Kan örneklerinin alınması: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin hepsinden 30 dakikalık dinlenme sonrası istirahat, sabahleyin aç karnına, antekübital fossadan, turnike uygulanmadan, steril 21 G’lik kelebek iğneyle kan alındı. Alınan kanın ilk 2 ml’si atıldı. Geriye kalan kan, 2 tane sodyum sitratlı vacutainer tübe bölüştürüldü. İlk sitratla antikoagüle edilmiş kan örneği, tam kandan akım sitometrik çalışma için kullanıldı. Diğer sitratlı kan örneği, trombositten fakir plazma elde etmek için +4°C’da 2500 g’de 30 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazma ependorflara konularak, testler çalışılana kadar -84°C’de saklandı. TNF- α blokeri tedavisi uygulanan gruptaki olgulardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez kan örneği alındı.

P-Selektin, TMK ve TNK Komplekslerinin Akım-Sitometrik Yöntemle Tayini

CD62P’nin saptanması için 1/9 oranında HT (HEPES/Tyrode’s) buffer ile dilüe edilmiş sitratlı tam kan (10 μ l tam kan ve 90 μ l PBS tamponu), fluorescein isothiocyanate

(FITC) işaretli anti-CD41 (20 µl) ve phycoerythrin (PE) işaretli anti-CD62P (20 µl) ile inkübe edildi. Aktivasyon çalışması için örnekler 1 mM final konsantrasyonda “adenosine diphosphate” ADP eklendi (10 µl) (her olgu için ADP’li ve ADP’siz iki analiz yapıldı). Oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 20 dakika inkübe edildikten sonra örnek %2 formaldehid (800 µl) ile fikse edilerek, akım sitometri cihazında analiz yapıldı (EPICS XL2, Coulter, Miami, FL, USA). Negatif pozitif ayrımını yapacak kursörün yeri, histogramda CD62P yerine PE ile işaretli izotipik kontrol antikoru kullanılarak CD62P yüzdesi belirlendi.

Lökosit-trombosit komplekslerinin saptanması için çalışma yapılacak her tübe sitratlı tam kan (60 µl), CD14 (PE) (5 µl), CD41 (FITC) (5 µl) konularak oda sıcaklığında inkübe edildi. Karanlık ortamda 15 dakika inkübe edildikten sonra, %2’lik formaldehid (100 µl) ile trombositler fikse edildi. 10 dakikalık fiksasyondan sonra eritrositlerin lizisi gerçekleştirildi. Süspanse edilecek hücreler akım sitometri cihazında hazırlanmış panelde analiz edildi. Monositler ve nötrofiller ikili histogramlarda anti-CD14 (monosit belirteci) ile boyanma ve “forward scatter-side scatter” özelliklerine göre sistem II yazılımı kullanılarak belirlenip, sonrasında nötrofiller ve monositler üzerinden ayrı ayrı kapı alınarak anti-CD41 pozitifliği açısından analiz yapıldı. Pozitiflik sınırını belirlemek için izotip kontrol antikoru CD41 (PE) yerine kullanıldı (16,97,98).

sE-selektin tayini: Human sE-selektin ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria, Europe) kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile plazma sE-selektin düzeyi çalışıldı. Normal plazma sE-selektin düzeyi $52,8 \pm 17,4$ ng/ml olarak kabul edildi.

sCD40L tayini: Human sCD40L ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria, Europe) kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile serum sCD40L düzeyi çalışıldı. Normal serum sCD40L düzeyi $2,13 \pm 1,0$ ng/ml olarak kabul edildi.

CD14(PE): IOTest CD14-PE Kit (Immunotech, a Beckman Coulter Company, France) kullanılmıştır.

CD41(FITC): IOTest CD41-FITC Kit (Immunotech, a Beckman Coulter Company, France) kullanılmıştır.

CD62P(PE): IOTest CD62-PE Kit (Immunotech, a Beckman Coulter Company, France) kullanılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp1331.00197) programları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, gruplara ilişkin sürekli değişkenler normal dağılıma uydukları için eşlenmemiş t testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında ise eşlenmiş t testi kullanıldı. Gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, uygun durumda “Fisher’s exact test” kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesi için, Pearson korelasyon testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, Haziran 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında AS tanısı ile izlenen, 11 kadın, 48 erkek toplam 59 hastaya ilişkin veriler değerlendirildi. Sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu ise 8 kadın ve 14 erkek olgudan oluşturuldu.

Ankilozan spondilitli hastaların yaş ortalaması ($36,7 \pm 9,1$ yıl) ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması ($33,1 \pm 6,3$ yıl) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,086$).

Ankilozan spondilitli hastaların ortalama hastalık süresi 12 yıldır. AS'li hastaların 51'i (%86,4) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 37'si (%62,7) sülfasalazin ve 28'i (%47,4) TNF- α blokeri kullanıyordu.

Hastaların 7'sinde (%11,8) kalça protezi mevcuttu. Hastaların 9'unda (%15,2) üveit saptanmıştı.

Sağlıklı kontrol grubunda sigara içen, herhangi bir ilaç tedavisi kullanan ve bilinen inflamatuvar hastalığı olan yoktu.

Çalışmaya alınan AS ve kontrol gruplarının genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan AS ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	AS	Kontrol grubu
n (K/E)	59 (11/48)	22 (8/14)
Yaş (yıl)	36,7±9,1	33,1±6,3
Hastalık süresi (yıl)	12±7	-
NSAİİ kullanımı (n;%)	51 (86,4)	-
Sülfasalazin kullanımı (n;%)	37 (62,7)	-
TNF- α blokeri kullanımı (n;%)	28 (47,4)	-
Steroid kullanımı (n;%)	5 (8,5)	-
Metotreksat kullanımı (n;%)	8 (13,6)	-
Üveit varlığı (n;%)	9 (15,2)	-
Kalça protezi varlığı (n;%)	7 (11,8)	-

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir.

NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, TNF- α : tumour necrosis factor- α .

Ankilozan Spondilitli Grup ve Kontrol Grubu Hemogram ve Akut Faz Yanıtları

Ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalama ESH ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$) gibi inflamatuvar parametre düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Ankilozan spondilitli grubun hemoglobin ($p=0,078$) düzeyi kontrol grubundan düşük olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi. AS'li grupta trombosit ($p=0,054$) ve lökosit ($p=0,072$) düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hematokrit ($p=0,179$) düzeyi açısından gruplar arasında fark yoktu.

Ankilozan spondilitli grup ile kontrol grubunun inflamatuvar parametre ve hemogram değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan AS ve kontrol gruplarının hemogram ve inflamatuvar parametre sonuçları

	AS	Kontrol grubu	p değeri
n (K/E)	59 (11/48)	22 (8/14)	0,450
Lökosit (/mm ³)	7902±1904	7068±1598	0,072
Hemoglobin (g/dl)	12,8±1,7	13,6±1,6	0,078
Hematokrit (%)	38,7±4,7	40,2±4,4	0,179
Trombosit (/mm ³)	298258±75508	263727±54972	0,054
ESH (mm/saat)	33,5±29,1	8,8±6,3	<0,001
CRP (mg/dl)	1,9±2,3	0,3±0,3	<0,001

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmemiş t-test kullanılmıştır. **ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein

Ankilozan Spondilitli Olguların Hastalık Aktivite İndeksleri

Ankilozan spondilitli hastaların aktivite skorları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan AS'li hastaların hastalık aktivite skorları

	AS
n (K/E)	58 (11/47)
BASDAI	3,55±2,16
BASMI	4,65±2,09
BASFI	3,72±2,63

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Ankilozan Spondilitli Grup ve Kontrol Grubunun Trombosit ve Endotel Aktivasyonu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Ankilozan spondilitli grubun sCD40L düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,016). AS'li hastaların sE-selektin düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber kontrol grubundan daha düşüktü (p=0,064).

Trombosit-monosit kompleks düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,013). AS'li grubun TNK düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber kontrol grubundan yüksekti (p=0,079). CD62P-pozitif trombosit (p=0,897) ve ADP ile uyarı

sonrası CD62P-pozitif trombosit ($p=0,856$) düzeylerine bakıldığında AS'li grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Grupların trombosit ve endotel aktivasyonu göstergeleri Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. AS ve kontrol gruplarının trombosit ve endotel aktivasyonu gösterge sonuçları

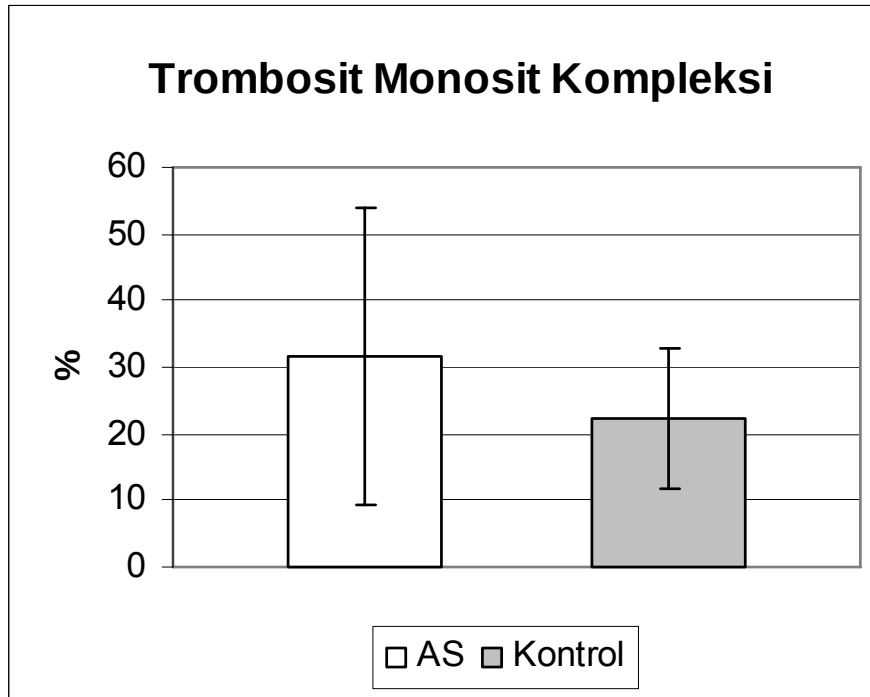
	AS	Kontrol	p değeri
n (K/E)	59(11/48)	22 (8/14)	
Trombosit-monosit kompleksi (%)	31,7±22,3	22,3±10,6	0,013
Trombosit-nötrofil kompleksi (%)	16,1±11,1	12,8±5,1	0,079
CD62P-pozitif trombosit (%)	5,7±3,3	5,6±3,6	0,897
ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit	9,9±8,6	10,3±6,2	0,856
sE-selektin (ng/ml)*	22,6±7,8	27,2±9,5	0,064
sCD40L (ng/ml)*	1,5±0,7	1,1±0,4	0,016

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmemiş t-test kullanılmıştır.

(*): sE-selektin düzeyi ve sCD40L düzeyi ise 35 hastada hesaplanmıştır.

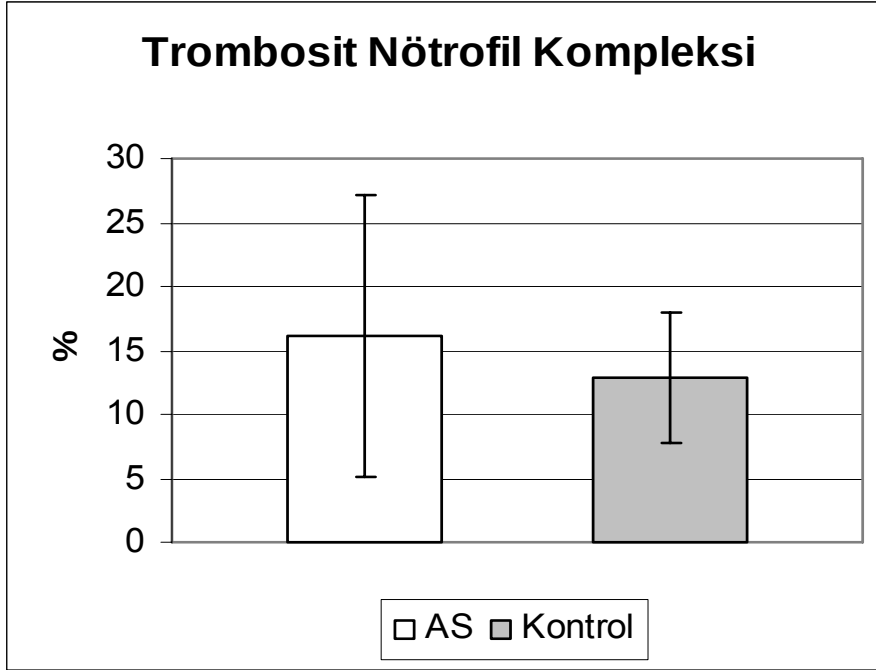
sCD40L: solübl CD40 ligand, ADP: adenosine diphosphate

Şekil 1'de AS'li grup ve kontrol grubu TMK oranları görülmektedir.

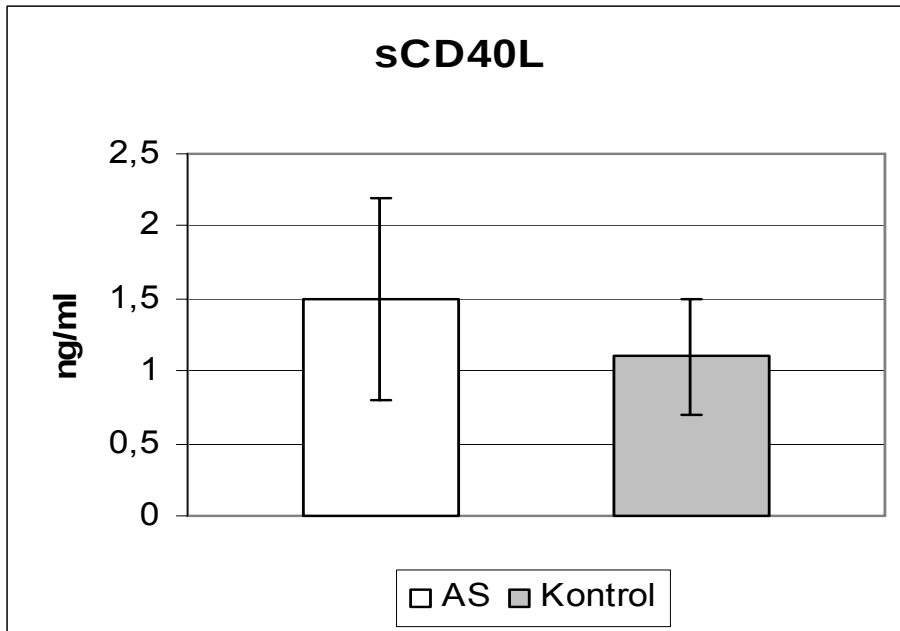


Şekil 1. AS'li grup ve kontrol grubu TMK oranları ($p=0,013$)

Şekil 2’de AS’li grup ve kontrol grubunda TNK oranları, Şekil 3’te ise AS’li grup ve kontrol grubunun sCD40L düzeyleri görülmektedir.



Şekil 2. AS’li grup ve kontrol grubunda TNK oranları (p=0,079)



Şekil 3. AS’li grup ve kontrol grubunun sCD40L düzeyleri (p=0,016)

Aktif ve İnaktif Hastalık Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışma sonuçları analiz edilirken AS'li hastalar BASDAI skoruna göre aktif (BASDAI>4) ve inaktif hastalığı olanlar şeklinde belirlendi. Aktif ve inaktif hastalık grupları olgularının ESH, CRP, lökosit, trombosit düzeyleri, trombosit ve endotel aktivasyonu parametreleri sonuçları karşılaştırıldı.

Aktif hastalık grubunda 29 ve inaktif hastalık grubunda 30 hasta bulunmaktaydı. Grupların yaş dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,381$).

Aktif hastalık grubunun ESH ($p=0,068$) ve CRP ($p=0,163$) düzeyleri inaktif hastalık grubundan yüksek olmakla beraber bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Aktif hastalık grubunda trombosit düzeyi inaktif hastalık grubundan anlamlı yüksekti ($p=0,036$). Grupların lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,935$).

Aktif ve inaktif hastalık gruplarındaki olguların yaşları ile inflamatuvar parametre, lökosit ve trombosit düzeyleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. Aktif ve inaktif hastalık gruplarının inflamatuvar parametre, lökosit ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif hastalık BASDAI>4	İnaktif hastalık BASDAI≤4	p değeri
N (K/E)	29	30	0,481
Yaş (yıl)	37,9±9,4	35,7±9	0,381
ESH (mm/saat)	40,7±30,9	26,7±26,1	0,068
CRP (mg/dl)	2,3±2,3	1,5±2,3	0,163
Lökosit (/mm ³)	7924±1874	7882±1963	0,935
Trombosit (/mm ³)	319643±72503	278300±73882	0,036

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmemiş t-test kullanılmıştır.
ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Aktif ve İnaktif Hastalık Gruplarının Trombosit ve Endotel Aktivasyonu Göstergelerinin Karşılaştırılması

Aktif ve inaktif hastalık gruplarının trombosit ve endotel aktivasyonu ile ilişkili parametreleri karşılaştırıldı.

Aktif ve inaktif hastalık grupları arasında TNK ($p=0,943$), CD62P-pozitif trombosit ($p=0,947$) ve ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit ($p=0,290$) düzeyleri arasında

anlamlı fark yoktu. Aktif hastalık grubunda TMK düzeyi inaktif hastalık grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,085$).

Grupların sE-selektin ($p=0,964$) ve sCD40L ($p=0,646$) düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Aktif ve inaktif hastalık gruplarındaki olguların TMK, TNK, CD62P-pozitif trombosit ve ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit düzeyleri Tablo 6’da görülmektedir. Ayrıca Şekil 4’te aktif ve inaktif AS’li grupların TMK oranları gösterilmiştir.

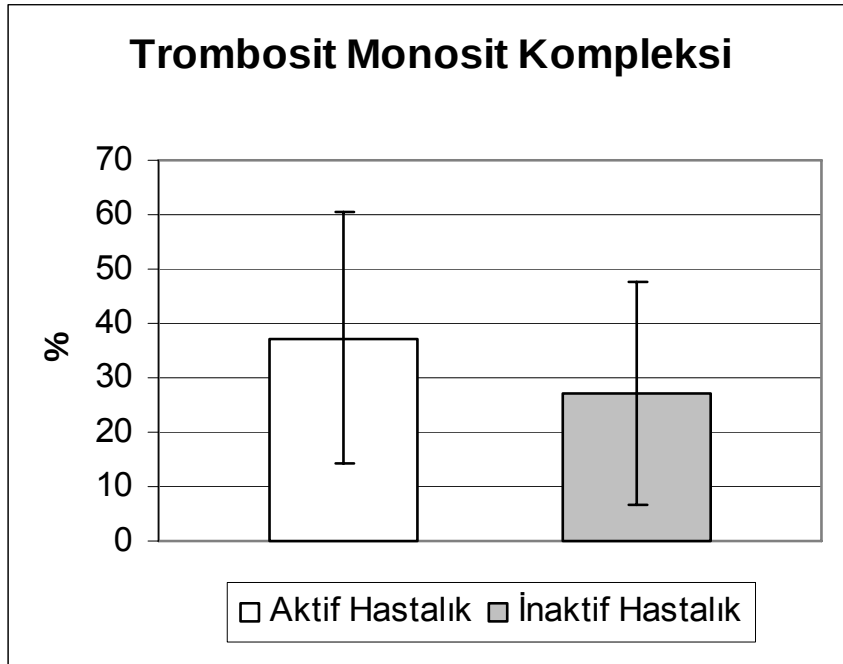
Tablo 6. Aktif ve inaktif hastalık gruplarının trombosit ve endotel aktivasyonu göstergelerinin karşılaştırılması.

	Aktif hastalık	İnaktif hastalık	p değeri
N (K/E)	29	30	0,481
Trombosit-monosit kompleksi (%)	37,3±23,2	27,2±20,6	0,085
Trombosit-nötrofil kompleksi (%)	16,3±9,5	16,1±12,6	0,943
CD62P-pozitif trombosit (%)	5,7±3,5	5,7±3,2	0,947
ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit (%)	11,3±11,5	8,8±4,6	0,290
sE-selektin (ng/ml)*	22,7±7,8	22,5±8	0,964
sCD40L (ng/ml)*	1,5±0,7	1,4±0,8	0,646

Sonuçlar ortalama±SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmemiş t-test kullanılmıştır.

(*): sE-selektin ve sCD40L 19’unda aktif, 16’sında inaktif hastalık bulunan 35 olguda çalışılmıştır.

sCD40L: solübl CD40 ligand, ADP: adenosine diphosphate.



Şekil 4. Aktif AS’li grup ile inaktif AS’li grubun TMK oranları ($p=0,085$)

Ankilozan Spondilitli Hastaların TNF- α Blokeri ile Tedavi Öncesi ve 12 Hafta Sonrasında Hemogram ve İnflamatuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Ankilozan spondilitli 15 hastanın TNF- α blokeri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftada inflamatuvar parametreleri, trombosit ve endotel aktivasyonu göstergeleri, BASDAI, BASMI, BASFI hastalık aktivite skorlarının sonuçları karşılaştırıldı.

Ankilozan spondilitli hastalarda TNF- α blokeri ile tedavi sonrası ortalama ESH (p=0,018) ve CRP (p=0,039) düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük saptandı. TNF- α blokeri tedavisi sonrasında ortalama lökosit düzeylerinde düşme görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,218).

Ortalama hemoglobin (p=0,005), hematokrit (p=0,011) düzeylerinde TNF- α blokeri ile tedavi sonrasında anlamlı olarak yükselme saptandı (p=0,005). TNF- α blokeri ile tedavi sonrasında ortalama trombosit sayısında düşüş istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,004).

“Tumour necrosis factor- α ” blokeri ile tedavi öncesi ve sonrası AS’li hastaların hemogram ve inflamatuvar parametre düzeyleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. AS’li hastaların TNF- α blokeri tedavisi öncesi ve 12 hafta sonrasında hemogram ve inflamatuvar parametre sonuçları

	TNF-α blokeri ile tedavi öncesi	TNF-α blokeri ile tedavi sonrası	p değeri
n (K/E)	15 (3/12)	15 (3/12)	1
Lökosit (/mm ³)	7739 $\pm$ 1450	7064 $\pm$ 2051	0,218
Hemoglobin (g/dl)	12,8 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 1,6	0,005
Hematokrit (%)	38,7 $\pm$ 5,1	40,5 $\pm$ 4	0,011
Trombosit (/mm ³)	326266 $\pm$ 88615	296800 $\pm$ 91902	0,004
ESH (mm/saat)	44,4 $\pm$ 37,9	20,7 $\pm$ 19,2	0,018
CRP (mg/dl)	2,3 $\pm$ 2,5	0,8 $\pm$ 1,3	0,039

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmiş t-test kullanılmıştır.

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Ankilozan Spondilitli Hastaların TNF- α Blokeri Tedavisi Öncesi ve 12 Hafta Sonrasında Trombosit ve Endotel Aktivitesi İle İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

“Tumour necrosis factor- α ” blokeri ile tedavi sonrası TMK (p=0,745) ve TNK (p=0,842) düzeyleri ile CD62P-pozitif trombosit (p=0,572) ile ADP ile uyarılan trombosit (p=0,407) düzeylerinde TNF- α blokeri ile tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

“Tumour necrosis factor- α ” blokeri ile tedavi sonrası sCD40L (p=0,430) ve sE-selektin (p=0,401) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8’de TNF- α blokeri ile tedavi öncesi ve sonrasında trombosit ve endotel aktivasyonu gösterge sonuçları görülmektedir.

Tablo 8. AS’li hastaların TNF- α blokeri tedavisi öncesi ve 12 hafta sonrasında trombosit ve endotel aktivasyonu gösterge sonuçları

	TNF- α blokeri ile tedavi öncesi	TNF- α blokeri ile tedavi sonrası	p değeri
n (K/E)	15 (3/12)	15 (3/12)	1
sE-selektin (ng/ml)	21,3 $\pm$ 4,9	23,5 $\pm$ 10,2	0,401
sCD40L (ng/ml)	1,8 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 1	0,430
Trombosit-monosit kompleksi (%)	26,8 $\pm$ 17,3	24,3 $\pm$ 23,3	0,745
Trombosit-nötrofil kompleksi (%)	12,9 $\pm$ 8,9	13,9 $\pm$ 15,6	0,842
CD62P-pozitif trombosit (%)	6 $\pm$ 4	5,4 $\pm$ 3,9	0,572
ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit (%)	8,8 $\pm$ 5	9,8 $\pm$ 6,7	0,407

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmiş t-test kullanılmıştır. **sCD40L:** solübl CD40 ligand, **ADP:** adenosine diphosphate, **TNF- α :** tumour necrosis factor- α

Ankilozan Spondilitli Hastaların TNF- α Blokeri Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Hastalık Aktivite Skorlarının Karşılaştırılması

Ankilozan spondilit hastalık aktivite skorları değerlendirildiğinde; TNF- α blokeri ile tedavi sonrası BASDAI (p=0,002), BASMI (p<0,001) ve BASFI (p=0,005) skorları TNF- α blokeri ile tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı düşüktü.

Tablo 9’da TNF- α blokeri ile tedavi edilen AS’li hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki hastalık aktivite skorları görülmektedir.

Tablo 9. AS’li hastaların TNF- α blokeri tedavisi öncesi ve 12 hafta sonrasında hastalık aktivite skorları

	TNF- α blokeri ile tedavi öncesi	TNF- α blokeri ile tedavi sonrası	p değeri
n (K/E)	15 (3/12)	15 (3/12)	1
BASDAI	4,4 $\pm$ 1,9	2,4 $\pm$ 1,6	0,002
BASMI	5,3 $\pm$ 1,9	3,5 $\pm$ 2,2	<0,001
BASFI	4,2 $\pm$ 2,4	2,4 $\pm$ 2,1	0,005

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında eşlenmiş t-test kullanılmıştır. **TNF- α :** tumour necrosis factor- α , **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Hastalık Aktivitesi, Akut Faz Yanıtları, Trombosit ve Endotel Aktivasyon Parametreleri Arasındaki İlişki

Trombosit-monosit kompleks düzeyi TNK düzeyi ($r=0,832$, $p<0,001$), CRP düzeyi ($r=0,313$, $p=0,017$) ve trombosit sayısı ($r=0,428$, $p=0,001$) ile korelasyon gösteriyordu.

Trombosit-nötrofil kompleks düzeyi ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($r=0,272$, $p=0,039$).

Trombosit sayısı, ESH ($r=0,425$, $p=0,001$) ve lökosit düzeyi ($r=0,351$, $p=0,007$) ile pozitif korelasyon gösterirken, hemoglobin düzeyi ($r=-0,345$, $p=0,008$) ile negatif olarak korele idi.

Hastalık süresi, yaş ve BASMI değeri ile korelasyon gösteriyordu (sırasıyla $r=0,412$, $p=0,001$ ve $r=0,438$, $p=0,001$).

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index değeri, ESH ($r=0,265$, $p=0,045$), trombosit sayısı ($r=0,372$, $p=0,004$) ve BASFI değeri ($r=0,669$, $p<0,001$) ile pozitif korelasyon gösterirken, hemoglobin düzeyi ($r=-0,265$, $p=0,044$) ile negatif olarak korele idi.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index düzeyi ile BASFI düzeyi ($r=0,433$, $p=0,001$) arasında korelasyon mevcuttu.

sCD40L düzeyinin trombosit sayısı ile pozitif korelasyonu mevcuttu ($r=0,349$, $p=0,04$).

Tablo 10'da çalışmaya alınan hastaların hastalık aktivitesi, akut faz yanıtları, trombosit ve endotel aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların hastalık aktivitesi, akut faz yanıtları, trombosit ve endotel aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki

	sCD40L (ng/ml)	sE-sel (ng/ml)	TMK (%)	TNK (%)	CD62P (%)	ADP'li CD62P (%)	ESH mm/sa	CRP (mg/dl)	Lök. (/mm ³)	Hgb (gr/dl)	Trb. (/mm ³)	BASDAI
sE-sel (ng/ml)	0,27 0,12											
TMK (%)	0,15 0,38	-0,07 0,65										
TNK (%)	0,13 0,42	0,02 0,89	0,83 <0,001									
CD62P (%)	0,18 0,27	0,13 0,44	0,01 0,92	-0,30 0,82								
ADP'li CD62P (%)	0,12 0,46	0,11 0,53	-0,09 0,49	-0,10 0,41	0,24 0,06							
ESH (mm/sa)	0,14 0,40	0,15 0,38	0,22 0,09	0,07 0,60	0,22 0,08	-0,04 0,75						
CRP (mg/dl)	0,19 0,25	-0,10 0,57	0,31 0,01	0,21 0,11	0,12 0,34	-0,07 0,55	0,74 <0,001					
Lök. (/mm³)	0,06 0,70	-0,13 0,44	0,23 0,08	0,12 0,34	0,07 0,57	-0,02 0,87	0,11 0,37	0,23 0,08				
Hgb (gr/dl)	0,08 0,63	-0,17 0,32	-0,18 0,16	-0,11 0,41	-0,16 0,22	0,09 0,50	-0,62 <0,001	-0,47 <0,001	0,04 0,73			
Trb. (/mm³)	0,34 0,04	-0,13 0,46	0,42 0,001	0,27 0,03	0,03 0,78	-0,11 0,37	0,42 0,001	0,52 <0,001	0,35 0,007	-0,34 0,008		
BASDAI	0,12 0,46	-0,14 0,40	0,16 0,22	-0,04 0,76	0,10 0,43	0,13 0,31	0,26 0,04	0,24 0,06	0,05 0,70	-0,26 0,04	0,37 0,004	
BASMI	0,09 0,60	0,02 0,87	-0,02 0,85	-0,16 0,21	-0,08 0,53	0,12 0,34	0,13 0,30	0,09 0,46	0,03 0,79	-0,10 0,43	0,05 0,66	0,19 0,14
BASFI	0,11 0,49	-0,02 0,89	0,22 0,08	-0,01 0,92	0,005 0,97	0,13 0,30	0,24 0,06	0,22 0,08	0,11 0,39	-0,18 0,15	0,23 0,08	0,66 <0,001

Üstteki değerler “r” katsayısını, alttakiler ise p değerini göstermektedir.

sCD40L: solübl CD40 ligand, **sE-sel.:** solübl E-selektin, **TMK:** trombosit-monosit kompleksi, **TNK:** trombosit-nötrofil kompleksi, **ADP:** adenosine diphosphate, **ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **Lök.:** lökosit, **Hgb:** hemoglobin, **Trb.:** trombosit, **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Kontrol Grubu Sonuçlarının Korelasyonu

Kontrol grubunda sCD40L düzeyi yaş ($r=-0,463$, $p=0,04$) ile negatif korelasyon gösterirken, AS'li hasta grubunda yaş ($r=0,253$, $p=0,143$) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Kontrol grubu ve AS'li grupta sE-selektin düzeyinin diğer parametrelerle anlamlı ilişkisi saptanmadı.

CD62P-pozitif trombosit düzeyi, ADP ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit düzeyi ($r=0,692$, $p<0,001$) ile pozitif korelasyon gösterirken, hemoglobin düzeyi ($r=-0,444$, $p=0,038$) ile negatif korelasyona sahipti.

“Adenosine diphosphate” ile uyarı sonrası CD62P-pozitif trombosit düzeyi ile hemoglobin düzeyi ($r=-0,490$, $p=0,021$) arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Trombosit-monosit kompleksi, TNK ($r=0,547$, $p=0,008$) ile pozitif korelasyona sahipti.

CRP düzeyi, hemoglobin düzeyi ($r=0,541$, $p=0,009$) ile pozitif korelasyona sahipti.

Çalışmaya Alınan AS'li Hastalar ve Kontrol Grubu Olgularının Klinik Özellikleri, Hemogram Parametreleri, Akut Faz Yanıtları ile Endotel ve Trombosit Aktivasyon Parametre Sonuçları

Tablo 11'de AS'li grubun klinik özellikleri ve hemogram parametreleri, Tablo 12'de AS'li grubun akut faz yanıtları, endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri, Tablo 13'te ise kontrol grubu klinik özellikleri, hemogram parametreleri, akut faz yanıtları ile endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri görülmektedir.

Tablo 11. AS'li grubun klinik özellikleri ve hemogram parametreleri

İsim	Protokol No	Cins	Yaş	Hastalık Süresi	Sigara	Protez	Üveit	NSAİİ	Steroid	TNF- α blokeri	SAZ	MTX	Lök. ilk (/mm ³)	Lök. son (/mm ³)	Hgb ilk (g/dl)	Hgb son (g/dl)	Htc ilk (%)	Htc son (%)	Trb. ilk (/mm ³)	Trb. son (/mm ³)
EG	192089	E	31	11	-	-	-	+	-	+	-	-	6510	-	14,3	-	43,5	-	290000	-
SD	63385	E	32	15	-	-	-	-	-	+	-	-	5980	-	14,6	-	43,0	-	199000	-
ÜE	11966	E	33	18	+	-	-	+	-	+	+	+	10500	-	12,2	-	36,8	-	204000	-
ÖB	283641	E	22	18	+	-	-	+	-	-	+	+	9680	4050	13,7	13,0	40,7	39,4	430000	437000
AÖ	71871	K	36	12	+	-	-	+	+	+	-	-	12300	-	12,0	-	36,4	-	384000	-
AÖ	238747	E	42	15	+	-	-	+	+	+	+	+	9600	-	11,8	-	34,5	-	369000	-
HY	280099	E	25	7	+	-	-	+	-	-	+	-	12400	-	14,0	-	42,8	-	326000	-
AK	194951	E	39	14	-	+	-	+	-	+	+	-	8430	-	14,6	-	43,7	-	254000	-
TB	276290	E	29	10	-	+	-	+	+	+	+	+	8950	-	14,0	-	41,9	-	232000	-
GG	229321	K	39	10	+	-	-	+	-	+	+	-	11100	-	10,7	-	32,2	-	314000	-
NB	249218	E	37	15	+	+	-	+	-	+	+	-	9940	-	11,8	-	37,2	-	329000	-
BS	262333	E	30	2	+	-	-	+	-	+	-	-	7220	-	14,5	-	43,1	-	174000	-
AE	234863	E	33	10	-	-	-	+	+	+	+	+	11000	-	13,1	-	38,4	-	313000	-
ZB	245461	E	32	11	+	-	-	+	-	+	+	-	6340	-	12,3	-	36,7	-	210000	-
HG	38436	E	44	20	-	+	+	+	-	+	+	-	8330	-	17,5	-	51,5	-	208000	-
AA	252389	E	40	27	-	+	-	+	+	+	+	-	7740	-	11,3	-	33,4	-	336000	-
NB	281141	E	35	17	+	-	+	+	-	-	-	-	9260	12100	14,3	15,9	43,1	42,9	351000	305000
EK	272449	E	36	2	-	-	-	-	-	+	-	-	10400	-	13,9	-	40,8	-	285000	-
İK	210460	E	43	4	+	-	-	+	-	+	+	-	6790	-	14,6	-	43,4	-	229000	-
AT	239837	E	35	22	+	-	-	+	-	+	+	-	7900	-	16,3	-	47,0	-	247000	-

E: erkek, K: kadın, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, TNF- α : tumour necrosis factor- α , SAZ: sülfasalazin, MTX: metotreksat, Lök.: lökosit, Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, Trb.: trombosit

Tablo 11 (devamı). AS'li grubun klinik özellikleri, hemogram parametreleri

İsim	Protokol No	Cins	Yaş	Hastalık Süresi	Sigara	Protez	Üveit	NSAİİ	Steroid	TNF- α blokeri	SAZ	MTX	Lök. ilk (/mm ³)	Lök. son (/mm ³)	Hgb ilk (g/dl)	Hgb son (g/dl)	Htc ilk (%)	Htc son (%)	Trb. ilk (/mm ³)	Trb. son (/mm ³)
AS	287344	E	42	17	+	-	-	+	-	-	-	-	8110	-	13,0	-	38,3	-	300000	-
CA	287368	E	29	4	-	-	-	+	-	-	+	-	6610	-	12,2	-	36,4	-	398000	-
CU	298612	E	24	13	-	-	-	+	-	-	-	-	7560	6400	10,0	12,3	31,5	36,5	279000	242000
HA	284825	E	36	10	+	-	-	+	-	+	+	-	4920	-	11,5	-	34,3	-	204000	-
İS	246139	E	64	17	-	-	-	+	-	-	+	-	6480	6200	12,3	12,7	36,3	38,9	269000	191000
EG	301638	K	38	14	-	-	-	+	-	-	+	-	5440	5130	11,9	13,1	34,7	39,0	424000	393000
MK	176869	K	48	22	+	-	+	+	-	-	+	-	8540	8300	12,2	12,8	35,0	37,9	336000	301000
MŞ	154827	E	42	5	+	-	-	+	-	-	-	-	8820	7100	11,8	13,9	40,2	42,8	299000	234000
KB	294089	E	27	10	-	-	-	-	-	-	+	-	6290	7740	15,2	15,4	45,5	45,6	233000	217000
OK	304359	E	29	7	-	-	-	+	-	-	+	-	6140	-	11,5	-	34,6	-	264000	-
SD	245184	E	25	3	+	-	+	+	-	-	+	-	10300	-	14,9	-	41,8	-	396000	-
AM	288878	E	45	3	-	-	+	+	-	-	-	-	6760	-	16,3	-	48,0	-	257000	-
KK	48999	E	48	14	+	+	-	-	-	+	+	-	6900	-	12,3	-	36,7	-	293000	-
AK	73221	K	37	13	+	-	+	+	-	-	+	-	6650	-	11,6	-	35,0	-	269000	-
SG	89854	K	26	4	-	-	-	+	-	+	-	-	9300	-	13,0	-	39,0	-	311000	-
AK	304129	E	32	3	+	-	-	+	-	-	+	-	8460	-	13,4	-	41,0	-	327000	-
TB	292998	E	31	8	-	-	-	+	-	-	+	-	10600	7700	13,2	14,6	39,0	42,7	300000	288000
SA	49566	E	45	20	-	-	-	+	-	+	+	-	6190	-	13,0	-	40,8	-	287000	-
HB	305114	E	48	17	+	-	-	-	-	-	+	-	6080	-	11,1	-	34,8	-	313000	-
SK	294754	K	48	22	-	-	-	+	-	+	+	-	5060	-	13,0	-	39,0	-	209000	-

E: erkek, K: kadın, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, TNF- α : tumour necrosis factor- α , SAZ: sülfasalazin, MTX: metotreksat, Lök.: lökosit, Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, Trb.: trombosit

Tablo 11 (devamı). AS'li grubun klinik özellikleri, hemogram parametreleri

İsim	Protokol No	Cins	Yaş	Hastalık Süresi	Sigara	Protez	Üveit	NSAİİ	Steroid	TNF- α blokeri	SAZ	MTX	Lök. ilk (/mm ³)	Lök. son (/mm ³)	Hgb ilk (g/dl)	Hgb son (g/dl)	Htc ilk (%)	Htc son (%)	Trb. ilk (/mm ³)	Trb. son (/mm ³)
EÇ	40282	E	32	10	-	-	-	+	-	-	+	+	6210	5700	11,2	12,1	35,5	36,9	279000	217000
SÖ	257132	E	30	7	+	-	-	+	-	+	-	-	5340	-	13,4	-	40,7	-	344000	-
AG	219373	E	30	17	-	-	-	+	-	-	+	-	6860	4760	14,9	15,7	44,9	46,8	194000	194000
GH	65892	E	32	15	-	-	-	+	-	-	-	-	10200	-	13,4	-	40,5	-	338000	-
İU	289347	E	60	29	+	-	+	-	-	+	-	-	6670	-	12,7	-	39,8	-	208000	-
YK	305412	E	36	13	-	-	-	+	-	-	+	-	7830	6980	13,6	14,2	40,9	43,1	262000	260000
SK	308165	E	61	7	-	-	-	+	-	-	+	-	9900	-	12,5	-	38,7	-	386000	-
KT	131388	E	37	15	+	-	-	+	-	-	-	-	9180	-	9,9	-	31,3	-	262000	-
AK	306862	K	29	3	+	-	-	+	-	-	-	-	8350	10000	9,4	11,1	28,7	33,3	469000	381000
AS	314232	E	36	14	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BM	311321	E	35	25	-	-	+	-	-	-	-	-	7150	6100	15,4	15,8	46,0	45,3	279000	297000
HT	295866	K	36	1	-	-	-	+	-	+	+	-	5400	-	11,8	-	35,9	-	221000	-
ÖK	143557	K	40	11	-	-	-	+	-	+	+	+	5540	-	10,9	-	33,5	-	330000	-
FC	275726	E	29	3	+	-	-	+	-	+	+	+	9300	-	10,0	-	30,4	-	494000	-
MT	57450	E	27	2	+	-	-	-	-	-	-	-	7010	-	11,4	-	34,8	-	324000	-
ÇT	178260	E	45	27	+	+	-	+	-	+	-	-	7500	-	14,1	-	41,3	-	222000	-
CS	316192	E	27	6	+	-	-	+	-	-	-	-	8800	-	12,0	-	36,4	-	335000	-
SK	117816	E	36	9	-	-	-	+	-	-	+	-	7020	7700	12,8	11,6	38,7	35,8	490000	495000
BÜ	13058	K	53	10	+	-	+	+	-	-	+	-	4500	-	10,9	-	33,8	-	210000	-

E: erkek, K: kadın, NSAİİ: nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, TNF- α : tumour necrosis factor- α , SAZ: sülfasalazin, MTX: metotreksat, Lök.: lökosit, Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, Trb.: trombosit

Tablo 12. AS'li grubun akut faz yanıtları, endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri

İsim	Protokol No	ESH ilk (mm/sa)	ESH son (mm/sa)	CRP ilk (mg/dl)	CRP son (mg/dl)	sEsel. ilk (ng/ml)	sEsel. son (ng/ml)	sCD40L ilk (ng/ml)	sCD40L son (ng/ml)	TMK ilk (%)	TMKson (%)	TNK ilk (%)	TNK son (%)	CD62P ilk (%)	CD62P son (%)	ADP'li CD62P ilk (%)	ADP'li CD62P Son (%)	BASDAİ ilk	BASDAİ son	BASMI ilk	BASMI son	BASFI ilk	BASFI son
EG	192089	6	-	0,1	-	-	-	-	-	32,0	-	14,2	-	3,0	-	9,6	-	1,2	-	2	-	3,3	-
SD	63385	8	-	0,4	-	-	-	-	-	25,5	-	12,2	-	5,2	-	9,3	-	6,6	-	5	-	8,4	-
ÜE	11966	42	-	4,9	-	-	-	-	-	30,3	-	11,6	-	4,3	-	9,5	-	1,2	-	3	-	2,0	-
ÖB	283641	49	70	5,1	4,1	17,6	15,0	2,3	2,3	43,0	5,9	13,1	5,0	2,2	3,2	6,6	8,3	3,8	1,8	9	9	4,1	6,6
AÖ	71871	53	-	1,7	-	26,0	-	2,2	-	77,9	-	31,5	-	0,8	-	7,1	-	4,8	-	7	-	8,7	-
AÖ	238747	10	-	0,1	-	8,7	-	0,6	-	61,6	-	15,8	-	12,8	-	13,8	-	4,8	-	6	-	8,0	-
HY	280099	25	-	1,7	-	17,0	-	0,8	-	43,2	-	12,4	-	7,0	-	9,7	-	1,8	-	4	-	1,2	-
AK	194951	39	-	1,2	-	-	-	-	-	70,5	-	53,4	-	9,3	-	13,0	-	1,4	-	2	-	3,2	-
TB	276290	4	-	0,3	-	13,3	-	1,1	-	43,5	-	20,9	-	9,9	-	11,5	-	3,2	-	4	-	0,3	-
GG	229321	42	-	1,3	-	-	-	-	-	10,3	-	14,0	-	4,2	-	6,8	-	2,0	-	3	-	1,0	-
NB	249218	16	-	0,3	-	42,2	-	1,5	-	40,2	-	32,6	-	9,9	-	10,5	-	0,0	-	7	-	1,0	-
BS	262333	4	-	0,1	-	23,1	-	0,8	-	55,2	-	40,6	-	3,6	-	4,9	-	0,4	-	1	-	0,8	-
AE	234863	26	-	4,6	-	13,2	-	1,6	-	23,2	-	15,5	-	6,8	-	11,8	-	5,7	-	3	-	6,3	-
ZB	245461	8	-	0,1	-	18,6	-	0,9	-	23,5	-	14,3	-	8,0	-	11,2	-	3,1	-	2	-	2,3	-
HG	38436	3	-	0,4	-	-	-	-	-	7,3	-	6,7	-	3,5	-	2,8	-	0,4	-	7	-	2,4	-
AA	252389	100	-	7,6	-	19,8	-	1,3	-	55,4	-	24,4	-	1,7	-	2,4	-	1,6	-	7	-	2,7	-
NB	281141	10	2	0,8	0,2	19,7	20,1	1,8	3,2	66,9	12,1	38,1	7,7	2,9	2,4	3,7	5,7	5,6	3,4	6	5	7,9	4,9
EK	272449	37	-	1,4	-	-	-	-	-	33,6	-	22,2	-	1,8	-	2,8	-	0,0	-	1	-	0,2	-
İK	210460	2	-	0,2	-	-	-	-	-	18,1	-	13,6	-	2,2	-	66,5	-	4,3	-	7	-	6,7	-
AT	239837	2	-	0,2	-	-	-	-	-	20,4	-	12,1	-	4,6	-	7,8	-	3,0	-	3	-	2,1	-

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **sE-sel.:** solübl E-selektin, **TMK:** trombosit-monosit kompleksi, **TNK:** trombosit-nötrofil kompleksi, **ADP:** adenosine diphosphate, **BASDAİ:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Tablo 12 (devamı). AS'li hastaların akut faz yanıtları, endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri

İsim	Protokol No	ESH ilk (mm/sa)	ESH son (mm/sa)	CRP ilk (mg/dl)	CRP son (mg/dl)	sEsel. ilk (ng/ml)	sEsel. son (ng/ml)	sCD40L ilk (ng/ml)	sCD40L son (ng/ml)	TMK ilk (%)	TMKson (%)	TNK ilk (%)	TNK son (%)	CD62P ilk (%)	CD62P son (%)	ADP'li CD62P ilk (%)	ADP'li CD62P Son (%)	BASDAİ ilk	BASDAİ son	BASMI ilk	BASMI son	BASFI ilk	BASFI son
AS	287344	58	-	2,8	-	23,1	-	1,3	-	92,2	-	38,9	-	6,3	-	10,9	-	6,8	-	4	-	5,1	-
CA	287368	78	-	7,7	-	-	-	-	-	22,2	-	19,2	-	5,7	-	4,3	-	6,0	-	5	-	7,5	-
CU	298612	98	27	8,3	0,3	17,0	35,2	2,7	3,6	28,7	42,2	15,5	16,9	15,6	5,8	15,7	16,7	6,0	4,2	7	4	6,4	3,0
HA	284825	8	-	0,1	-	-	-	0,6	-	11,4	-	11,6	-	6,5	-	7,3	-	0,8	-	3	-	0,7	-
İS	246139	69	29	1,0	1,0	34,2	30,1	3,4	1,7	29,3	12,6	15,2	10,8	12,1	15,7	16,6	28,2	0,8	2,6	5	3	0,6	0,0
EG	301638	24	7	1,1	0,5	17,3	13,9	2,0	1,0	25,4	19,4	23,0	11,0	3,0	2,5	3,8	5,6	6,7	2,3	4	4	2,6	2,6
MK	176869	74	39	2,0	0,9	19,4	14,1	2,0	2,2	0,0	18,2	1,9	9,1	4,0	2,9	5,7	8,9	3,0	0,0	4	3	4,1	0,6
MŞ	154827	10	6	2,4	0,2	27,5	40,3	1,5	1,1	16,6	12,1	9,1	5,7	4,2	4,1	6,0	7,6	5,2	3,4	6	3	5,9	3,3
KB	294089	7	7	0,2	0,1	21,4	37,0	1,8	0,5	9,0	22,0	5,5	7,9	4,7	2,9	10,1	5,7	3,0	1,0	3	1	0,3	0,1
OK	304359	74	-	1,7	-	31,7	-	0,6	-	13,6	-	8,5	-	8,0	-	11,3	-	2,2	-	5	-	2,0	-
SD	245184	20	-	0,5	-	24,1	-	2,1	-	9,8	-	6,6	-	7,3	-	16,4	-	3,7	-	2	-	0,3	-
AM	288878	16	-	0,7	-	-	-	-	-	11,8	-	5,8	-	13,4	-	21,1	-	2,6	-	3	-	0,4	-
KK	48999	22	-	0,3	-	-	-	-	-	12,6	-	8,5	-	6,0	-	13,3	-	4,5	-	9	-	6,8	-
AK	73221	30	-	0,3	-	-	-	-	-	14,5	-	7,0	-	7,5	-	17,5	-	3,0	-	3	-	4,0	-
SG	89854	12	-	0,6	-	-	-	-	-	8,2	-	5,8	-	9,6	-	8,5	-	2,1	-	3	-	0,8	-
AK	304129	20	-	1,1	-	21,3	-	0,6	-	15,3	-	7,4	-	3,0	-	12,1	-	7,3	-	3	-	2,8	-
TB	292998	40	12	1,5	0,2	21,4	11,7	1,0	1,2	11,3	37,8	8,8	8,9	6,3	4,3	5,1	4,1	5,0	3,0	4	2	6,0	3,2
SA	49566	7	-	0,1	-	-	-	-	-	17,1	-	14,8	-	3,4	-	7,5	-	0,6	-	9	-	3,0	-
HB	305114	42	-	1,7	-	-	-	-	-	66,1	-	25,6	-	5,7	-	8,6	-	4,5	-	5	-	6,0	-
SK	294754	5	-	0,5	-	13,7	-	0,7	-	9,7	-	7,2	-	2,5	-	3,9	-	1,0	-	6	-	2,8	-

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **sE-sel.:** solübl E-selektin, **TMK:** trombosit-monosit kompleksi, **TNK:** trombosit-nötrofil kompleksi, **ADP:** adenosine diphosphate, **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Tablo 12 (devamı). AS'li grubun akut faz yanıtları, endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri

İsim	Protokol No	ESH ilk (mm/sa)	ESH son (mm/sa)	CRP ilk (mg/dl)	CRP son (mg/dl)	sEsel. ilk (ng/ml)	sEsel. son (ng/ml)	sCD40L ilk (ng/ml)	sCD40L son (ng/ml)	TMK ilk (%)	TMK son (%)	TNK ilk (%)	TNK son (%)	CD62P ilk (%)	CD62P son (%)	ADP'li CD62P in. (%)	ADP'li CD62P Son (%)	BASDAİ ilk	BASDAİ son	BASMI ilk	BASMI son	BASFİ ilk	BASFİ son
EÇ	40282	62	14	0,8	0,1	24,4	12,6	0,6	0,9	38,3	97,4	14,3	66	4,9	4,9	4,2	7,5	5,0	2,0	4	1	6,0	2,0
SÖ	257132	18	-	1,2	-	-	-	-	-	16,6	-	12,8	-	3,0	-	3,4	-	2,5	-	2	-	1,5	-
AG	219373	5	3	0,1	0,1	17,2	19,5	0,6	0,9	12,2	15,4	7,9	6,2	2,7	5,2	5,5	9,0	0,6	0,4	6	5	0,6	0,3
GH	65892	27	-	1,4	-	34,1	-	2,2	-	32,6	-	8,5	-	10,9	-	11,9	-	7,2	-	6	-	10,0	-
İÜ	289347	12	-	0,1	-	-	-	-	-	12,0	-	9,9	-	1,7	-	6,1	-	5,7	-	5	-	3,3	-
YK	305412	41	15	1,3	0,5	18,7	38,3	1,0	1,2	41,8	15,3	12,7	20,5	3,8	1,0	15,9	9,2	5,8	4,0	8	4	4,7	1,7
SK	308165	49	-	3,1	-	-	-	-	-	60,6	-	18,0	-	3,8	-	7,8	-	6,0	-	5	-	7,0	-
KT	131388	65	-	1,9	-	22,1	-	0,7	-	14,6	-	6,3	-	7,3	-	15,3	-	5,4	-	7	-	2,3	-
AK	306862	135	25	6,5	0,1	18,7	15,5	0,8	0,5	32,8	11,4	10,1	6,4	10,9	6,8	15,4	17,8	7,0	0,8	5	2	6,5	1,0
AS	314232	-	-	-	-	-	-	-	-	11,4	-	7,5	-	3,6	-	5,2	-	-	-	-	-	-	-
BM	311321	7	8	0,1	0,4	26,2	23,8	2,5	2,8	20,3	18,1	5,7	12	7,2	2,2	8,8	3,0	5,0	5,8	6	6	5,5	6,0
HT	295866	7	-	0,2	-	-	-	-	-	26,2	-	14,8	-	2,6	-	5,2	-	2,0	-	2	-	3,5	-
ÖK	143557	20	-	0,3	-	-	-	-	-	45,8	-	27,2	-	2,4	-	3,8	-	6,0	-	7	-	2,6	-
FC	275726	55	-	9,1	-	23,9	-	1,7	-	88,1	-	49,4	-	7,4	-	8,8	-	3,6	-	2	-	0,7	-
MT	57450	61	-	3,4	-	-	-	-	-	48,0	-	13,2	-	5,3	-	9,7	-	5,0	-	5	-	6,5	-
ÇT	178260	18	-	0,1	-	-	-	-	-	29,5	-	16	-	4,8	-	7,1	-	0,0	-	6	-	1,9	-
CS	316192	60	-	5,1	-	27,8	-	0,9	-	28,3	-	8,9	-	1,9	-	7,6	-	2,2	-	7	-	6,4	-
SK	117816	35	47	2,8	3,8	17,6	25,1	2,5	0,8	79,7	-	29,8	-	4,7	-	6,3	-	3,1	2,0	0	1	2,3	1,3
BÜ	13058	64	-	2	-	44,7	-	1,8	-	24,7	-	9,6	-	7,9	-	10,6	-	4,4	-	3	-	4,0	-

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **sE-sel.:** solübl E-selektin, **TMK:** trombosit-monosit kompleksi, **TNK:** trombosit-nötrofil kompleksi, **ADP:** adenosine diphosphate, **BASDAİ:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, **BASFİ:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Tablo 13. Kontrol grubu klinik özellikleri, hemogram parametreleri, akut faz yanıtları ile endotel ve trombosit aktivasyon göstergeleri

İsim	Protokol No	Cins	Yaş	Sigara	Lök. (/mm ³)	Hgb (g/dl)	Htc (%)	Trb. (mm ³)	ESH (mm/sa)	CRP (mg/dl)	sE-sel. (ng/ml)	sCD40L (ng/ml)	TMK (%)	TNK (%)	CD62P (%)	ADP'li CD62P (%)
HÖ	135791	E	30	-	10700	11,9	37,9	284000	2	0,1	-	-	29,4	14,3	10,3	19,3
SÇ	118744	E	31	-	8300	13,8	40,4	253000	16	0,4	5,9	1,1	28,9	14,1	6,5	24,0
İŞ	143742	E	33	-	6510	14,2	41,5	247000	14	0,1	16,1	2,0	38,3	10,6	4,2	8,8
MU	151142	E	35	-	4700	15,8	46,3	304000	2	0,6	34,4	0,8	40,2	15,8	4,2	6,6
TU	9852	E	42	-	6400	13,5	38,8	245000	7	0,5	25,3	1,2	10,4	9,1	6,0	9,4
RU	33897	E	41	-	5600	14,7	42,7	329000	6	0,2	20,0	0,8	14,2	8,4	1,1	5,4
TÇ	347523	E	32	-	7200	15,1	44,2	207000	10	0,3	25,0	1,7	32,0	27,4	9,2	2,0
NK	359932	K	28	-	5710	12,7	36,3	275000	14	0,1	33,1	1,1	12,1	7,5	2,7	3,1
SD	128793	E	30	-	7600	13,4	40,0	233000	5	0,1	22,2	0,6	7,6	15,6	1,7	2,7
KD	50461	K	30	-	9500	11,4	35,6	386000	9	0,1	25,0	1,3	15,7	9,1	4,8	13,4
GP	38538	K	36	-	7700	13,1	38,6	325000	13	0,6	22,7	0,7	18,8	13,7	4,8	9,2
MÖ	320883	E	29	-	7400	15,3	47,7	323000	1	0,5	35,1	1,4	16,8	14,9	4,7	9,3
NE	270346	K	31	-	6800	11,9	35,4	194000	9	0,1	39,6	0,4	13,5	10,1	8,7	12,0
AŞ	310593	K	25	-	6200	12,0	35,2	241000	21	0,1	33,3	1,4	16,4	5,5	13,7	22,2
MT	334592	E	30	-	8420	14,4	44,5	362000	4	0,5	39,9	0,9	10,5	11,9	8,3	10,2
EU	90574	K	29	-	7700	10,3	31,0	212000	4	0,1	-	1,7	28,9	19,5	12,9	20,8
RA	328993	E	27	-	6680	15,7	46,5	266000	11	0,1	-	-	42,8	19,7	2,9	9,9
SE	248290	E	31	-	4190	13,4	39,2	190000	7	0,1	22,2	1,1	13,3	10,4	1,3	5,1
MA	321678	E	29	-	8700	16,7	46,2	239000	1	1,0	22,1	1,0	33,3	13,9	4,3	7,2
EÖ	233441	E	35	-	4500	13,9	41,1	206000	4	0,1	16,9	0,8	20,1	5,3	5,0	10,4
NK	51288	K	42	-	6900	12,8	37,8	211000	10	0,3	33,5	0,5	29,2	15,6	3,2	5,6
GT	330355	K	52	-	8100	13,0	38,5	270000	24	0,6	43,2	0,4	18,8	10,3	2,2	9,8

E: erkek, **K:** kadın, **Lök.:** lökosit, **Hgb:** hemoglobin, **Htc:** hematokrit, **Trb.:** trombosit, **ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **sE-sel.:** solübl E-selektin, **TMK:** trombosit-monosit kompleksi, **TNK:** trombosit-nötrofil kompleksi, **ADP:** adenosine diphosphate

TARTIŞMA

Son yıllarda kronik inflamasyonun aterosklerotik komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu, RA, SLE gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda aterosklerotik komplikasyonların artmış olduğu bildirilmektedir (1,94,99,100). AS’de yapılan çalışmalarda da ateroskleroz eğiliminde artış olduğu bildirilmiştir (36). Çalışmamızda, kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS’de, aterosklerozla ilişkileri gösterilen endotel ve trombosit aktivasyonunu değerlendirdik. AS’li hastalarda aterosklerozun patogenezi araştırmak için; endotel aktivasyonu (E-selektin) ve trombosit aktivasyonu (P-selektin, TMK, TNK, sCD40L) ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisini inceledik. AS’li olgularda değerlendirilen parametrelerden TMK düzeyinin, kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. TNK düzeyi de, AS’lilerde artmış olmasına karşın farklılık anlamlı değildi. Değerlendirdiğimiz diğer bir trombosit aktivasyon parametresi olan sCD40L de, AS’li olgularda artmış bulundu. İlginç olarak endotel aktivasyonu ve hasarını gösteren sE-selektin düzeyi, AS’li hastalarda anlamlı olmamakla beraber, düşük olma eğiliminde idi. Sonuçta AS’li olgularda trombosit aktivasyonu olduğu, bu aktivasyon sonucunda trombositlerin lökositlerle, özellikle de monositlerle kompleks oluşturma eğiliminde olduğu gözlemlendi. Ancak ilginç şekilde trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesi olan CD62P ekspresyonu ve ADP ile uyarılmış CD62P ekspresyonunun AS’de artmamış olduğunu saptadık.

Romatoid artrit ve SLE gibi çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir (94). RA’lı hastalarda mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bununla birlikte RA’da aterosklerotik komplikasyonların artışı sadece sigara kullanımı, yaş, obezite, hipertansiyon,

diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin bulunması ile açıklanamaz. Muhtemelen RA'daki inflamasyon aterosklerotik plak oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır (101). Manzi ve ark. (102) SLE'li premenopozal kadınlarda miyokard infarktüsü riskinin normal popülasyona göre 50 kat arttığını bildirmiştir. Roman ve ark. (103) SLE'de altta yatan ateroskleroz ve miyokard hastalığı varlığında normal popülasyona göre tromboz artışı saptamışlar ve inflamasyonun aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı başlattığını öne sürmüşlerdir. Ayrıca birbirinden bağımsız iki çalışmada, SLE'li kadınlarda ateroskleroz prevalansı karotid ultrasonografi ve elektron demetinin kullanıldığı bilgisayarlı tomografi yöntemleriyle araştırılmış, sonuçta; yaş, hipertansiyon ve SLE'nin kendisinden de bağımsız olarak ateroskleroz oranının arttığını bildirilmiştir (104,105).

Yakın dönemde AS'de kronik inflamasyon ile endotel fonksiyon bozukluğu veya bozulmuş mikrovasküler fonksiyon arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (36,106). Çalışkan ve ark. (106) koroner mikrovasküler fonksiyonu ve belki de erken aterosklerozun özelliği olabilecek sol ventriküler diyastolik fonksiyonunu yansıtan koroner akım rezervini ekokardiyografi ile araştırmışlar, sonucunda AS'li hastalarda koroner akım rezervinin bozulduğunu ve "highly selective CRP" hsCRP ile TNF- α düzeylerinin koroner akım rezervinin bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir. Mathieu ve ark. (94) AS'li hastalarda anti-TNF α tedavisi uygulanmış olsun veya olmasın CRP düzeyini her zaman yüksek saptamışlar ve inflamasyonun AS'de artmış subklinik ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. AS'li hastalarda artmış ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu bildiren bir çalışma Sarı ve ark. (36) tarafından yapılmış olup, çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AS'li hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğu ancak İMK açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Choe ve ark. (95) İMK ve arter duvarı elastik parametrelerini içeren aterosklerotik indekslerin AS'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı olmadığını göstermişlerdir. Kardiyovasküler mortaliteyle ilgili veri olmakla birlikte, AS'de subklinik ateroskleroz ve endotel fonksiyonu hakkındaki çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu görüldü. Ateroskleroz ile ilişkisi bilinen olaylarda trombosit-lökosit kompleksleri gibi trombosit aktivasyonu belirteçlerini değerlendirdik. Endotel hasarı/aktivasyonunu gösteren E-selektini değerlendirdiğimizde düzeyinin normal olduğu, bunun da endotel fonksiyonunu normal bulan çalışmaları desteklemekte olduğunu saptadık. Çalışmamızda bizim direkt olarak değerlendirmedığımız, ancak daha önceki çalışmalarda hakkında çelişkili sonuçlar olan endotel fonksiyonu ve subklinik aterosklerozla ilişkili görüşümüz; AS'de muhtemelen İMK ve "flow-mediated

dilatation” FMD parametrelerinin endotel fonksiyonu ve subklinik ateroskleroza net olarak yansıtmadığı şeklindedir. Bunlarla birlikte çalışma sonuçlarımıza göre AS’deki artmış ateroskleroz eğiliminin, endotel fonksiyon bozukluğundan değil de TMK ve CD40L gibi trombosit aktivasyon belirteçleri ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda trombosit aktivasyon parametrelerinin bir kısmının yüksek olması yanında, endotel hasarını gösteren sE-selektin kontrol grubuna göre artmamıştı, hatta istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, düşük olma eğilimindeydi. Çobankara ve ark. (27) RA’lı hastalarda sE-selektin düzeyinin inflamatuvar parametre ve hastalık aktivite parametreleri ile korele olduğunu saptamış, tedaviyle birlikte sE-selektin ve trombomodulin düzeylerinin gerilediğini göstermiş ve söz konusu parametrelerin hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bir çalışmada sE-selektin düzeyi romatizmal hastalığı olan grupta sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek saptanmış; antiinflamatuvar tedavi sonrası düzeyi düşmüştür, ancak başka çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (29,107,108). Pamuk ve ark. (101) sE-selektin düzeyini aktif RA’lı hastalarda CRP düzeyi ve hastalık klinik aktivite indeksi ile korele olarak inaktif vakalardan daha yüksek bulmuştur. Bununla birlikte sE-selektin düzeyi ile P-selektin, sCD40L, İMK, TMK ve TNK düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır. Sonuç olarak, hastalık aktivitesiyle ilişkili endotel hasarının muhtemelen RA’da ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamakta olduğunu öne sürmüşlerdir. AS’li hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, çalışma sonuçlarımıza göre AS’deki artmış ateroskleroz eğiliminin, endotel fonksiyon bozukluğundan ziyade TMK ve CD40L gibi parametrelerle ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalık aktivitesi inflamasyonu göstermesi açısından önemlidir. Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalıktır (1,94,99). Hastalarda inflamatuvar aktiviteyi saptamak için trombosit sayısı, lökosit ve hemoglobin düzeyi ile AS’ye ait aktivite skorları değerlendirildi. Aktif inflamasyon varlığının değerlendirilen parametrelere etkisinin belirlenmesi amacıyla, aktif AS’li hastalardan oluşan aktif inflamatuvar hastalık grubu, inaktif hastalarla karşılaştırıldı. Aktif hastalıkta trombosit (TMK, TNK, sCD40L, P-selektin) ve endotel (E-selektin) aktivasyonu göstergelerinin etkilenmediğini saptadık. Ayrıca bu parametrelerle ESH, CRP, BASDAI arasında korelasyon bulamadık. AS’de aktif ve inaktif hastalıkta TMK, TNK, sCD40L, P-selektin ve E-selektin parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Wang ve ark. (35) CD62P ekspresyonunun, ESH ve CRP düzeyi ile korele olarak, aktif RA’lı hastalarda remisyonduklardan daha yüksek olduğunu bildirmişler, ayrıca aktif hastalık

grubundaki CD62P yüksekliğinin, trombosit aktivasyonunun sonucu ve romatoid aktivitenin yeni belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Kuuliala ve ark. (29) beş yıl boyunca izledikleri 85 erken RA'lı hastanın sE-selektin düzeyinin lökosit sayısı, CRP düzeyi, aktif eklem sayısı ve eklem harabiyetinde progresyon ile ilişkili olduğunu göstermiş ve vasküler endotel aktivasyon derecesinin RA aktivitesi ve komplikasyonları ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Navarro-Hernández ve ark. (61) sE-selektin düzeyinin romatoid faktör, ESH ve klinik aktivite indeksleri ile birlikte RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Pamuk ve ark. (101) RA'lı hastalarda sCD40L düzeylerinin hastalık aktivite parametreleri ile korele olmadığını göstermişlerdir. AS'li olgularda hastalık aktivitesinin trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı parametrelerine etkisini gözlemlemedik. Aktivasyondan bağımsız olarak inflamasyonun kronik etkisi, endotel fonksiyonu ve ateroskleroz sürecini etkiliyor olabilir.

Ankilozan spondilitli hastalarda TMK ve sCD40L düzeylerini kontrol grubundan anlamlı yüksek bulduk. TNK düzeyi ise, yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. TMK, trombosit aktivasyonunun duyarlı bir belirtecidir (109). Bunlarla birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda AS'li olgularda trombositlerin aktive olduğunu gösterdik. Ancak diğer bir trombosit aktivasyon belirteci olan P-selektin düzeyi çalışmamızda yüksek saptanmadı. Ayrıca ADP uyarısı sonrası CD62P eksprese eden aktive trombosit oranı kontrol grubundan yüksek değildi. Wang ve ark. (35) 35 AS'li hastadan oluşan çalışmalarında ESH, CRP ve trombosit sayısı ile birlikte CD62P düzeyini yüksek saptamışlar ve artmış P-selektin ekspresyonunun sadece trombosit aktivasyonunu göstermediği, aynı zamanda inflamasyon sembolü olabileceği sonucuna varmışlardır. AS'de TMK ve TNK düzeylerini değerlendiren başka çalışma saptamamamıza rağmen, RA'da TMK ve TNK düzeyi yüksekliği bildiren çalışmalar mevcuttur (16,101). Son döneme kadar P-selektin ekspresyonu trombosit aktivasyonu için altın standart olarak kabul edilmekte iken, degranüle trombositlerin yüzey P-selektinlerini kaybettiği gösterilmiştir (109). P-selektin eksprese eden trombositler aynı zamanda PSGL-1 aracılığı ile lökositlere yapışmaktadırlar (14). Michelson ve ark. (109) tarafından trombosit aktivasyonu belirteci olarak, trombosit-lökosit agregatları özellikle de TMK'ların yüzey P-selektin ekspresyonundan daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum çalışmamızda TMK, CD40L gibi trombosit aktivasyonunu gösteren parametre düzeylerini yüksek bulduğumuz halde, P-selektin düzeyinde anlamlı fark saptamamış olmamızı açıklayabilir.

Çalışmamızda sCD40L düzeyini AS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Dolaşımdaki sCD40L'nin %95'i trombositlerden salınmaktadır (64). Trombositlerin aktivasyon üzerine eksprese ettikleri CD40L, endotel hücrelerinde proinflamatuvar değişiklikleri arttırmaktadır. CD40 ligasyonu, lökositlerin tromboz veya inflamasyon sahalarında toplanması için önemli olan trombosit-lökosit adezyon artışına yol açmaktadır (25). CD40L ekspresyonu SLE, RA, multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ürtiker ve allograft rejeksiyonu gibi immün-aracılı hastalıklarda artmıştır (67). sCD40L düzeyi koroner arter hastalığı, özellikle de akut koroner sendromda, yüksek saptanmıştır. sCD40L ayrıca sağlıklı kadınlarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (110). Tamura ve ark. (111) sCD40L düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre RA'lı hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamız AS'de sCD40L parametresini değerlendiren ilk çalışma olup, AS'de öngörülen ateroskleroz artışı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Günümüzde anti-TNF α tedavisi birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. TNF- α sistemik ve vasküler duvardaki inflamasyonda önemli bir düzenleyici faktör olup, kısa süreli uygulanmasıyla deney hayvanlarında endotele bağlı relaksasyonu ciddi derecede baskılamaktadır (112). Bunun yanında TNF- α endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar üzerinde CD40L, CD40, selektinler gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır (24). TNF- α 'nın RA'da inflamatuvar sürecin başlaması ve ilerlemesinde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (113). Çalışmamızda anti-TNF α tedavisi sonrası AS'li hastalarda bir klinik aktivite indeksi olan BASDAI ve CRP düzeyi geriledi, tedaviden belirgin fayda sağlandı. Bununla birlikte sCD40L, TMK ve TNK düzeylerinde değişiklik saptamadık. TNF- α inhibisyonu, RA ve AS gibi inflamatuvar artritlerin progresyonunu geciktirmektedir. AS ve RA'lı hastaların alındığı ve TNF- α bloker tedavisinin uygulandığı çeşitli çalışmalarda özellikle tedavi sonrası inflamasyonun klinik ve laboratuvar göstergelerinde kısa süreli iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (114-116). Hurlimann ve ark. (117) aktif RA'lı hastalarda uzun süreli infliksimab tedavisi ile TNF- α 'nın antagonize edilmesinin endotel fonksiyonunu düzelttiğiyle ilgili ilk kanıtı, anti-TNF α tedavisi sırasında endotele bağlı vazodilatasyon artışı bildirerek sağlamışlardır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda anti-TNF α tedavisiyle sağlanan vazodilatasyonun bir süre sonra ortadan kalktığı bildirilmiştir (118,119). Baeten ve ark. (120) tarafından yapılan çalışmada araştırmacılar 21 spondiloartropatili hastaya anti-TNF α tedavisi uygulamış, tedavi sonrası sinovyal incelemede E-selektin düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir. Bosello ve ark. (121) çalışmalarında anti-

TNF α tedavisi öncesi ve sonrasında RA'lı hastaların E-selektin düzeylerinde değişme olmadığını bildirmiştir. Gonzalez-Gay ve ark. (122) da E-selektin düzeyinin anti-TNF α tedavisi öncesi ve sonrasında değişmemekle birlikte P-selektin düzeyinin tedaviden sonra anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır. Bunesu ve ark. (123) RA'lı hastalarda TMK ve TNK düzeylerinin CRP düzeyi ile korele olarak yüksek olduğunu saptamışlar, bununla birlikte anti-TNF α tedavisi ile söz konusu parametrelerin düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Mathieu ve ark. (94) anti-TNF α tedavisi uyguladıkları AS'li hasta grubunda, subklinik ateroskleroz belirteçlerinden olan arteriyel sertlik indeksinde tedavi sonrası fark saptamamışlardır. Anti-TNF α tedavisi klinik olarak etkili olmasına rağmen bahsettiğimiz yayınlarda da desteklendiği gibi trombosit ve endotel fonksiyonlarında anlamlı değişikliğe yol açmamaktadır.

Çalışmamızda incelediğimiz trombosit aktivasyonu (CD40L, TMK, TNK, P-selektin) ve endotel aktivasyonu (sE-selektin) gösterge düzeylerini hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulduk. Söz konusu parametreler anti-TNF α tedavisi sonrası değişmedi. Bu durum, aktiviteden bağımsız, hastalığın doğal sürecinden kaynaklanıyor olabilir.

Trombosit-monosit kompleks düzeyi TNK düzeyi ile korelasyon gösterirken BASDAI değeri ile arasında herhangi bir korelasyon yoktu. BASDAI değeri ile herhangi bir trombosit veya endotel aktivasyon parametresi arasında korelasyon saptanmadı. Bu durumda, söz konusu parametrelerin hastalık aktivitesinden bağımsız olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, AS'li hastalarda TMK, TNK, ve sCD40L düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu gözlemledik. Bu sonuç, AS'de kronik inflamasyonla ilişkili olarak artmış olduğu söylenen endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz eğilimine katkıda bulunuyor olabilir. Ancak hastalık aktivitesinin bu parametrelerle ilişkisini saptamadık. Ayrıca, RA çalışmalarında trombosit ve endotel aktivasyonu parametrelerinde TNF blokeriyle genelde gözlenen düzelmenin AS'de olmadığını saptadık. Bu durum, AS'de artmış ateroskleroz eğiliminin RA ile birebir aynı mekanizmalarla olmadığını düşündürmektedir. Ancak, AS'de artmış ateroskleroz, trombosit aktivasyonu ve endotel fonksiyon bozukluğu ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen 59 ankilozan spondilitli hasta ve kontrol grubu olarak 22 sağlıklı kişi alındı. Çalışmada, kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS'de endotel ve trombosit aktivasyonu parametreleri değerlendirilerek, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ek olarak, değerlendirilen parametrelerin hastalık aktivitesi ve uygulanan tedaviye yanıt ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma kapsamında, tüm hastaların lökosit ve trombosit sayısı ile hemoglobin, CRP ve ESH düzeyleri belirlendi. Bunlara ek olarak, sE-selektin, P-selektin, TMK, TNK, sCD40L düzeyleri çalışıldı. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Ankilozan spondilitli grubun sCD40L düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,016$). TMK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,013$).
2. Ankilozan spondilitli grup ile kontrol grubu CD62P, TNK ve sE-selektin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
3. Aktif ve inaktif hastalık grupları arasında CD62P, sE-selektin, sCD40L, TMK ve TNK düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
4. Ankilozan spondilit hastalık aktivite skorları değerlendirildiğinde; TNF- α blokeri ile tedavi sonrası BASDAI ($p=0,002$), BASMI ($p=<0,001$) ve BASFI ($p=0,005$) skorları TNF- α blokeri ile tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı düşüktü.

5. Ankilozan spondilitli hastalarda TNF- α blokeri ile tedavi öncesi ve sonrasında sE-selektin, sCD40L, CD62P, TMK ve TNK düzeyleri arasında anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).
6. Trombosit-monosit kompleks düzeyi TNK düzeyi ($r=0,832$, $p<0,001$), CRP düzeyi ($r=0,313$, $p=0,017$) ve trombosit sayısı ($r=0,428$, $p=0,001$) ile korelasyon gösteriyordu.
7. Trombosit-nötrofil kompleks düzeyi ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($r=0,272$, $p=0,039$).
8. sCD40L düzeyinin trombosit sayısı ile pozitif korelasyonu mevcuttu ($r=0,349$, $p=0,04$).

ÖZET

Çalışmamızda, aterosklerotik komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin arttığı ankilozan spondilit gibi kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıkta, trombosit ve endotel aktivasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülen çalışmaya, ankilozan spondilit tanısıyla izlenen 59 hasta ve kontrol grubu olarak 22 sağlıklı birey alındı. Hastaların klinik özellikleri kaydedilerek, tam kan sayımları ve akut faz parametreleri değerlendirildi. Ankilozan Spondilitli hastalar "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" kullanılarak aktif ve inaktif hastalık grubu olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca 15 hastadan oluşturulan bir altgrupta ise, uygulanacak "tumour necrosis factor- α " blokeri tedavisinden önce ve tedaviden 12 hafta sonra olmak üzere, testler iki kez yapıldı. Tüm hastalarda ve kontrol olgularında, akım sitometrik çalışma ile trombositlerde CD62P ekspresyonu, trombosit-monosit kompleks ve trombosit-nötrofil kompleksleri belirlendi. ELISA yöntemiyle, plazmada E-selektin ve serumda sCD40L düzeyleri çalışıldı.

Ankilozan spondilitli grubun sCD40L ve trombosit-monosit kompleks düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırası ile, $p=0,016$ ve $0,013$).

sE-selektin düzeyleri ankilozan spondilitli hastalarda kontrol grubuna göre düşük olma eğilimindeydi ($p=0,064$).

CD62P pozitif trombosit ve adenoazin difosfat ile uyarı sonrası CD62P pozitif trombosit düzeyleri ankilozan spondilitli grup ve kontrol grubu arasında benzerdi ($p>0,05$).

Endotel ve trombosit aktivasyon parametreleri açısından aktif ve inaktif hastalık grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Ankilozan spondilitli hastalarda “tumour necrosis factor- α ” blokeriyle tedavi sonrasında endotel ve trombosit aktivasyon parametreleri açısından anlamlı değişiklik olmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda, ankilozan spondilitli hastalarda trombosit-monosit ve trombosit-nötrofil kompleksleri ve sCD40L düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu gözlemledik. Bu sonuç, ankilozan spondilitte kronik inflamasyonla ilişkili olarak artmış olduğu söylenen endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz eğilimine katkıda bulunuyor olabilir. Ancak hastalık aktivitesinin bu parametrelerle ilişkisini saptamadık. Ayrıca, romatoid artrit çalışmalarında trombosit ve endotel aktivasyonu parametrelerinde “tumour necrosis factor- α ” blokeriyle genelde gözlenen düzelmenin ankilozan spondilitte olmadığını saptadık. Bu durum, ankilozan spondilitde artmış ateroskleroz eğiliminin romatoid artrit ile birebir aynı mekanizmalarla olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, ateroskleroz, CD40L, E-selektin, inflamasyon, P-selektin, trombosit-monosit kompleksi, trombosit-nötrofil kompleksi.

THE ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATION AND PLATELET ACTIVITY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

SUMMARY

In our study, we evaluated parameters of endothelial and platelet activation in ankylosing spondylitis which is a chronic inflammatory disease in which morbidity and mortality secondary to atherosclerotic complications is increased.

The study which was conducted by Trakya University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology included 59 ankylosing spondylitis patients and 22 healthy control subjects. The patients' clinical features were recorded, whole blood counts and acute phase parameters were evaluated. Ankylosing spondylitis patients were divided in two disease groups as active and inactive, by using "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index". In addition, in a subgroup of 15 patients, parameters were evaluated two times as before and 12 weeks after the beginning of "tumour necrosis factor- α " blocker therapy. In all patients and control subjects, platelet P-selectin expression, platelet-monocyte complexes and platelet-neutrophil complexes were determined by flow cytometry. In addition, plasma E-selectin and serum sCD40L levels were determined by ELISA.

In ankylosing spondylitis group platelet-monocyte complexes and sCD40L levels were significantly higher than the control group ($p=0,013$ and $0,016$, respectively).

In ankylosing spondylitis patients, sE-selectin levels tended to be lower than the control group ($p=0,064$).

CD62P-positive platelet levels before and after adenosine diphosphate stimulation were similar between the ankylosing spondylitis and control group ($p>0,05$).

According to the endothelial and platelet activation parameters, there was no significant difference between active and inactive disease groups ($p>0,05$).

In ankylosing spondylitis patients according to endothelial and platelet activation parameters, there was no significant change after “tumour necrosis factor- α ” blocker therapy ($p>0,05$).

In our study, we observed that ankylosing spondylitis patients had higher platelet-monocyte and platelet-neutrophil complexes and sCD40L levels than the control group. This result might be contributing to endothelial dysfunction and atherosclerosis which are said to be more frequent in ankylosing spondylitis patients in association with chronic inflammation. However, we didn't find any relationship between disease activity and these parameters. In addition, we observed that the improvement in endothelial and platelet activation parameters obtained with “tumour necrosis factor- α ” blocker in rheumatoid arthritis did not occur in ankylosing spondylitis. This condition makes one think that the preposition for increased tendency to atherosclerosis in ankylosing spondylitis is not exactly by the same mechanisms.

Key words: Ankylosing spondylitis, atherosclerosis, CD40L, E-selectin, inflammation, P-selectin, platelet-monocyte complexes, platelet-neutrophil complexes.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;14(2):115-26.
2. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1(2):107-9.
3. Sattar N. Inflammation and endothelial dysfunction: intimate companions in the pathogenesis of vascular disease? *Clin Sci* 2004;106(5):443-5.
4. Rhew EY, Ramsey-Goldman R. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus-role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):101-5.
5. Nimrichter L, Burdick MM, Aoki K, Laroy W, Fierro MA, Hudson SA, et al. E-selectin receptors on human leukocytes. *Blood* 2008;112(9):3744-52.
6. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991;67(6):1033-6.
7. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76(2):301-14.
8. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(12):3378-84.
9. Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14(1):18-22.
10. Koyama H, Nishizawa Y. Platelet in progression of atherosclerosis: a potential target in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev* 2005;1(2):159-65.
11. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008;99(3):480-6.

12. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9(6):263-8.
13. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001;173(1):35-43.
14. André P. Br P-selectin in haemostasis. *J Haematol* 2004;126(3):298-306.
15. Vandendries ER, Furie BC, Furie B. Role of P-selectin and PSGL-1 in coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;92(3):459-66.
16. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 2001;115(2):451-9.
17. Yang J, Furie BC, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost* 1999;81(1):1-7.
18. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri CR, Borbone ML, Becker RC, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 1998;31(2):352-8.
19. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105(18):2166-71.
20. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1002-6.
21. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. *Circ Res* 2003;92(9):944-6.
22. Armitage RJ, Fanslow WC, Strockbine L, Sato TA, Clifford KN, Macduff BM, et al. Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. *Nature* 1992;357(6373):80-2.
23. André P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8(3):247-52.
24. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394(6689):200-3.
25. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, Callard RE, Klein NJ. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003;92(9):1041-8.
26. Wagner AH, Guldenzoph B, Lienenluke B, Hecker M. CD154/CD40-mediated expression of CD154 in endothelial cells: consequences for endothelial cell-monocyte interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(4):715-20.

27. Cobankara V, Ozatli D, Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli I, Turk T, et al. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE-selectin and thrombomodulin level. *Clin Rheumatol* 2004;23(5):430-4.
28. Yoshizaki K, Wakita H, Takeda K, Takahashi K. Conditional expression of microRNA against E-selectin inhibits leukocyte-endothelial adhesive interaction under inflammatory condition. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;371(4):747-51.
29. Kuuliala A, Eberhardt K, Takala A, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. Circulating soluble E-selectin in early rheumatoid arthritis: a prospective five year study. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):242-6.
30. Newman W, Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI, et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993;150(2):644-54.
31. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):281-92.
32. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46(4):862-73.
33. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58(1):11-4.
34. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9(3):166-9.
35. Wang F, Yan CG, Xiang HY, Xing T, Wang NS. The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008;27(6):767-9.
36. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, ve ark. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45(3):283-6.
37. McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008;8(2):99-117.
38. Siegel-Axel D, Langer H, Lindemann S, Gawaz M. Role of platelets in atherosclerosis and inflammation. *Med Klin* 2006;101(6):467-75.
39. Tan KT, Watson SP, Lip GY. The endothelium and platelets in cardiovascular disease: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(2):169-78.
40. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(12):2131-7.
41. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease, 6th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders; 1999.p.46-54.

42. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391(6667):591-4.
43. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394(6696):894-7.
44. Scheuerer B, Ernst M, Dürrbaum-Landmann I, Fleischer J, Grage-Griebenow E, Brandt E, et al. The CXC-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood* 2000;95(4):1158-66.
45. Schober A, Manka D, von Hundelshausen P, Huo Y, Hanrath P, Sarembock IJ, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation* 2002;106(12):1523-9.
46. Ludwig RJ, Schultz JE, Boehncke WH, Podda M, Tandi C, Krombach F, et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules. *J Invest Dermatol* 2004;122(3):830-6.
47. Barry OP, Praticò D, Savani RC, FitzGerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998;102(1):136-44.
48. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;5(3):195-201.
49. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002;8(11):1227-34.
50. Willoughby S, Holmes A, Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2002;1(4):273-88.
51. Pitsilos S, Hunt J, Mohler ER, Prabhakar AM, Poncz M, Dawicki J, et al. Platelet factor 4 localization in carotid atherosclerotic plaques: correlation with clinical parameters. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1112-20.
52. Nassar T, Sachais BS, Akkawi S, Kowalska MA, Bdeir K, Leitersdorf E, et al. Platelet factor 4 enhances the binding of oxidized low-density lipoprotein to vascular wall cells. *J Biol Chem* 2003;278(8):6187-93.
53. Siegel-Axel DI, Gawaz M. Platelets and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(2):128-35.
54. Roldán V, Marín F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1007-20.
55. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1590-6.
56. Laudanna C, Kim JY, Constantin G, Butcher E. Rapid leukocyte integrin activation by chemokines. *Immunol Rev* 2002;186:37-46. .

57. Yang J, Hirata T, Croce K, Merrill-Skoloff G, Tchernychev B, Williams E, et al. Targeted gene disruption demonstrates that P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is required for P-selectin-mediated but not E-selectin-mediated neutrophil rolling and migration. *J Exp Med* 1999;190(12):1769-82.
58. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352(18):1899-912.
59. Ludwig RJ, Schön MP, Boehncke WH. P-selectin: a common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11(8):1103-17.
60. Ebnet K, Vestweber D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation: the selectins and the chemokines. *Histochem Cell Biol* 1999;112(1):1-23.
61. Navarro-Hernández RE, Oregón-Romero E, Rangel-Villalobos H, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada SL, Maldonado-González M, et al. sE-Selectin expression and A561C polymorphism in relation to rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol* 2006;33(10):1968-72.
62. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Johnson CM, Newman W. Soluble E-selectin is increased in inflammatory synovial fluid. *J Rheumatol* 1994;21(4):605-11.
63. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40/CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. *Crit Rev Immunol* 2005;25(2):103-21.
64. Ferroni P, Santilli F, Guadagni F, Basili S, Davì G. Contribution of platelet-derived CD40 ligand to inflammation, thrombosis and neoangiogenesis. *Curr Med Chem* 2007;14(20):2170-80.
65. Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol* 2000;67(1):2-17.
66. Déchanet J, Grosset C, Taupin JL, Merville P, Banchereau J, Ripoche J, et al. CD40 ligand stimulates proinflammatory cytokine production by human endothelial cells. *J Immunol* 1997;159(11):5640-7.
67. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of CD40-CD154 interactions in autoimmunity and the benefit of disrupting this pathway. *Autoimmunity* 2004;37(6-7):457-64.
68. Korthäuer U, Graf D, Mages HW, Brière F, Padayachee M, Malcolm S, et al. Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993;361(6412):539-41.
69. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 2003;19(1):9-19.
70. Kaneider NC, Kaser A, Tilg H, Ricevuti G, Wiedermann CJ. CD40 ligand-dependent maturation of human monocyte-derived dendritic cells by activated platelets. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(3):225-31.

71. Solanilla A, Pasquet JM, Viallard JF, Contin C, Grosset C, Déchanet-Merville J, et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;105(1):215-8.
72. Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(10):2322-8.
73. Zhang Y, Cao HJ, Graf B, Meekins H, Smith TJ, Phipps RP. CD40 engagement up-regulates cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human lung fibroblasts. *J Immunol* 1998;160(3):1053-7.
74. Lutgens E, Lievens D, Beckers L, Donners M, Daemen M. CD40 and its ligand in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(4):118-23.
75. Lutgens E, Daemen MJ. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12(1):27-32.
76. Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;58(1):4-43.
77. Santilli F, Basili S, Ferroni P, Davi G. CD40/CD40L system and vascular disease. *Intern Emerg Med* 2007;2(4):256-68.
78. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14(1):55-61.
79. Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull* 1994;50(4):789-802.
80. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103(7):934-40.
81. Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Müller I, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;196(7):887-96.
82. Ni W, Egashira K, Kitamoto S, Kataoka C, Koyanagi M, Inoue S, et al. New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001;103(16):2096-101.
83. Da Costa Martins PA, van Gils JM, Mol A, Hordijk PL, Zwaginga JJ. Platelet binding to monocytes increases the adhesive properties of monocytes by up-regulating the expression and functionality of beta1 and beta2 integrins. *J Leukoc Biol* 2006;79(3):499-507.
84. May AE, Langer H, Seizer P, Bigalke B, Lindemann S, Gawaz M. Platelet-leukocyte interactions in inflammation and atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(2):123-7.
85. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2001;86(3):746-56.

86. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997;95(10):2387-94.
87. Mahoney TS, Weyrich AS, Dixon DA, McIntyre T, Prescott SM, Zimmerman GA. Cell adhesion regulates gene expression at translational checkpoints in human myeloid leukocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(18):10284-9.
88. Bröijersén A, Hamsten A, Eriksson M, Angelin B, Hjendahl P. Platelet activity in vivo in hyperlipoproteinemia--importance of combined hyperlipidemia. *Thromb Haemost* 1998;79(2):268-75.
89. Da Costa Martins P, van den Berk N, Ulfman LH, Koenderman L, Hordijk PL, Zwaginga JJ. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):193-9.
90. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):985-94.
91. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23(2):61-6.
92. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):697-735.
93. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90.
94. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology* 2008;47(8):1203-7.
95. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):548-53.
96. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
97. Krueger LA, Barnard MR, Frelinger AL, Furman MI, Michelson AD. In: Robinson JP, Darzynkiewicz Z, Dean PN, Dresler LG, Rabinovitch PS, Stewart CC, Tanke HJ, Wheelless MC (eds.). *Current protocols in cytometry*. 1st edition. New York: John Wiley&Sons, Inc.; 1997:6.10.1-17.
98. Villmow T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thromb Research* 2002;108(2-3):139-45.

99. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100(21):2124-6.
100. Lip GY, Blann AD. Thrombogenesis, atherogenesis and angiogenesis in vascular disease: a new 'vascular triad'. *Ann Med* 2004;36(2):119-25.
101. Pamuk GE, Vural O, Turgut B, Demir M, Pamuk ON, Cakir N. Increased platelet activation markers in rheumatoid arthritis: are they related with subclinical atherosclerosis? *Platelets* 2008;19(2):146-54.
102. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.
103. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001;87(5):663-6.
104. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.
105. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407-15.
106. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195(2):161-7.
107. Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34(9):814-9.
108. Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):164-9.
109. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(13):1533-7.
110. Aukrust P, Damas JK, Solum NO. Soluble CD40 ligand and platelets: self-perpetuating pathogenic loop in thrombosis and inflammation? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2326-8.
111. Tamura N, Kobayashi S, Kato K, Bando H, Haruta K, Oyanagi M, et al. Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis. *J Rheumatol* 2001;28(12):2583-90.

112. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Administration of tumor necrosis factor α in vivo depresses endothelium dependent relaxation. *Am J Physiol* 1994;266:2535-41.
113. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:188-99.
114. Agirbasli M, Inanc N, Baykan OA, Direskeneli H. The effects of TNF alpha inhibition on plasma fibrinolytic balance in patients with chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):580-3.
115. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
116. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1346-52.
117. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106(17):2184-7.
118. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A. Transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-50.
119. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. Effect of anti TNFalpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177(1):113-8.
120. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):186-95.
121. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, Di Campli C, Flore R, Tondi P, et al. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(7):833-9.
122. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):373-9.
123. Bunesco A, Seideman P, Lenkei R, Levin K, Egberg N. Enhanced Fc gamma receptor I, alpha M beta 2 integrin receptor expression by monocytes and neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets. *J Rheumatol* 2004;31(12):2347-55.

EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA İNFLAMASYON VE TROMBOSİT AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ** 'dir.

Bu araştırmanın amacı, inflamasyonla trombosit aktivitesi arasındaki ilişkinin sistemik inflamasyon oluşturan hastalıklarda araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada ankilozan spondilitli olgularda trombosit aktivasyonu ile ilişkili bazı parametreler değerlendirilecek, bunların ateroskleroz ve inflamasyon derecesi ile ilişkileri belirlenmeye çalışılacaktır. Tedavinize ek herhangi bir tedavi uygulanmayacak, sadece sizden alınan kan örneği değerlendirilecektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre sadece sizden kan alınması süresi olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60' ır.

Bu araştırma ile ilgili olarak kan vermek sizin sorumluluğunuzdur.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ya da rahatsızlık olasılığı yoktur, sizin için beklenen yarar hastalığınızın seyri ve tedavisinin planlanması açısından katkısıdır.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir alternatif tedavi ya da işlem bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0536 316 96 27 no.lu telefondan Arş.Gör.Dr.Hüseyin Örum'e ve Yrd.Doç. Dr. Gülsüm Emel Pamuk'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmaktan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmaktan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde

kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:



EK 2

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:10

Karar Tarihi:17.05.2007

25-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 17.05.2007 tarihinde; “Ankilozan Spondilitli Hastalarda İnflamasyon ve Trombosit Aktivitesi Arasındaki İlişki” adlı TÜTFEK 2007/99 protokol no.lu Dr. Hüseyin ÖRÜM’ün rez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Doç. Dr. Betül UĞUR ALTUN ve Av. Mustafa POLAT izinli olması nedeniyle katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapılacağı Yrd. Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK’un yürütücüsü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılmasının UYGUN olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr