



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM
TRACP5a ve TRACP5b DÜZEYLERİ ve HASTALIK
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Merve Banu KURTPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM
TRACP5a ve TRACP5b DÜZEYLERİ ve HASTALIK
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Merve Banu KURTPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KIRNAP**

KAYSERİ -2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım, tezimi yazarken desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bir baba şefkatiyle her zaman yanımda olan ve yol gösteren değerli büyüğüm, sayın hocam Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Nazik ve anlayışlı duruşuyla her zaman yanımızda olan kişiliğini örnek aldığım ana bilim dalı başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a,

Kısa bir süreliğine de olsa beraber çalışma şansına eriştiğim, kendisini tanımaktan her zaman mutluluk duyduğum mesleğimi sevdiren, güzel insan, değerli büyüğüm Prof. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ'a,

Asistanlığımın bir döneminde öğrencisi olmaktan her zaman huzur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Hüseyin DEMİR'e,

Her zaman çalışkanlığı ve bilgisiyle bize örnek olan emeklerini bizden esirgemeyen eğitimimiz için elinden geleni yapan sayın hocam Dr. İsa CÜCE'ye

EMG eğitimi alma fırsatı bulduğum bana EMG'yi sevdiren değerli hocam Dr. Hasan KARA'ya,

Bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan Dr. Gizem CENGİZ'e, Dr. Hüseyin KAPLAN'a, Dr. Senem ŞAŞ'a, biyokimyasal çalışmalarında destek veren Dr. Didem KETİ BARLAK'a, daima yanımda varlıklarını hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım Fizik Tedavi Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı hemşire, fizyoterapist, sekreter ve personeline,

Bu günlere gelmemde maddi manevi emeğini esirgemeyen sevgili babam Oğuz KURTPINAR, annem Sakine KURTPINAR ve ablam Zeynep Ezgi KURTPINAR'a sonsuz teşekkürler ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyopatogenez.....	4
2.4. Klinik Özellikler	10
2.4.1. Periferik Artrit.....	12
2.4.2. Göz Tutulumu	12
2.4.3. Kardiyak Tutulum.....	13
2.4.4. Pulmoner Tutulum	13
2.4.5. Cilt tutulumu	14
2.4.6. Gastrointestinal Tutulum	14
2.4.7. Böbrek Tutulumu	14
2.4.8. Nörolojik Tutulum	15
2.4.9. Osteoporoz	15
2.5. Fizik Muayene Bulguları	15
2.6. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.7. Görüntüleme	20
2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	22
2.7.3. Kemik Sintigrafisi.....	23
2.7.4. Ultrasonografi	23
2.8. Tanı Kriterleri	24
2.9. Tedavi	25

2.9.1. Non-farmakolojik Tedavi	27
2.9.2. Farmakolojik Tedavi.....	29
2.9.2.1. NSAİİ'ler	29
2.9.2.2. Glukokortikoidler.....	30
2.9.2.3. Analjezikler.....	30
2.9.2.4. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (csDMARDs)	30
2.9.2.5. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) inhibitörleri	31
2.9.2.6. İnterlökin İnhibitörleri	32
2.9.2.7. Cerrahi Tedavi	32
2.10. Tartarate Rezistans Asit Fosfataz İzoenzimleri; TRACP5a ve TRACP5b.....	32
2.10.1. Tarihçe, Molekül Yapısı ve Klinik Özellikleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Hastaların değerlendirilmesi	41
3.2. Ağrının Değerlendirilmesi	41
3.3. Hastanın Global Değerlendirmesi.....	42
3.4. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	42
3.5. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi	42
3.6. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi	43
3.7. Hastaların Radyografilerinin Değerlendirilmesi.....	43
3.8. Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	43
3.9. Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirmesi	44
3.10. İstatiksel Analiz	44
4. BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR.....	72
7.KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

ACP5	: Tartarat rezistans asit fosfataz geni
ACR	: American College of Rheumatology
ADC	: Görünür difüzyon katsayısı
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	:Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi/Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Anti-CCP	: Antisiklik Sitrüline Peptit
CRP	: C- Reaktif Protein
csDMARD	: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar
Dkk-1	: Dickkopf-ilişkili protein 1
DMARD	: Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug/Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EPZM	: El Parmak - Zemin Mesafesi
ERAP	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	: Eurapean League Against Rheumatism/Avrupa Romatizma Birliği
FABERE	: Fleksiyon-Abdüksiyon-Eksternal Rotasyon-Ekstansiyon
FADIR	: Fleksiyon-Addüksiyon-İnternal Rotasyon
Gd	: Gadolinyum

GIANT	: Gent İnflamatuvar Artrit ve Spondilit Kohortu
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HCL	: Hairy Cell Lösemi
HC	: Hairy Cell
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
İBA	: İnflamatuvar Bel Ağrısı
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı,
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı,
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LNPEP	: Lösil ve Sistinil Aminopeptidaz
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
M-CSF	: Makrofaj-Koloni Stimule Edici Faktör
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi/Major Histocompatibility Complex
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mSASSS	: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru/Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
MTX	: Metotreksat
nr-axSpA	: Non-radyografik Aksiyel Spondiloartropati
NRS	: Numerik Rating Skala
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PSA/NPEPPS	: Puromisin duyarlı aminopeptidaz
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
RhCTLA4-Ig	: Abatasept
r-axSpA	: Radyografik Aksiyel Spondiloartropati
SSZ	: Sülfasalazin

SpA	: Spondiloartropati
SPARTAN	: Spondyloarthritis Research and Treatment Network
SPENCD	: Spondiloenkondrodisplazi
STIR	: Short-Tau Inversion Recovery
TGF-β	: Tissue Growth Factor-Beta
TNFi	: Tümör Nekrozis Faktor İnhibitörleri
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktor-alfa
TRACP	: Tip 5 Tartarat Rezistans Asit Fosfataz
TRACP5a	: Tartarata dirençli asit fosfataz 5a (Tartrate-resistant acid phosphatase 5a)
TRACP5b	: Tartarata dirençli asit fosfataz 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b)
USG	: Ultrasonografi
VAS	:Vizüel Analog Skala
Wnt	: Wingless

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Modifiye New York Kriterleri.....	3
Tablo 2.	İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri	11
Tablo 3.	(83) AS hastalarında spinal görüntülemenin zayıf ve güçlü yanları	23
Tablo 4.	ASAS Aksiyel SpA sınıflama kriterleri (39).....	24
Tablo 5.	TRACP izoformları TRACP5a ve TRACP5b ‘yi ayıran özellikler	38
Tablo 6.	Kontrol ve hasta gruplarına göre nicel parametrelerin karşılaştırılması....	47
Tablo 7.	Kontrol ve hasta gruplarına göre kategorik parametrelerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 8.	Kontrol, inaktif ve aktif gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 9 .	İnaktif, aktif, kontrol gruplarında klinik parametrelerin karşılaştırılması .	50
Tablo 10.	İnaktif ve aktif gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması	52
Tablo 11.	İlaç gruplarına göre mevcut medikal tedavi süresi (yıl) karşılaştırılması .	53
Tablo 12.	Kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması TRACP5a, TRACP5b, CRP ve ESH değişkenlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 13.	Kontrol, TNFi ve konvansiyonel gruplarına göre TRACP5a ve TRACP5b değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 14.	Gruplara göre TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 15.	Grup ayrımı yapmaksızın TRACP5a ve TRACP5b düzeylerinin klinik parametrelerle ilişkisi	55
Tablo 16.	Kontrol ve hasta grupları içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi	56
Tablo 17.	İnaktif ve aktif gruplar içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi	57
Tablo 18.	TNFi, NSAİİ ve SSZ+NSAİİ grupları içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi	59
Tablo 19.	Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi olanları öngörmede ilgili değişkenlere ait kesme değerlerinin ROC analizi ile belirlenmesi.....	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	HLA-B27nin hastalık patogenezindeki rolüne ait teoriler. (29)' ten değiştirilerek adapte edilmiştir.....	6
Şekil 2.	Ankilozan Spondilitin Klinik Özellikleri. (40)' dan değiştirilerek adapte edilmiştir.	10
Şekil 3.	IL-6'nın AS patofizyolojisindeki yeri. (74)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.	19
Şekil 4.	(100).X-ray kristalografik verilerinden elde edilen üç boyutlu rekombinant insan TRACP modeli: Şekil, b-tabakaları (ok şeritleri), α -heliksleri (sarmal şeritler), demir atomları (gri), köprü kuran fosfat iyonu (kırmızı) ve polipeptit halkaları.	35
Şekil 5.	TRACP aktivitesinin sitokimyasal gösterimi (kırmızı) (100)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.....	36
Şekil 6.	Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi olanları öngörmede ilgili değişkenlere ait ROC eğri grafiği	61

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM TRACP5a ve TRACP5b
DÜZEYLERİ ve HASTALIK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ankilozan spondilit (AS) ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır; dolayısıyla tanısında, takibinde, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde inflamasyon belirteçlerinin kullanılması gerekmektedir. AS’de eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)’nin sensivite ve spesifitesi düşüktür, ayrıca klinik aktivite ve radyolojik progresyon ile iyi korelasyon göstermez (1-3). Akut faz reaktanlarının seviyeleri sadece sınırlı sayıda AS’li hastada yükselir ve normal olmaları olması aktif hastalığı dışlamaz (4). Bu nedenle hastalık aktivitesi ve tanısında kullanılabilecek başka labaratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır. Tartarat rezistant asit fosfataz (Tartrate-resistant acid phosphatase; TRACP) enzimi monosit/makrofaj/osteoklast kökenli hücrelerde, alveolar makrofaj, kuppfer hücrelerinde, gaucher hücrelerinde, dendritik hücrelerde bulunur. İnsan serumu, ilgili iki TRACP izoformu içerir: Tartarata dirençli asit fosfataz 5a (Tartrate-resistant acid phosphatase 5a; TRACP5a) ve Tartarata dirençli asit fosfataz 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; TRACP5b) (7). Bu çalışmanın amacı, aksiyel iskelette yapısal hasara ve fonksiyonel yetersizliklere yol açan, inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize kronik bir hastalık olan AS’de TRACP5a ve TRACP5b düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığını ve hastalık aktivitesi göstergeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem : Çalışmaya 105 AS hastası ve yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol grubu alındı. 31 AS hastası Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI) yönünden aktif hastalığa sahipken, 74 hasta inaktifti. (BASDAI $\geq$ 4: aktif BASDAI <4: inaktif). Ayrıca hasta grubu aktif konvansiyonel, inaktif konvansiyonel ve inaktif tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)’ni kullananlar olarak 3’e ayrıldı. Konvansiyonel tedavi grupları nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullananlar ve sülfasalazin (SSZ +NSAİİ) alanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Tüm hastalar vizüel analog skala (VAS), BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASMI), Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (Modified Stoke

Ankylosing Spondylitis Spine Score; mSASS), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP; ASDAS-CRP), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASFI), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASQoL) ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda serumda TRACP5a, TRACP5b, CRP ve ESH ölçüldü.

Bulgular: 105 AS 36 kontrol grubun dahil edildiği çalışmada hasta grubunda kontrole göre, TRACP5a ($p=0,003$) ve TRACP5b ($p=0,001$) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca hastalar tedavi gruplarına göre ayrıldığında (konvansiyonel grup, TNFi grubu) iki grupta da kontrol grubuna göre her iki enzim düzeyindeki bu farklılık devam etti. ($p=0,011$, $p=0,002$). Hasta grubu içinde subgrup analizi yapıldığında (aktif konvansiyonel (NSAİİ kullananlar, NSAİİ+SSZ kullananlar), inaktif konvansiyonel (NSAİİ kullananlar, NSAİİ+SSZ kullananlar) ve inaktif TNFi kullananlar) TRACP5a düzeyi aktif SSZ+NSAİİ grubunda kontrol grubuna göre, TRACP5b düzeyi ise inaktif NSAİİ ve inaktif SSZ+NSAİİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm gruplarda TRACP5a ile TRACP5b düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardı.

Sonuç: Bu çalışmada AS hastalarında TRACP5a ve TRACP5b düzeyleri sağlıklı insanlardan düşük bulunmuştur. Hasta grubu aktif ve inaktif olarak ayrıldığında TRACP5a ve TRACP5b arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca TRACP5a'nın TRACP5b ile güçlü korele olduğu gösterilmiştir. Bu da daha önce belirtildiği gibi TRACP5b'nin 5a'dan enzimatik aktivite ile türediğini doğrulamaktadır (5). Bildiğimiz kadarıyla AS hastalarında TRACP5a ve TRACP5b düzeylerini birlikte hastalık parametreleriyle değerlendiren başka çalışma yoktur. Elde edilen verilerle bu enzimlerin hastalık aktivitesinde kullanılmasının uygun olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak etyopatogenezinde spesifik mekanizmalara sahip olan AS hastalarında TRACP5a ve TRACP5b enzimlerinin kontrol grubundan düşük olması ve daha önce yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda TRACP'nin osteoklastogenezdeki rolü düşünüldüğünde AS tanısında bu enzim düzeyleri gelecekte kullanılabilir ve yeni çalışmalara yön verebilir. Daha homojen gruplar ve daha geniş hasta sayılarına yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, TRACP5a, TRACP5b, Hastalık aktivitesi

INVESTIGATION OF SERUM TRACP5a and TRACP5b LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE PARAMETERS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILITIS

ABSTRACT

Background and Objectives: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that predominantly affects the axial skeleton; therefore, inflammation markers should be used in the diagnosis, follow-up and determination of disease activity. The sensitivity and specificity of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are low in AS, and they do not correlate well with clinical activity and radiological progression (1-3). The levels of acute phase reactants are elevated only in a limited number of patients with AS, and the fact that they are normal does not exclude active disease (5). Therefore, there is a need for other laboratory parameters that can be used in disease activity and diagnosis. Tartrate-resistant acid phosphatase (Tartrate-resistant acid phosphatase; TRACP) enzyme is found in cells of monocyte/macrophage/osteoclast origin, alveolar macrophage, kupffer cells, gaucher cells, dendritic cells. Human serum contains two related TRACP isoforms: Tartrate-resistant acid phosphatase 5a (Tartrate-resistant acid phosphatase 5a; TRACP5a) and Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; TRACP5b) (7). The aim of this study is to investigate whether TRACP5a and TRACP5b levels are different from healthy controls and the relationship between disease activity indicators in ankylosing spondylitis, a chronic disease characterized by inflammatory low back pain that causes structural damage and functional deficiencies in the axial skeleton.

Materials and Methods: 105 AS patients and 36 age-sex matched healthy controls were included in the study. While 31 AS patients had active disease, 74 patients were inactive in terms of disease activity. The activity-inactivity status of the patients was determined according to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score (BASDAI ≥ 4 : active BASDAI < 4 : inactive). In addition, the patient group was divided into 3 groups as active conventional, inactive conventional and inactive tumor necrosis factor inhibitors (TNFi). Conventional treatment groups were divided into two subgroups as nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) users and sulfasalazine (SSZ) + NSAID users. All patients had visual analog scale (VAS), BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis

Metrology Index (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASMI), modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index-CRP (Ankylosing Spondylitis Spondylitis Disease Disease). CRP was evaluated with ASDAS-CRP), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL). TRACP5a, TRACP5b, CRP and ESR were measured in the serum of the patient and control groups.

Results: In the study in which 105 AS and 36 control groups were included, TRACP5a ($p=0.003$) and TRACP5b ($p=0.001$) levels were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group. In addition, when the patients were separated according to the treatment groups (conventional group, TNFi group), this difference in both enzyme levels continued in both groups compared to the control group. ($p=0.011$, $p=0.002$). When subgroup analysis is performed within the patient group (active conventional (NSAID users, NSAID+SSZ users), inactive conventional (NSAID users, NSAID+SSZ users) and inactive TNFi users), TRACP5a level is active in the SSZ+NSAID group compared to the control group, and TRACP5b level is inactive It was found to be significantly lower in the NSAID and inactive SSZ+NSAID groups compared to the control group. There was a statistically significant positive correlation between TRACP5a and TRACP5b levels in all groups.

Conclusion: In this study, TRACP5a and TRACP5b levels were found to be lower in AS patients than in healthy people. No significant difference was observed between TRACP5a and TRACP5b when the patient group was divided into active and inactive. When the subgroup analysis of the patient group was performed, the TRACP5a level was found to be significantly lower in the active SSZ+NSAID group compared to the control group, and the TRACP5b level was found to be significantly lower in the inactive NSAID and inactive SSZ+NSAID groups compared to the control group. No significant difference was found between the other groups. It was thought that this difference might be due to the insufficient number of patients in the subgroups. It has also been shown that TRACP5a is strongly correlated with TRACP5b. This confirms that TRACP5b is derived from 5a by enzymatic activity, as stated previously (6). To our knowledge, there is no other study evaluating TRACP5a and TRACP5b levels together with disease parameters in AS patients. New studies with more homogeneous groups and larger patient numbers

are needed. With the obtained data, it was concluded that the use of these enzymes in disease activity may not be appropriate. However, considering the fact that TRACP5a and TRACP5b enzymes are lower than the control group in patients with ankylosing spondylitis, which has specific mechanisms in its etiopathogenesis, and considering the role of TRACP in osteoclastogenesis in previous studies at the molecular level, enzyme levels can be used in the diagnosis of AS in the future and may lead to new studies.

Keywords: Ankylosing spondylitis, TRACP5a, TRACP5b, Disease activity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). AS'nin kronik inflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı tanısında, takibinde, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde inflamasyon belirteçlerinin kullanılması gerekmektedir. CRP (C- Reaktif Protein) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları daha objektif olarak kabul edilmesine rağmen AS'de hastalığın aktif olup olmadığını belirlemedeki değeri oldukça sınırlıdır. AS'de yüksek ESH ve CRP değeri sıklıkla yoktur ve klinik aktivite ve radyolojik progresyon ile iyi korelasyon göstermez (1). Tartarat rezistant asit fosfataz (Tartrate-resistant acid phosphatase; TRACP) enzimi monosit/makrofaj/osteoklast kökenli hücrelerde, alveolar makrofaj, kuppfer hücrelerinde, gaucher hücrelerinde, dendritik hücrelerde bulunur. İnsan serumu, ilgili iki TRACP izoformu içerir: Tartarata dirençli asit fosfataz 5a (Tartrate-resistant acid phosphatase 5a; TRACP5a) ve Tartarata dirençli asit fosfataz 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; TRACP5b) (7). TRACP5b osteoklastlar tarafından salgılanan asit fosfatazdır (lizozomal bir enzimdir).İzoenzim 5b osteoklast sayısının bir markerı olarak kabul edilir (6). AS patogenezinde makrofajların ve dentritik hücrelerin periferik kanda ve inflamasyonlu bölgelerde yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca AS de osteoklastik ve osteoblastik aktivitenin fizyolojik dengesinin bozulduğu ve radyografik hasara neden olduğu bilinmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı AS'de hastalık aktivitesi ile monosit kökenli hücrelerden salgılanan TRACP5a ve osteoklastik aktiviteyi gösteren TRACP5b enzim düzeylerinin arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

AS, ağırlıklı olarak genç erkekleri etkileyen aksiyel iskeletin inflamatuvar bir artritidir (9). Son on yılda AS, aksiyel spondiloartropati (axSpA) olarak adlandırılan daha geniş ve yaygın tanısal antitenin bir alt kümesi olarak düşünölmeye başlandı (10). AxSpA terimi, hem sakroiliak eklemlerde hem de omurgada radyografilerde görölebilen yapısal hasar geliştirmiş hastaları (radyografik aksiyel spondiloartropati (r-axSpA), AS olarak da adlandırılır) hem de radyografik olmayan aksiyel spondiloartropati (nr-axSpA) olarak tanımlanan bu tür yapısal hasarı olmayan hastaları kapsar (11). Major Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) sınıf I alleli human leukocyte antigen - B27 (HLA-B27), AS' de en büyük genetik risk olarak bilinse de, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, hastalık için 60' tan fazla ek risk faktörünü ortaya çıkarmıştır (9).

2.1. Tarihçe

Mısır mumyaları üzerinde yapılan paleopatolojik araştırmalar, günümüzde AS olarak bilinen hastalığın antik çağlardan beri insanlığı etkilediğini göstermektedir. AS'nin tipik iskelet bulguları ilk kez 1559 yılında Realdo Colombo tarafından De Re Anatomica adlı kitabında tanımlanmıştır (12). İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor 1693'te, belirgin eğriliğı olan bir omurgaya sahip bir insan iskeletinde ilium, sakrum, beş lomber ve 10 torasik vertebra sağda beş ve solda 3 kostanın kaynaşmış tek bir kemik gibi göründüğünü tanımladı (13). Connor daha sonra omurga eğriliğinin hastanın yaşamı boyunca hareket ve solunum üzerindeki olası sonuçlarını açıkladı (12). Wladimir von Bechterew'un Rusya'da (1893), Adolph Strümpell Almanya'da (1897), Pierre Marie ve Connor

Fransa'da (1898), ilk defa AS'li olgulardan bahsetmişlerdir. Von Bechterew'in klasik AS tanımı, Almanya'da yaygın olarak kullanılan Bechterew hastalığı terimine yol açtı. Bu erken anatomik ve klinik tanımlamalar AS'yi ayrı bir hastalık varlığı olarak ortaya koymuş olsa da, AS kavramı röntgenolojinin ortaya çıkması ve bilim ve tıptaki diğer gelişmelerle birlikte gelişti (12).

AS'nin radyolojik bulguları 1930' larda Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından tanımlanmıştır. Bu bulgular, AS'nin klinik seyrini aydınlatmaya yardımcı olmuştur ve günümüzde hala hastalığın tanı ve evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (12).

1974 yılında Moll tarafından seronegatif sponiloartrit kavramı ortaya atılmıştır. Ve AS'nin bu grubun prtotipi olduğu ifade edilmiştir (14). 1961'de Roma, 1966'da New York, 1984 yılında Modifiye New York kriterleri (Tablo 1) geliştirilmiştir (3).

Tablo 1. Modifiye New York Kriterleri

1.Radyolojik kriterler
Bilateral sakroiliit evre $\geq$ II ya da tek taraflı sakroiliit evre III-IV
2.Klinik kriterler
(a) En az 3 ay süren egzersizle iyileşen istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluk
(b) Hem sagittal hem frontal planda lomber omurgada hareket kısıtlılığı
(c) Yaş ve cinsiyet için göre normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
Radyolojik kriter varlığında 3 kriterden 2' si varsa kesin AS tanısı konur.

2.2. Epidemiyoloji

AS genel popülasyonun %0,1 - 0,5'ini etkiler ve inflamatuvar sırt ağrısı, radyografik sakroiliit, aşırı spinal kemik oluşumu ve yüksek HLA-B27 prevalansı ile karakterizedir (15). Hastalık genellikle yaşamın üçüncü dekatında ve HLA-B27 pozitif hastalarda HLA-B27 negatif hastalara göre yaklaşık 5 yıl daha erken başlar (11). AS prevalansı, belirli bir popülasyonda HLA-B27 prevalansını yansıtır. Avrupa kökenli popülasyonlarda HLA-B27 yaklaşık %8 ve AS yaklaşık %0,5 oranında bulunur (16). nr-AxSpA'lı hastalar arasında cinsiyet dağılımı eşitken, AS erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır (yaklaşık erkek/kadın oranı 2-3:1'dir (11). Son çalışmalar, AS prevalansının genel

popülasyonda 10.000'de 9 ila 30 arasında olduğunu bildirmiştir (17). ABD'de AS prevalansının %0,2 ile %0,5 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (18). İspanyada yapılan bir çalışmada genel popülasyonda AS prevalansı %0,26 bulunmuş olup genel olarak diğer Avrupa ülkeleriyle benzer olduğu tahmin edilmektedir (19). Ülkemizde İzmir ilinde AS prevalansı %0,49 (E:%0,54, K:%0,44) olarak bulunmuştur (20).

2.3. Etyopatogenez

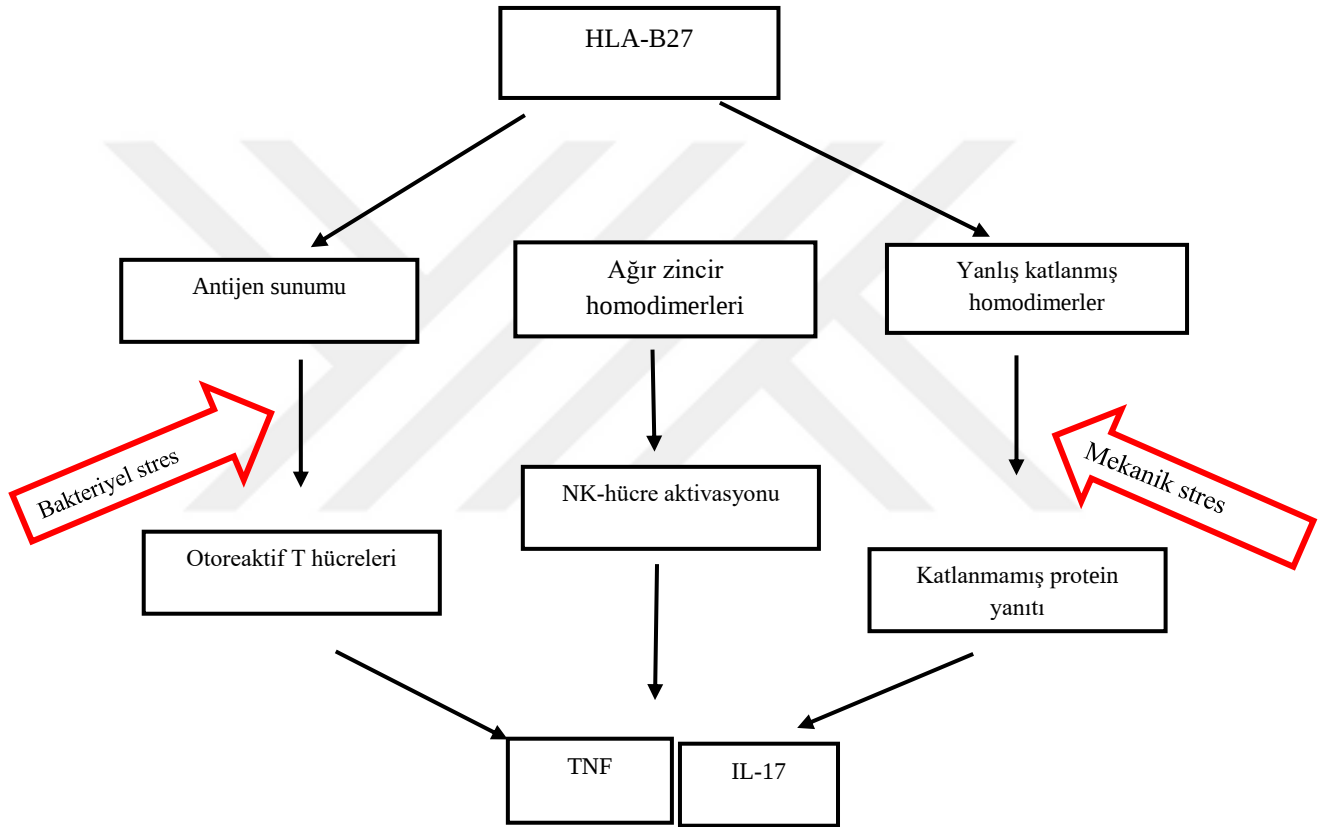
AS etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. AS, çevresel faktörlere yanıt olarak hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin bozulan dengesinin neden olduğu kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (3). Spondiloartropatilerde primer patoloji, CD4 ve CD8 T lenfositler ve makrofajlarla başlayan kronik inflamasyon ve entezittir. Sitokinler, özellikle tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve Tissue Growth Factor-Beta (TGF- β), entezit bölgelerinde inflamasyona, fibrozise ve kemikleşmeye yol açarak inflamatuvar rol oynarlar (21).

Genetik faktörlerin AS'e duyarlılıkta çok önemli bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar mevcuttur (22). Genetik yatkınlığın %20-44'ü başlıca HLA-B27, HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2, HLA-DPB1 olmak üzere MHC varyantlarında ve %7-38 arası non-MHC varyantlarında tanımlanmış olup geri kalan %72'si henüz tanımlanmamıştır (11). Non-MHC varyantlar interleukin 23R (IL23R), IL12B, tirozin kinaz 2, transkripsiyon 3'ün transdüseri ve aktivatörü, IL6R, IL27 aktivatörü, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ve ERAP2, lösil ve sistinil aminopeptidaz (LNPEP) ve aminopeptidaz puromisin duyarlı genleridir (PSA /NPEPPS) (23).

HLA-B27 alleli ve spondiloartropati (SpA), özellikle de AS gelişimi arasındaki mekanik ilişki 1970'lerden beri araştırılmaktadır. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein HLA-B27 ile hastalık ilişkisini göstermişlerdir (24). 1970'lerde HLA-B27 ile ilişki, ilk olarak 1973'te AS ile, daha sonra tüm diğer spondiloartropatilerle birlikte bulundu. HLA-B27, AS'li hastaların %95'inde bulunabilir, ancak dünya çapında sağlıklı popülasyonda da bulunur ve bölgesel olarak önemli farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika'daki yerli Amerikalılarda prevalans oldukça yüksektir, ancak Afrikalılarda daha düşüktür. HLA-B27 pozitif olan tüm kişilerin yaklaşık %1-8'i AS geliştirecektir. HLA-B27 pozitif olan ikizlerin her ikisinin de AS geliştirme olasılığı %75 iken, HLA-B27 pozitif birinci derece

akraba riski %10-20'dir, bu da diğer genlerin katılımına işaret eder (25). HLA-B27, AS için 100'den fazla genetik duyarlılık faktöründen sadece biridir. HLA-B27, AS kalıtsallığının ~%20,1'ine tek başına katkıda bulunur (23). AS'li bireylerin %85-90'ında bulunur ve bu da hastalığın gelişmesi için neredeyse gerekli olduğunu gösterir, ancak HLA-B27 taşıyıcılarının sadece %5'inde spondiloartropati geliştiğinden yeterli değildir (22). AS hastalarının akrabalarında arasında AS prevalansı artmıştır. Karşılaştırmalı bir çalışma, genel popülasyondaki HLA-B27 pozitif bireylerin %1,3'üne kıyasla AS hastalarının HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarının %21'inin AS tanısı aldığını, buna karşın HLA-B27 negatif akrabalarda AS'nin spesifik belirtilerinin gözlenmediğini göstermiştir. ABD ve Hollanda'da AS üzerine yapılan aile ve popülasyon çalışmaları, AS probandlarının HLA-B27 pozitif akrabalarının AS'nin radyolojik belirtileri olmaksızın tipik belirtiler gösterebileceğini, ("spondilitik stigmata" olarak adlandırılır) oysa HLA-B27 negatif akrabalarda bu belirtilerin gözlenmediğini gösterdi (26). HLA-B27 kromozom 6 üzerindeki MHC bölgesinin B lokusunda kodlanmış bir alfa zincirinden ve MHC kodlu olmayan bir - β 2 mikroglobulin- beta zincirinden oluşur. β 2-mikroglobulin ile kompleks halindeki HLA-B27'nin birincil işlevi, sitotoksik T lenfositlerinin tanınması için kısa antijenik peptitler sunmaktır. HLA-B27'nin peptit bağlama özgülüğü, yanlış katlanma eğilimi ve yatkınlık dahil üç benzersiz özelliği ağır zincir homodimerleri oluşturmak için hastalık patogeneze katkıda bulunabilir (27). AS patogenezinde HLA-B27'nin rolü ile ilgili çok sayıda hipotez öne sürülmüştür (Şekil 1). Bunlar esas olarak kemirgen hayvan modellerine dayanmaktadır. HLA-B27 patojenitesini açıklamaya yönelik en eski ve en önemli teorilerden biri, "**artritogenik peptit**" hipotezidir. HLA-B27, MHC sınıf I molekülü, CD8+ T lenfositleri üzerindeki $\alpha\beta$ T hücre reseptörüne veya doğal öldürücü (NK) hücreler üzerindeki killer immünoglobulin (KIR) reseptörüne virüslerden, bakterilerden, neoplastiklerden veya lizozomlarda hücre içi olarak parçalanan self peptitlerden elde edilen endojen peptitleri sunar (28). Bu yanıt daha sonra eklemlerde ve diğer etkilenen dokularda zararlı bir CD8+ T hücre aracılı yanıtı tetikler. İkinci hipotez, "**katlanmamış protein yanıtı**", HLA-B27'nin yavaş katlanma eğiliminde olduğunu ve sıklıkla yanlış katlandığını öne sürer. Yanlış katlanmış HLA-B27 molekülleri, katlanmamış protein yanıtına (UPR) ve otofajiye yol açan bir stres tepkisini indükleyerek endoplazmik retikulumda (ER) birikir. UPR genlerinin up- regülasyonu daha sonra IL-17, IL-23 ve interferon-gama (IFN- γ) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin

üretimini aktive eder (27). ER'de yerleşik dimerler, yanlış katlanmış ağır zincirler (HC) ve $\beta 2m$ dahil olmak üzere ER'de proteinlerin birikmesi, ER stres yanıtıyla sonuçlanabilir ve böylece sitokin düzensizliği ile ilişkili katlanmamış protein yanıtına neden olabilir. Ek olarak, ayrışma ve/veya aşırı ekspresyon ile sinoviyada biriken $\beta 2m$, doku yıkımında yer alan proteinlerin sentezini ve salgılanmasını indükleyebilir, böylece AS'ye yol açabilir. Eksozomal tam katlanmış HLA-B27 dimerleri, hücreler arası iletişim yoluyla AS patogenezinde önemli olabilir.



Şekil 1. HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolüne ait teoriler. (29)' ten değiştirilerek adapte edilmiştir.

İkinci en güçlü SpA ilişkisine sahip gen ERAP1'dir. ERAP1'deki genetik varyasyonlar da AS ile ilişkilidir. ERAP1, HLA sınıf I moleküllerine (HLA-B27 dahil) bağlanmak için peptitlerin doğru uzunlukta kesilmesinde rol oynar (30, 31). MHC sınıf I kompleksleri oluşturulduktan sonra sitotoksik CD8+ T hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri tarafından tanınmak üzere hücre yüzeyinde taşınır. ERAP aracılı peptit kırpması, proteazom kompleksi ve diğer peptidazlar tarafından sitoplazmada başlatılan önemli bir

mekanizma olan antijen işleme yolunun son adımını temsil eder ve bağışıklık sisteminin virüs bulaşmış veya dönüştürülmüş hücreleri tanımasını ve ortadan kaldırmasını sağlar. Antijen işleme yolunun bileşenlerinin çoğu gibi, ERAP1 ve ERAP2'de IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir . IFN- γ ve lipopolisakkaritler (LPS) ile uyarılan makrofajlar, fagositik aktivitelerini ve nitrik oksit (NO) sentezini artırmaya yardımcı olan ERAP1 ve ERAP2 salgırlar. ERAP1'in periferik mononükleer hücrelerde aşırı ekspresyonu veya ERAP1 'in işlev kaybı anormal HLA-B27 sunumuna ve hücre içi serbest ağır zincirlerin birikmesine yol açar, bu da peptit işlemede patolojik değişikliklere neden olur, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasıyla sonuçlanır (27, 30).

Hastalıkla ilişkili ERAP1 varyantları, yalnızca HLA-B27 eşliğinde AS riskini artırır, bu da ERAP1 polimorfizmlerinin HLA-B27'nin peptitlerle etkileşimini değiştirdiğini gösterir (31). AS hastalarında ve sağlıklı deneklerde ERAP2'nin yokluğunun AS ve diğer inflamatuvar hastalıklar için koruyucu olduğu gösterilmiştir ancak nedeni henüz aydınlatılamamıştır (32).

Sıçanlarda insan β 2-mikroglobulin (h β 2m) ile birlikte aşırı eksprese edildiğinde, HLA-B27, ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem ve periferik eklemleri içeren ancak CD8+ T hücreleri gerektirmeyen spondiloartropati benzeri bir inflamatuvar fenotipe neden olur. Bu fenotip, h β 2m aşırı eksprese edildiğinde değiştirilebilir, bu da daha şiddetli periferik artrit ve aksiyel inflamasyon ile sonuçlanır (22).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), AS ile ilişki için oldukça önemli olan HLA-B olmayan genlerde yaygın tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlamıştır. En önemli non-MHC SNP'lerden bazıları, gelişen hastalığa karşı koruma sağlayan fonksiyon kaybı olan varyantları kodlar (örneğin, IL23R R381Q ve ERAP1 rs30187) . Özellikle, çoklu genler, İnterlökin (IL) - 17 üreten T helper 17 (Th17) olarak bilinen T helper hücre popülasyonunun gelişimini ve aktivitesini şekillendirir. Th17 hücreleri, bağırsak bütünlüğünün korunmasında ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla savaşmada rol oynar, ancak aynı zamanda multipl skleroz ve artrit dahil olmak üzere birçok deneysel otoimmünite modelinde yer almıştır. IL-12 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-23, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemlerini düzenleyen ve doğal CD4+ T hücrelerinin interlökin-17 (IL-17)'ye farklılaşmasında merkezi bir rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Th17 hücreleri, hem TGF- β hem de IL-6 ve IL-1 β

gibi proinflamatuvar sitokinlerin IL-23 reseptörünün (IL-23R) ekspresyonunu indüklediği koşullar altında saf T hücrelerinden gelişir. Bununla birlikte, patojenik hale gelmek için Th17 hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından üretilen IL-23'e ihtiyaç duyar (33, 34). IL-17 A ve IL-23 arasında sıkı bir ilişki vardır. CD4+ Th hücreleri üzerindeki IL-23 reseptörü (IL-23 R) aracılığıyla IL-23 sinyali, proinflamatuvar sitokin IL-17A'nın kaynağı olan Th17 hücrelerinin farklılaşması ve genişlemesi için gereklidir. IL-23R geninin ve ayrıca düzenleyici bölgenin polimorfizmleri, AS, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve sedef hastalığı geliştirme riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, bu hastalıklarda IL-17A/IL-23 eksenini içeren ortak bir patojenik mekanizma kavramını güçlendirmektedir (31). IL-17 üreten Th17 hücrelerinin eklem dahil çeşitli organlarda doku hasarına neden olduğu bildirilmiştir (34). IL-17A, deri, bağırsak yolu ve hava yollarındaki epitelyal ve mukozal bariyerlerdeki patojenleri temizlemek için konak savunmasında önemli bir rol oynar. IL-17, keratinositler, kondrositler, fibroblastlar, osteoklastlar, osteoblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri gibi çok çeşitli hücreleri uyarır. IL-17, TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar efektörler ile sinerjistik olarak hareket ederek, güçlü ve hızlı bir inflamatuvar yanıt üretebilir (35).

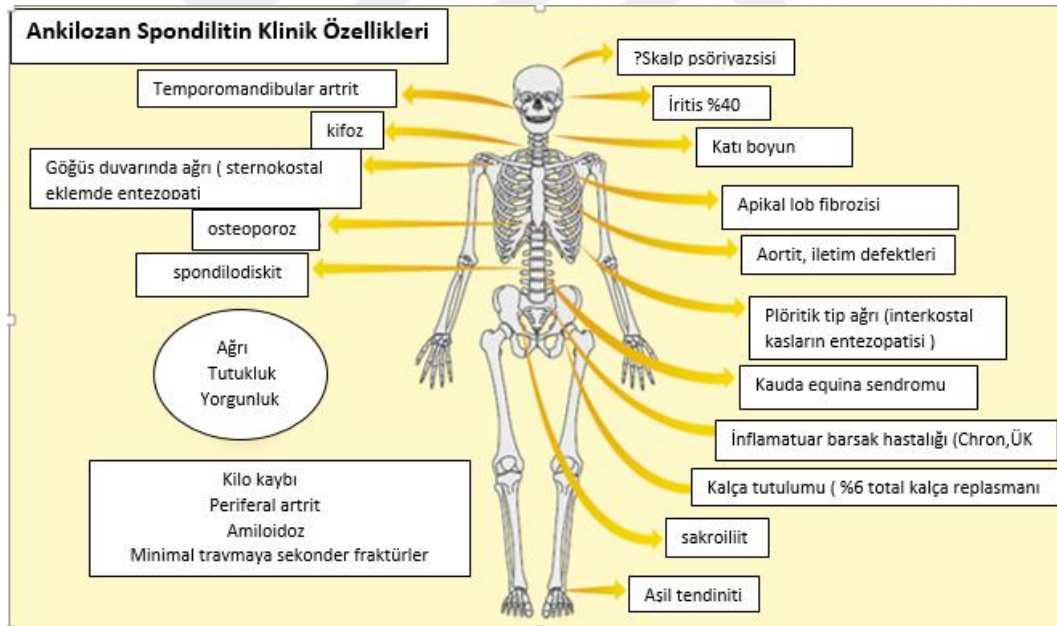
AxSpa vakaların yaklaşık %15-20'sinde İBH, sedef hastalığı veya reaktif artrit ile klinik olarak ilişkilidir. Bu nedenle, dermal (psoriasis) ve mukozal (İBH) yüzeylerin bariyer hasarı ve bağışıklık sisteminin mikroorganizmalara maruz kalması, patogenezi için uygun görünmektedir. AS'ye yatkınlık lokusları ile İBH lokusları arasında önemli bir örtüşme bulunmuştur. İBH olan hastalarda değişmiş bir mikrobiyota tanımlanmıştır ve bağırsak mikrobiyotası da spondiloartropatide önemli bir rol oynamaktadır (11). Gut mukozal inflamasyonun AS'li hastaların %70'inde mevcut olduğu ve vakaların %5'inde kliniğin İBH'ye ilerlediği tahmin edilmektedir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, AS'de de görülen bağırsak disbiyozu (nitel veya nicel mikrobiyal dengesizlik) ile karakterizedir. Gent inflamatuvar artrit ve spondilit kohortu (GIANT) çalışmaları, bağırsak iltihabı ile AS patogenezi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bunu açıklayan teorilerden biri, sürekli bir antijenik uyarının T hücrelerini aktive edebileceği ve bunun kronik bağırsak iltihabından sorumlu olabileceğidir. Diğer çalışmalar, AS'li hastaların (ve birinci derece akrabalarının) yüksek bağırsak geçirgenliğine sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, hayvan çalışmaları, mikropsuz bir ortamda yetiştirilen transgenik sıçanlarda SpA

özellikleri geliştirmede, HLA-B27'nin tek başına AS geliştirmek için yetersiz olduğunu kanıtladı. Son birkaç yılda, AS için tetikleyiciler olarak patojenler sorumlu tutulmaktadır. İlk olarak *Klebsiella pneumoniae*'nin HLA-B27 geni tarafından kodlanan bir moleküle benzeyen bir antijen taşıdığı düşünülmektedir; AS gelişimi ile ilişkilendirilen diğer ilgili bakteri aileleri, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* ve *Bacteroidaceae*'dir. Bağırsak dışı bakterilerin de sorumlu olduğu düşünülmektedir: SpA'lı hastalarda anti-*Porphyromonas gingivalis* ve anti-*Prevotella intermedia* antikorları yüksek titrelerde tespit edildiğinden periodontal hastalık olası bir hedef haline gelmiştir. Hatta bazı çalışmalar, kronik periodontitisin AS'de şiddetli spinal dismobilité ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (36).

Spondiloartropatinin karakteristik iltihabı, sakroiliak eklemlerde, omurgada ve entezlerde kıkırdak ve kemik arasındaki arayüzde meydana gelir. Mekanik stres, inflamasyonun başlaması ve sürdürülmesi için önemlidir. Enflamasyona ek olarak, axSpA sakroiliak eklemlerde ve omurgada yeni kemik oluşumu ile de karakterizedir. AS hastalarından elde edilen faset eklemlerde yapılan bir araştırmada, faset eklemlerinin kıkırdak dejenerasyonu ve kondrosit hipertrofinin aracılık etmediği kıkırdak füzyonu ve ankilozu gösterilmiştir (11). AxSpA'lı hastalardaki semptomların eklemlere veya omurgaya uygulanan mekanik yükten tam olarak ayrılamaması gibi, hastalığın patofizyolojisi de biyomekanik stresle bağlantılıdır. Mevcut kanıtlar ve hipotezler, biyomekanik faktörlerin her iki hastalıkta da önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Hastalığın başlaması ve yapısal olarak ilerlemesi tekrarlayan veya artan zorlama altında mikro hasara eğilimli olan entez noktalarındaki inflamasyon ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. SpA'nın erken evresinin tanısal bir belirteci kemik iliği ödemi'dir. 2018 yılında yapılan bir çalışmada, eğlence amaçlı ve elit sporcuların %30-41'inde ortalama üç ila dört sakroiliak eklem kadranında kemik iliği ödemi tanımlandı ve Spondiloartrit Uluslararası Derneği'nin (American College of Rheumatology; ASAS) aktif sakroiliit tanımını karşıladı. Hollanda'da askere alınan genç erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, doğum sonrası doğumdan 6 aya kadar doğum yapmış kadınların sakroiliak eklemlerinde de inflamatuvar değişiklikler gösterilmiştir. Bu sağlıklı bireylerdeki kemik iliği inflamatuvar yanıtları entezal biyomekanik stresin AS patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir (7).

2.4. Klinik Özellikler

Spondiloartropatiler inflamatuvar sırt ağrısı, asimetrik periferik artrit, entezit, daktilit, tenosinovit, genetik yatkınlık (HLA-B27) ve eklem dışı belirtiler gibi karakteristik klinik özellikleri paylaşan kronik inflamatuvar romatizmal bozuklukların heterojen bir grubudur. AS, SpA'nın prototipik formudur (37). AS, aksiyel omurganın çeşitli klinik belirti ve semptomlarla kendini gösterebilen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. AS'de klinik tutulumlar şekil 4'te gösterilmiştir. İlk başvuru ile tanı arasında uzun bir sürenin sıklıkla görüldüğü diğer durumlarda olduğu gibi, AS semptomları (omurga ağrısı, sertlik ve yorgunluk gibi) hem spesifik değildir hem de sıklıkla ortaya çıkar. Bu durum birinci basamak doktorlarının tanıda bel ağrısına yola açan daha yaygın durumları düşünmesine neden olur (38). Spondiloartropati tanısındaki gecikme, ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte, semptomların başlangıcından AS tanısına kadar olan gecikmenin Avrupa'da 11 yıl ve ABD'de 13,5 yıl olduğu bildirilmiştir (39).



Şekil 2. Ankilozan Spondilitin Klinik Özellikleri. (40)' dan değiştirilerek adapte edilmiştir.

Birinci basamakta AS'nin klinik özellikleri üzerine yapılan araştırmaların çoğu, bel ağrısının özelliklerine odaklanmıştır. Gecenin ikinci yarısında kötüleşme, sabah tutukluğuna neden olma ve egzersizle rahatlama gibi inflamatuvar özellikler, AS için yüksek duyarlılığa, ancak nispeten düşük özgüllüğe sahiptir. Kronik bel ağrısı ve progresif omurga sertliği, hastalığın en yaygın özellikleridir (21). Yorgunluk, halsizlik,

iştahsızlık veya düşük dereceli ateş gibi hafif yapısal semptomlar hastalığın erken evrelerinde mevcut olabilir. AS'li hastalarda genel popülasyondan daha yüksek yorgunluk insidansı vardır (41). Pozitif bir aile öyküsü AS veya ilgili SpA ile ilgili klinik şüpheyi desteklemek için yardımcı olabilir. Kronik bel ağrısının yaklaşık %5'i SpA'ya atfedilebilir. AS'nin prototip özelliği olan inflamatuvar bel ağrısının (İBA) varlığı, SpA olasılığını yaklaşık %14'e yükseltir. İBA'ya gezici kalça ağrısı ve boyun ağrısı da eşlik edebilir. Boyun ağrısı, axSpA'lı hastalarda %50'ye varan oranda erken semptom olabilir (42). SpA'da görülen İBA, 40-45 yaşından önce başlar (genellikle 3. veya 4. dekat), 3 aydan uzun sürer, sinsi başlangıçlı, egzersizle düzelen dinlenme ile artan NSAİİ cevabı iyi olan ağrıdır. AS'deki spinal inflamasyon, yapısal hasar veya her ikisi omurga katılığı/tutukluğu ve spinal mobilitate kaybına neden olur (43). İnflamatuvar bel ağrısı prevalansı ABD'de 20 - 69 yaş arasındaki yetişkinlerinde yaklaşık %5-6'dır (44). İnflamatuvar bel ağrısını tanımlayabilmek ve ölçümünü işlevsel hale getirmek için bazı kriter setleri geliştirilmiştir. 1977 de Calin ve arkadaşları, inflamatuvar bel ağrısı için beş kriter belirlemişlerdir. Bu beş özellikten dördünün varlığı AS'yi %95 duyarlılık ve %85 özgüllük ile nonspesifik bel ağrısından ayırır (45). 2006 da Berlin kriterleri (46), 2009 da ASAS İBA kriterleri yayınlanmıştır (tablo 2). ASAS kriterlerinin 5'inden 4'ünün bulunması inflamatuvar bel ağrısı tanısı için %77 duyarlılık ve %91.7 özgüllüğe sahiptir (47). Entezit, tendonların, bağların veya eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı yerlerdeki inflamasyon ile karakterizedir. Entezitler büyük trokanterler, patella, kalkaneus, sakroiliak eklemler ve intervertebral disklerin etrafındaki ligamanlarda görülebilir (48). Daktilit, fleksör tendonun tenosinovitiyle birlikte metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, distal interfalangeal eklemler arasındaki yumuşak dokuların, gerçek eklem inflamasyonuna benzer şekilde diffüz tutulumu ile karakterizedir ve tüm parmağın şişmesine de neden olabilir (sosis parmak) (37, 48).

Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

Calin İBA kriterleri	Berlin İBA kriterleri	ASAS İBA kriterleri
Başlama yaşı < 40	< 30 dakika sabah tutukluğu	Sinsi başlangıç
3 aydan uzun süren bel ağrısı	Egzersizle düzelen istirahatle	Gece ağrısı
Sinsi başlangıç	Kötüleşen bel ağrısı	Başlama yaşı < 40
Sabah tutukluğu	Gecenin ikinci yarısında uyandıran ağrı	Egzersizle düzelme
Egzersizle iyileşme	Yer değiştiren kalça ağrısı	İstirahatle düzelme
≥ 4 Kriter	≥ 2 kriter	≥ 4 kriter

2.4.1. Periferik Artrit

Periferik artrit (hastaların %30'una kadar) genellikle asimetrik bir oligoartrit olarak ortaya çıkar (49). Büyük eklem olarak kalça ve omuz tutulumu görülebilir. Artrit genellikle akut, kendini sınırlayan ve non-eroziv olma eğilimindedir. Alt ekstremitelerde diz, ayak bileği, dirsek, el bileği, metatarsofalangeal eklem tutulumu görülebilir. Özellikle dizlerde tekrarlayan effüzyon gelişebilir. Temporomandibüler eklem tutulumu hastaların %10'unda görülebilir. Kalça eklemlerinin tutulumu klinik açıdan önemlidir. Aslında, kalça hastalığı bazı hastalarda spinal rijiditeden çok daha fazla disabiliteye neden olur. Temporomandibular ağrı ve hassasiyet hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve bazen eklem hareket açıklığında azalmaya neden olur (50, 51).

İskelet dışı organlar da bu hastalıktan etkilenebilir. AS'nin en yaygın eklem dışı belirtileri arasında inflamatuvar barsak hastalığı (%50'ye kadar), akut ön üveit (%25 - %35) ve sedef hastalığı (yaklaşık %10) bulunur. AS ayrıca kardiyovasküler hastalık, pulmoner komplikasyonlar, vertebral fragilite kırığı, atlantoaksiyel subluksasyon, omurilik yaralanması ve nadiren kauda ekina sendromu açısından risk altındadır (21).

2.4.2. Göz Tutulumu

Üveit AS hastalarında en sık görülen eklem dışı bulgudur. Hastaların yaklaşık % 30'unda görülür. AS hastaları hastalığın seyri sırasında %20-30 oranında üveit riskine sahiptir. Erkeklerde daha siktir. Ayrıca, hastalık süresi ile prevalans artar. AS vakalarının yaklaşık %90'ında tutulum anterior, akut ve monolateraldir. Posterior üveit nadir görülür (52, 53). Tek taraflı-değişken ("flip-flop"), non- granülomatöz inflamasyon (fibrin) ve sıklıkla sineşi ile karakterizedir (54). AS'nin ilk belirtisi olabilir. İdiyopatik akut ön üveit ile başvuran hastaların yaklaşık %24.3'ünde altta yatan AS tanısı konur. HLA-B27 pozitifliği, daha sık relapslar ve daha kötü üveit prognozu ile ilişkilidir. Konjonktivit ve sklerit, AS'nin daha az görülen diğer oküler belirtileridir. Konjonktivit genellikle bilateraldir, pürülan değildir ve kendi kendini sınırlar. Sklerit, hastalık aktivasyonundan erken veya yıllar sonra ortaya çıkabilir (55). Klinik olarak fotofobili ağrılı kırmızı göz, artan gözyaşı üretimi ve bulanık görme ile karakterizedir. İnflamasyon ön kamarada meydana gelir ve vitreus, iris veya siliyer cisimdeki uveal yolu içerebilir. İlk atak genellikle akut başlangıçlıdır. 1 ila 2 günlük hafif göz rahatsızlığı prodromu, ardından belirgin

kızarıklık ve ağrı gelişir ve tek taraflıdır. Sıklıkla karşı gözde güçlü bir nüks eğilimi vardır. Üveit genellikle 2-3 ay içinde artık görme bozukluğu olmaksızın düzelir, üveit formuyla ilişkili görsel prognoz mükemmeldir ve çoğu hasta, bir atak geçtikten sonra tam görme kazanır.

Yetersiz tedavi edilirse hipopiyon, sineşi, katarakt ve glokoma ilerleyebilir. Görme keskinliğinde azalma da istisnai değildir (52, 56).

AS hastalarında mekanik pitozis, keratit, episklerit, sklerit ve kornea ülseri gibi diğer olası oküler belirtiler görülebilir (57).

2.4.3. Kardiyak Tutulum

AS ile ilişkili iyi bilinen kalp hastalıkları aortit, aort yetersizliği ve atriyoventriküler ileti bozukluklarıdır. Günümüzde AS ile ilişkili kardiyovasküler bozuklukların kapsamı daha da genişlemiştir. Kardiyomiopati, sol ventrikül disfonksiyonu, ateroskleroz, koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve kardiyak aritmilerden daha sık bahsedilmektedir. Tayvan'daki 641 Çinli AS hastasında yapılan bir çalışmada Bu hastalar arasında, üçü Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu ve biri WPW paternine (EKG'de ventriküler ön uyarım) sahip olmak üzere, 14'ünde paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) olduğu tespit edildi. PSVT'li AS hastalarının oranı genel popülasyona göre daha yüksekti. Ayrıca, AS hastalarında WPW sendromu veya WPW paterni insidansı genel popülasyondan daha yüksekti. Ek olarak, PSVT veya WPW sendromlu AS hastalarında periferik artrit, akut anterior üveit, bambu vertebra ve kardiyovasküler hastalık sıklığı PAVT'si olmayan AS hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (26).

2.4.4. Pulmoner Tutulum

AS'de pulmoner tutulum en sık olarak göğüs kafesi ve akciğer parankimindeki anormalliklerden oluşur. Bir çalışmada, AS'li 2080 hastanın 28'inde (%1,3) plöropulmoner tutulum gözlemlendi. Apikal lob fibrozisi, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner efüzyon, plevral kalınlaşma görülebilir. Bu bulgular özellikle hastalığın ileri evrelerinde klinik bulgu verir. Nadir olarak, önemli krikoaritenoid eklem hastalığına bağlı olarak ses kısıklığı, boğaz ağrısı veya şiddetli ise üst solunum yolu obstrüksiyonu ve akut solunum yetmezliği de görülebilir. AS hastalarında obstruktif uyku apnesi de görülebilir.

Servikal omurganın trakeal veya faringeal kompresyonu, temporomandibular eklem artrit, medüller merkezlerin kompresyonu veya interstisyel akciğer hastalığı gibi farklı mekanizmalarla uyku apne sendromuna yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca AS' de pnömotoraks riskinde de artış vardır (58, 59).

2.4.5. Cilt tutulumu

Tipik AS hastalarının %10 ila %25'inde eşlik eden sedef lezyonları bildirilmiştir. Psoriazisli hastaların da %5'inde sakroiliak eklem ve omurga tutulumu görülür. Sedef hastalığı olan hastalar daha fazla periferik eklem tutulumu sergileme eğilimindedir (52). AS hastalarında pyoderma gangrenosum, eritema nodosum, hidradenitis suppuritiva da sıklıkla görülür (60).

2.4.6. Gastrointestinal Tutulum

SpA'da bağırsak ve eklem inflamasyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. AS hastalarının %60'a kadarında, bağırsak inflamasyonunun mikroskopik belirtilerinin ileokolonoskopik kanıtı, gastrointestinal (GI) şikayetlerinden bağımsız olarak mevcuttur. Yani AS hastalarının bir kısmında asemptomatik barsak inflamasyonu bulguları vardır. (61, 62)

AS ile ilişkili İBH'nin patogenezinde TNF'nin yer aldığına dair kanıtlar farelerde yapılan çalışmalarla sağlanmıştır. TNF sekans elementlerinin fare genomundan silinmesi, mutant farelerde kronik inflamatuvar artrit ve Crohn benzeri hastalık ve SpA'nın özellikleri ile sonuçlandı (62).

AS'li hastaların %10 kadarında İBH tespit edilmiştir. Tersine, %14-46'sında radyolojik sakroiliit kanıtlarının mevcut olduğu bildirilse de, İBH olan hastaların %3-10'unda AS tanısı konur (62). Kemirgen modellerinde ve AS hastalarında meydana gelen inflamazom aktivasyonu disbiosis ile ilişkilidir ve farelerde ileitisin tetiklenmesinde rol oynar (63).

Yapılan bir çalışmada AS'li hastaların inflamasyon barırsağında adherens ve istilacı bakterilerin bulunduğu (Escherichia coli and Prevotella spp) ve bu bakterilerin zonulin salınımı yoluyla sızıntılı bir bağırsak epiteli ve endotel bariyerini indükleyebildiğine ve bağırsaktan türetilen proteinlerin translokasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (64).

2.4.7. Böbrek Tutulumu

AS'li hastalarda renal anormalliklerin (AA tipi amiloid, immunglobulin A (IgA) glomerülonefrit, mikroskopik hematüri, mikroalbüminüri ve azalmış böbrek fonksiyonu ve kreatinin klirensi dahil) insidansının %10 ila 35 arasında değiştiği gösterilmiştir.

Amiloidoz, agresif ve aktif AS'de ve uzun süredir hastalığı olan yaşlı hastalarda daha yaygındır (62). NSAİİ'lerin neden olduğu tübülointerstisyel nefrit, böbrek komplikasyonlarının bir başka önemli nedenidir. Bir popülasyon çalışmasında AS'li erkeklerin %3,4'ünde ve kadınların %2,1'inde böbrek tutulumunu bulmuştur (65).

2.4.8. Nörolojik Tutulum

AS hastalarında myelopati, periferik nöropati, atlantoaksiyel subluksasyon ve vertebra kırıkları görülebilir (65). Kök lezyonları (servikal ve lumbosakral radikülopatiler), kauda ekina sendromu ve spinal kord kompresyonu (miyelopati) nadir eklem dışı belirtiler olarak bildirilmiştir (66).

2.4.9. Osteoporoz

Diğer birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi AS 'de de kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu arasında bir dengesizlik vardır ve bu da hastalarda sindesmotitlerin ve kemik erozyonlarının görülmesine neden olur. SpA'daki en aktif sitokinlerden biri olan IL-17, osteoklastogenezi doğrudan ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) yoluyla indükler. Ancak bunu TNF- α ile birlikte yapar. İkinci molekül, RANK-RANKL sistemi yoluyla kemik yıkımını tetikler ve wingless (wnt) kemik yolunu baskılayan dickkopf ile ilgili protein 1'in (Dkk-1) aşırı ekspresyonu yoluyla kemik oluşumunu engeller. Wnt/ β -katenin sinyali, osteogenezin düzenleyicisidir ve yüksek seviyeleri osteoblast oluşumunu teşvik eder ve osteoklastogenezi (ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu) azaltır. TNF- α 'nın aksine, IL-17'nin ikili bir etkisi vardır, çünkü sadece TNF- α ile tamamlayıcı olarak hareket ederek kemik yıkımını değil, aynı zamanda inflamasyon bölgelerinde veya mekanik strese maruz kalan alanlardan kemik oluşumuna da neden olabilir (36).

2.5. Fizik Muayene Bulguları

Klinik bulgular erken evrelerde silik olabilir (67); ancak AS'nin birçok aksiyal ve periferik kas-iskelet sistemi bulgularının yanı sıra eklem dışı özellikleri olabileceğinden, öykü ve fizik muayene tüm sistemleri ele almalıdır. Herhangi bir ilişkili durumu (örneğin, sedef hastalığı, İBH, üveit) ekarte etmek için ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalıdır (68).

Postür analizi: AS'li hastalarda kifozla birlikte servikal fleksiyon, lomber lordozda azalma, pelvisin posterior rotasyonu, kalça ekstansiyonu, diz fleksiyon ve ayak bileği plantar fleksiyon gibi postural değişiklikler ileri hastalıkta görülür (69).

Kalçanın ve belin eklem hareket açıklıkları her yönde değerlendirilmelidir.

Öne lomber fleksiyon (Schober testi) : > 5 cm fleksiyon normaldir.

Modifiye schober testi: Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için genellikle kullanılan bir testtir. Ölçüm yapılırken, hasta dik pozisyonda durmalıdır. Spina iliyaka posterior superiorlardan bir hat çizilir. Çizginin 10 cm üstünden ve 5 cm altından tekrar işaretleme yapılır. Hasta maksimum öne eğilmeli ve artış kaydedilmelidir. İki ölçümlerden en iyi olan değer kaydedilir. Normal spinal mobiliteli insanlarda 5 cm ve üzerinde artış normaldir.

Lateral lomber fleksiyon: Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır. Dizlerin fleksiyonda olmamasına dikkat edilmedir. 3.parmak hizası işaretlenir. Hasta lomber lateral fleksiyon yapar ve 3. parmak hizası tekrar işaretlenir. İki ölçüm arasındaki fark hesaplanır. Her iki taraf için de elde edilen sonuçların ortalaması değeri hesaplanır.

Servikal rotasyon: Hasta sandalyede dik pozisyonda oturtulur. Gonyometri burun çizgisine hizalanacak şekilde ayarlanır. Baş maksimum sağa sonrada sola rotasyona getirilir. Her iki değer ortalaması kaydedilir.

Tragus-duvar mesafesi: Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde başka bir yöntemdir. Tragus-duvar mesafesinin artması torakal kifozda artış ile birlikte servikal ve lomber lordozda azalma ile ilişkilidir. Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır. Maksimum efor ile başın duvara yaslanması istenir. Tragustan duvara olan mesafe ölçülür. İki ölçümden en iyisi alınır.

Oksiput-duvar mesafesi: Tragus-duvar mesafesi gibi torakal kifozun değerlendirilmesinde kullanılır. Hasta sırtını duvara yaslar ve dik postürde topuklarını ve kalçasını duvara yaslar, oksiput- duvar arası mesafe ölçülür.

Göğüs ekspansiyonu: Hasta elleri baş arkasında birleştirilir. Dördüncü interkostal mesafeden ölçüm yapılır. Maksimum inspirasyon ile ekspirasyon arasındaki mesafe (cm) kaydedilir. Ekspansiyon genellikle 5 cm ve üzerindedir ve 2,5 cm'den az olması anormaldir.

İntermalleolar mesafe: Supin pozisyonundaki hastadan her iki bacağı diz ve kalça ekstansiyondayken maksimum abduksiyona zorlaması istenir.

Sakroiliit, sakroiliak eklemin inflamasyonudur. Sakroilak eklem vücuttaki en büyük eklemlerden biridir ve yaygın bir gluteal ve bel ağrısı kaynağıdır. Bu eklemin iltihabı

osteoartrit, gebelik, spondiloartropatiler ve travmaya sekonder olarak ortaya çıkabilir (70). Sakroiliak eklem muayenesi palpasyon ve özel testleri içerir.

Sakroiliak kompresyon testi: Aktif sakroiliiti muayene etmek için hasta sırtüstü yatarken, spina iliaka anterior superiorlar üzerine aşağıya ve yanlara doğru, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonunda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır. Sakroiliak eklemdaki hassasiyet değerlendirilir.

Fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon (FABERE) : FABERE testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemda ağrı meydana gelir.

Fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR): Kalça fleksiyon, addüksiyon ve iç rotasyona getirilir. Sakroiliak ve koksofemoral eklemler değerlendirilir.

Ganslen: Sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğer kalça hiperekstansiyona getirilir. Hiperekstansiyona getirilen tarafta ağrı hissedilirse test pozitif kabul edilir.

Mennel: Yan yatırılan hastanın alttaki bacağı fleksiyona getirilirken üstteki bacağı uzatılır. Bir el ile kalça desteklenir ve kalça ekstansiyona getirilir. Ağrı olursa test pozitif kabul edilir (71).

Periferik eklemler de sinovit veya entezit kanıtı için incelenmelidir. Tüber iskiadikumlar, trokanter major, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manibriosternal bileşkeler, iliak kanatlar, simfizis pubis, kalkaneus ve tüberositas tibiada palpasyonla hassasiyet entezit açısından anlamlı olabilir (72).

Entez noktalarındaki hassasiyetin değerlendirilmesi AS muayenesinde önemlidir. Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASSES) bu amaçla kullanılmaktadır (73).

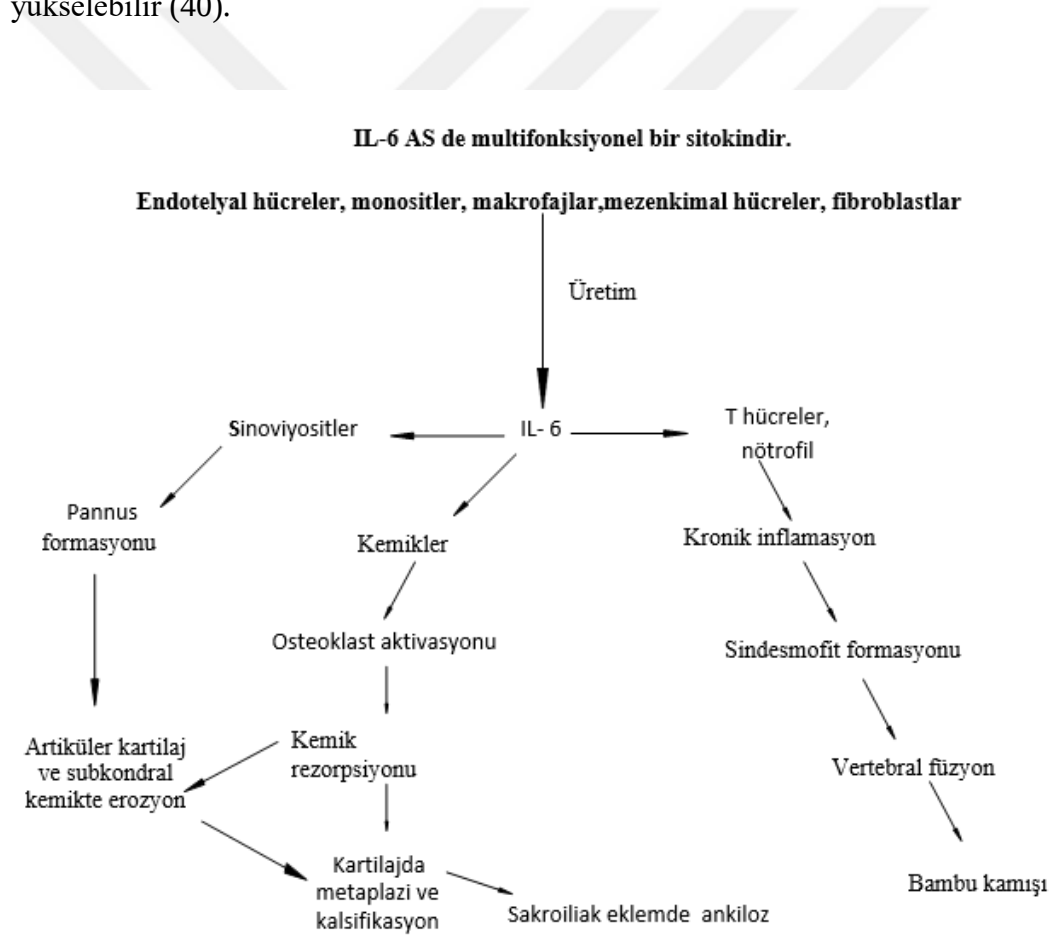
AS hastalarında nöropati, myopati, myelopati gibi nörolojik bulgular bildirilmiştir (66). Bu nedenle hastaların nörolojik muayenesi de yapılmalıdır.

Aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, pulmoner fibrozis, böbrek tutulumu gibi isikelet dışı bulgular nedeniyle kardiyovasküler ve solunum sistem muayeneleri de AS hastalarının rutin takiplerinde yer almalıdır.

2.6. Laboratuvar Bulguları

ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları inflamasyonun yararlı belirteçleridir ancak AS hastalarının sadece %50-70'inde yükselir. AS için tanısız bir biyobelirteç olarak, serum CRP konsantrasyonu yalnızca %50 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahiptir. Laboratuvar testleri yüksek ESH ve CRP gösterebilir, ancak bunlar romatoid artrit (RA) daha düşüktür ve eşzamanlı periferik artrit ve İBH olan hastalarda yükselme olasılıkları daha yüksektir (42). Hastalığın aktivitesi veya şiddeti ile korelasyon göstermezler. AS'nin tanıyı destekleyen spesifik laboratuvar belirteçleri yoktur. Diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi akut faz yanıtı olarak yüksek ferritin, hafif trombositoz ve düşük albümin de bulunur (41). Normokrom normositik anemi görülebilir. Romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptitler (anti-CCP) AS'de bulunmaz (25). Sitokinler reseptörler aracılığıyla hareket eder. IL-6, farklı hücre tipleri tarafından salgılanır. IL-6 sitokin ailesi, IL-6, IL-11, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve onkostatın M'den oluşur. Geçmişte yapılan araştırmalar juvenil idiyopatik artritli çocuklarda yüksek IL-6 düzeylerinin büyüme üzerinde olumsuz bir ilişki olduğunu göstermiştir. TNF- α ve IL-6 gibi birkaç proinflamatuvar sitokin AS'nin patogenezinin sorumludur. AS'de IL-6'nın serum seviyesi yükselir (74). IL-6, inflamatuvar bir sitokin görevi görür ve çocukların eklemlerine ve büyüme plakalarına saldırır. Kemiklerde ve eklemlerde yaptığı değişiklikler şekil 3'te gösterilmiştir. Kalprotektin, bağırsak inflamasyonu için bir belirteç olarak kullanılan kalsiyum bağlayıcı proteinlerin bir dimeridir. Ana uygulaması İBH'de hastalık aktivitesini izlemektir. Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolitin AS ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Duran ve arkadaşları fekal kalprotektinin daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve barsak tutulumu için CRP, ESH, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI) ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASFI)'nden daha iyi bir tahmin edici olduğunu buldu. Klingberg ve arkadaşları bu sonuçları doğruladı ve ayrıca kalprotektin'in, İBH geliştirme riski yüksek AS'li hastaları belirlemek için kullanılabileceğini öne sürdü. AS'li hastaların serumundaki düşük sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri, omurgada daha fazla sindesmotik oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, AS'li hastaların serumunda daha yüksek seviyelerde noggin-IgG veya sklerostin-IgG veya her ikisi de immün kompleksler olarak tanımlanmıştır ve bu hastalarda yeni kemik oluşumundaki artışa katkıda bulunabilir. Omurgada yapısal hasarın gelişimine katkıda bulunan biyomarkerlar tespit edilmiştir:

CRP, matris-metalloproteinaz-3 (MMP-3), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kalprotektin ve visfatin. Bu biyobelirteçler, radyografik spinal progresyon açısından yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir; bununla birlikte, klinik uygulamada kullanım için şu anda sadece CRP önerilmektedir (25). Hem AS geliştirme riski hem de hastalığın klinik belirtileri ve şiddeti kalıtsal faktörlerden güçlü bir şekilde etkilenir. AS geliştirme riskinin %90'ından fazlası kalıtsaldır, bu da axSpA tanısında genetik testlerin potansiyel olarak önemli bir rolü olduğunu gösterir. Bununla birlikte, HLA-B27, AS'nin genel kalıtsallığının yalnızca ~%20'sine katkıda bulunur ve bugüne kadar hastalıkla ilişkilendirilen diğer 115 lokus, hastalık riskinin %7,4'üne katkıda bulunur (75). Serum IgA, serum kreatinin fosfokinaz ve alkalen fosfataz biraz yükselebilir (40).



Şekil 3. IL-6'nın AS patofizyolojisindeki yeri. (74)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.

2.7. Görüntüleme

Sakroiliit, AS özellikle erken evrelerinde ayırt edici özelliğidir. AS'li hastalarda çok yüksek prevalansı nedeniyle sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesinde önemli bir araç haline gelmiştir. Pelvisin düz radyografisi AS tanısında kritik öneme sahiptir (3). 1961'de, AS için geliştirilmiş ilk tanı kriteri Roma Kriterleri'dir. Roma Kriterleri'ne göre AS tanısı koymak için radyografik sakroiliit şart değildir. Ancak 1966 New York kriterlerine sakroiliak eklem değişikliklerinin radyografik bulguları da eklenmiştir. Önerilen derecelendirme sisteminde, sakroiliak eklemler normale 0, şüpheli değişiklikler varsa 1, hafif skleroz, minimal erozyon gibi hafif değişiklikleri 2, orta dereceli belirgin skleroz, eklem aralığında genişleme gibi değişiklikleri 3 ve ankilozu evre 4 olarak belirlemiştir. AS'li hastalarda omurganın düz radyografilerinde erozyonlar, kareleşme, skleroz, sindesmofitler, köprü sindesmofitler, spondilodiskit ve kırıklar görülebilir. AS'nin bu tipik radyografik özellikleri, hastalığın seyrinde nispeten geç ortaya çıkar ve genel olarak tanıya katkıda bulunmaz. Bu nedenle şikayetlerin başlaması ile AS tanısı arasındaki uzun gecikme süresini açıklamak ve sakroiliitin pelvik radyografilerle yorumlanması doğal olarak zordur ve bireyler arası önemli değişkenlik gösterir. Bu nedenle, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme yöntemleri sakroiliak eklem radyografisinin yerini almıştır ve spinal inflamasyonun nicel değerlendirmesini mümkün kılar (76). Vertebral kolon spondiloartropatilerinde birçok farklı inflamatuvar lezyon oluşabilir. Artritik lezyonlar vertebra ve intervertebral diskleri, vertebral kolonun sinovyal eklemlerini ve tendon ve ligament eklerini (entezis) etkileyebilir. Birkaç vertebral lezyon, sonuçta sindesmofitler veya ankiloz gibi kronik anormalliklere yol açabilir. Bu nedenle uygun bir görüntüleme protokolünün seçimi, tüm lezyon tiplerini tanımlamak için çok önemlidir (77).

2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

1990'ların başından beri MRG, sakroiliak eklemlerdeki ve omurgadaki inflamasyonun gösterilmesi için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Aktif inflamatuvar lezyonların, düz radyografilerde kesin lezyonlar olarak saptanmadan çok önce MRG'de görülebildiği kanıtlanmıştır. Düz radyografilerde normal veya şüpheli sakroiliak eklemleri olan ancak MRG'de aktif sakroiliiti olan hastalarda, 3-7 yıl sonra hastaların önemli bir kısmında kesin radyografik sakroiliit gelişmiştir (76). Yeni ASAS kriterlerine göre (şekil 4), en az

bir klinik kriterle birlikte MRG de sakroiliit SpA için %97,2 duyarlı ve %94,2 spesifiktir (78). İnflamatuvar bel ağrılı bir hastanın axSpA veya erken AS'ye sahip olma olasılığı, tipik MRG değişiklikleri mevcut olduğunda 10 kat artar. (79) T1 ağırlıklı sekanslar genellikle yapısal lezyonları (skleroz, yağ birikimi, ankiloz) saptamak için yeterlidir. Yağ doygunluğuna sahip T1 veya T2 sekans görüntüleri ise erozyonları tespit etmek için daha yararlıdır. SpA'yı yüksek oranda düşündüren subkondral veya periartiküler kemik iliğinde short tau inversion recovery (STIR) görüntülerde kemik iliği ödemi veya gadolinyum (Gd) sonrası T1'de osteitis olmalıdır. Aktif inflamatuvar lezyonlar, intravenöz gadolinyum uygulanmasından sonra hem STIR görüntüleri hem de yağ baskılı (FS) T1 sekans ile gösterilebilir. STIR kesitleri aktif (akut) inflamatuvar lezyonları yansıtan kemik iliği ödemi saptamak için genellikle yeterlidir. ASAS tarafından geliştirilen kriterlerde aktif sakroiliit tanımı için iki ardışık MRG kesitinde bir kemik iliği ödemi lezyonu veya tek bir kesitte ≥ 2 lezyon varlığı gerekmektedir (78). ASAS tanımlı MRG değişikliklerinin esas olarak 'axSpA'yı düşündüren kemik iliği ödeme dayalı olarak daha önce düşünüldüğü kadar spesifik olmadığı bildirilmiştir. 648 hasta ile yapılan bir çalışmada (%47 erkek, ortalama yaş 34), axSpA'sı olan ve axSpA'sı olmayan hastalarda (yaklaşık %70) benzer bir yüzde de dejeneratif lezyonlar bulunmuştur. AxSpA'sı olmayan hastalarda (%12) axSpA'ya (%5) kıyasla Modic değişiklikleri anlamlı olarak daha sık bulundu (80). Spondiloartropati ile ilişkili spinal değişiklikler, florid anterior spondilit (Romanus lezyonu), florid diskrit (Anderson lezyonu), ankiloz, ankiloze omurganın yetmezlik kırıkları, sindesmofitler, apofizyal artrit, kostovertebral eklemlerin artrit ve interspinal ligamentlerin entezitidir. Sindesmofitler radyografi ile daha iyi görüntülenir, ankiloz, her iki görüntüleme tekniğiyle eşit derecede iyi; diğer tüm lezyonlar, ise MRG ile daha iyi görüntülenebilir (77).

Bir çalışmada nr-axSpA ve r-axSpA (AS)'yı tanımlamak için MRG görüntüleri değerlendirildi. AS hastalarının daha aktif inflamatuvar ve kronik yapısal hasarlar sergilediğini, nr-axSpA hastalarının MRG'sinde erozyonun daha sık gözlemlendiğini bulmuşlardır (43). Başka bir çalışmada ise AS hastalarındaki kalça değişikliklerini MRG ile incelemek için klinik ve görüntüleme ile kalça verileri sistematik olarak analiz edildi. Minimal veya hiç kalça ağrısı olmayan AS hastalarının %40'ından fazlasının erken tanı için kullanılabilecek kalça değişiklikleri olduğunu gözlemlediler (81). MRG ile omurganın tüm seviyelerinde aktif inflamatuvar değişiklikler tanımlanabilir. Omurganın

görüntüleri tipik olarak sagittal olarak elde edilir. AS'li hastaların değerlendirilmesi için omurga iki segmentte taranır: C1-T10 ve T10-S2. Hem STIR hem de T1/Gd sekansları spinal inflamasyonu ölçmek için duyarlıdır. Nispeten, T1/Gd kontrast gerektirme dezavantajına sahiptir ve bu nedenle daha invaziv, zaman alıcı ve maliyetlidir, oysa STIR daha düşük bir sinyal-gürültü oranı verir ve bu nedenle akut inflamatuvar lezyonların görüntülenmesinde daha az duyarlıdır (76, 79).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), görüntü kontrastının farklı biyolojik doku ortamlarındaki su protonlarının farklı rastgele hareketlerinden kaynaklandığı nispeten yeni bir MRI tekniğidir. Görünür difüzyon katsayısının (ADC) ölçümü ile doku yoluyla suyun difüzyonunun nicel değerlendirmesi mümkündür. Yakın tarihli bir çalışma, difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanılarak aktif AS'de farklı tedavilerin entezit ve osteit üzerindeki etkilerini değerlendirdi. İnflamasyonlu iskelet lezyonları, ADC görüntülerinde hiperintens olarak görüldü. DWI'nin omurga ve sakroiliak eklemdeki başlıca sınırlamaları, hasta hareketinin neden olduğu ciddi görüntü artefaktları ve omurga çevresindeki önemli manyetik duyarlılık varyasyonlarıdır. (kemik, hava ve vasküler nabız ve beyin omurilik sıvısı nabzının varlığı) (82).

2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi (BT) omurgadaki yapısal değişiklikleri değerlendirmek için hassas bir yöntemdir ve torasik omurgadaki yapısal değişiklikleri tespit edebilmek için konvansiyonel radyografiye göre avantaja sahiptir. Şu anda, konvansiyonel radyografi, AS'de yapısal ilerlemeyi saptamak için tercih edilen yöntem olarak kabul edilmektedir, ancak bu, yapısal hasarı değerlendirmek için konvansiyonel radyografiden daha hassas olan düşük dozlu BT taramasının kullanılmasıyla yakın gelecekte değişebilir. Bu modalite, geleneksel BT'den 10 kat daha düşük radyasyon dozu ile omurgadaki yapısal değişiklikler için BT'nin artan duyarlılığına sahiptir ve bu nedenle AS'deki yapısal değişiklikleri saptamada geleneksel radyografiden daha duyarlı olma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, radyasyon dozu hala konvansiyonel radyografilerden 10 kat daha yüksektir (83). BT bulguları ile MRG' de gözlemlenen kronik değişiklikler genel olarak benzer bulunmuştur (84).

AS hastalarında MRG, BT ve konvansiyonel radyografilerin birbirlerine üstünlükleri ve dezavantajları tablo 3'te özetlenmiştir (83).

Tablo 3. (83) AS hastalarında spinal görüntülemenin zayıf ve güçlü yanları

Görüntüleme Tekniği	Güçlü yanları	Zayıf yanları
Konvansiyonel Radyografi	Nispeten ucuz ve ulaşılabilir Nispeten hızlı inceleme	Torasik vertebrayı görüntülemeye yetersiz Radyasyon maruziyeti Yapısal progresyonu saptamak için 2 yıldan fazla sürer
MRG	Yumuşak doku ve kemikte inflamatuvar değişiklikleri belirler Radyasyon kullanılmaz Kesitsel metot Torasik vertebranın görüntülenmesine izin verir	Uzun inceleme süresi Konvansiyonel radyografiden daha pahalı ve daha az ulaşılabilir. Yeni kemik formasyonunu belirlemedeki değeri sınırlı
BT	Hızlı inceleme Kesitsel inceleme Kemigi çok iyi değerlendirir Torasik vertebranın görüntülenmesine izin verir Yeni kemik oluşumunu belirlemede hassas bir metot	Konvansiyonel radyografiden daha pahalı ve daha az ulaşılabilir İyonize radyasyon kullanılır

2.7.3. Kemik Sintigrafisi

Sintigrafinin AS'de duyarlılığı yüksektir ancak spesifitesi düşüktür (85). MRG yapılabiliriyorsa akut sakroiliit tanısında rol oynamaz ve eğer MRG'ye ulaşamayan durumlarda rolü sınırlıdır. Sintigrafinin radyasyon maruziyeti, muayene sırasında hastanın hareketi, metal implantlar, cinsiyet, yaş gibi hastayla ilgili faktörler ve değerlendirme zamanı, kolimatör ile hasta arasındaki mesafe ve radyo-işaretleyicinin yanlış uygulanmasından kaynaklanan hastaların kıyafetlerinin radyoaktif maddelere bulaşması gibi teknik faktörler sintigrafinin dezavantajlarıdır (86).

2.7.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) tüm periferik eklemler ve entezler hakkında bilgi sağlayabildiği için SpA'ların değerlendirilmesinde tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. B-modu görüntülerde ödemin sonucu olarak kalınlık artışı ile birlikte ekojenitede azalma entezitin

tipik USG bulgusudur. Tendonların bağlanma yerinin yakınında hiperekoik kalsifikasyonlar veya entezofitler görülebilir. RA'da olduğu gibi, bir erozyon, kortekste iki dikey kesitte görülebilen bir kırılma olarak tanımlanır. SpA'larda erozyonlar tendon bağlantı yerlerinde bulunur. Power Doppler görüntüleme ile aktif entezit bulgusu neovaskülarizasyondur. Kemik-entez kavşağında veya kortikal erozyon içindeki bir sinyal özellikle spesifiktir. Komşu bursalardaki effüzyonda B modu görüntülerde veya power Doppler görüntülemeye inflamasyon görülebilir. Sinovit ve tenosinovit yaygın fakat spesifik olmayan bulgulardır. Sinovit, RA ile benzer şekilde B mod ve power doppler ile gösterilebilir. Daktilitler de USG ile görüntülenebilir. Eklem iltihabı (sinovit), abartiküler inflamasyon (tenosinovit ve entezit) ve yumuşak doku ödemi kombinasyonu vardır (87).

2.8. Tanı Kriterleri

Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı koyabilmek için radyografik sakroiliit olmalıdır. Sakroiliit bulgularının radyografilere yansımaları geç dönemde olduğu için erken hastalıkta uygulanamaz. Erken tanı ile tedavilerin etkinliklerinin daha yüksek oranda olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, erken hastalığı belirlemek için yeni tanı ve klasifikasyon kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. ASAS tarafından belirlenen sınıflama kriterleri ile SpA'lar klasifiye edilmiştir (Tablo 4). Bu kriterler tanıya yardımcı olup aynı zamanda sınıflama kriteri olarak kullanılmaktadır (88). 1984 te modifiye edilen kriterler (modifiye New York kriterleri) sadece sınıflandırma için değil aynı zamanda AS hastaların teşhisi için de kullanılmaktadır (2).

Tablo 4. ASAS Aksiyel SpA sınıflama kriterleri (39)

Bel ağrısı ≥ 3 ay ve < 45 yaş hastalarda		
Görüntülemeye		HLA-B27
Sakroiliit	+	+
+		≥ 2 diğer SpA bulgusu
≥ 1 SpA bulgusu		
SpA Bulguları		
İnflamatuvar bel ağrısı	Daktilit	SpA aile öyküsü
Artrit	Chron/Kolit	HLA-B27
Entezit	Psöriyazis	CRP yüksekliği
Üveit	NSAİİ'lere iyi yanıt	

2.9. Tedavi

AS'nin yönetimi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinden oluşur. Son zamanlarda biyolojik ilaçların kullanıma girmesiyle bu alanda kayda değer gelişmeler kaydedilmiştir. Genel olarak tedavi hedefleri, semptomların ve inflamasyonun kontrol altına alınması, fiziksel işlevin korunması, progresif yapısal hasar ve sakatlığın önlenmesi ve nihayetinde sağlıkla ilgili uzun süreli yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarılmasını içerir (89). 2019'da uluslararası AS tedavisi ACR (American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America (SAA)/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) tarafından güncelenmiştir.

2019 ACR önerilerine göre aktif AS hastalarının tedavisinde güçlü öneriler:

1-Kontrendike olmadığı sürece ilk tedavi seçeneği NSAİİ (NSAİİ'ler arasında seçiminde özellikle bir öneri yoktur.)

2-NSAİİ'lere yanıtız hastalarda tümör nekrozis faktor inhibitörleri (TNFi) tedavisinin başlanması

(TNFi'leri arasında özellikle bir öneri yoktur)

(Kısa dönemde TNFi arasında aksiyel hastalıkta etkinlik farkı bulunmamışken, tekrarlayan üveit veya birlikte var olan İBH hastaları için önemli istisnalar geçerlidir.

3-Fizik tedavi

2019 ACR önerilerine göre aktif AS hastalarının tedavisinde koşullu öneriler

1-Sürekli NSAİİ kullanımının daha faydalı olması

(NSAİİ'leri sürekli kullanma kararı, semptomların ciddiyetine, hasta tercihlerine ve komorbiditelere, özellikle gastrointestinal sistem, renal ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı olarak değişebilir.)

2-TNFi'nin kontrendike olduğu hastalarda IL-17A bloker ilk tercih , JAK inhibitörü alternatif seçenek (Ülseratif kolitli hastalarda, TNFi ile tedavi bir seçenek değilse, tofasitinib: sekukinumab veya ikzekizumab yerine düşünülmelidir.)

3-TNFi'lerin kontrendike olduğu durumunda IL-17A > sũlfasalazin (SSZ)/metotreksat (MTX) tercih edilmesi (TNFi kullanımına kontrendikasyon konjestif kalp yetmezliği veya demiyelinizan hastalık ise, bu ilaçların bu durumları kötüleştirdiği gösterilmediğinden sekukinumab veya ikzekizumab tercih edilir.)

4-TNFi kullanımına kontrendikasyon tũberkũloz, diğer kronik enfeksiyon veya tekrarlayan enfeksiyon riski yũksekse, sekukinumab, ikekizumab ve tofasitinib yerine SSZ tercih edilir.

5-TNFi primer yanıtıszlık durumunda IL-17A'ya geçiş (İBH eşlik eden hastalarda tofasitinib sekukinumab veya ikzekizumab yerine dũřũnũlmelidir.)

6-TNFi sekonder yanıtıszlık durumunda diğer TNFi'ne geçiş IL-17A/JAK yerine dũřũnũlmelidir.

7-Periferik artrit varlığında TNFi temin edilemediği durumlarda konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) olarak SSZ ilk tercih olmalıdır (SSZ veya MTX sadece belirgin periferik artritli hastalarda veya TNFi bulunmadığında dũřũnũlmelidir).

8-TNFi bu hastalar için daha iyi bir tedavi seçeneği sağlayabilir. SSZ, TNFi'ye kontrendikasyonları olan hastaların, TNFi ile tedaviyi reddedenlerin veya TNFi'ye sınırlı erişimi olan hastaların tedavisinde rol oynayabilir.

9-MTX ile tedavi, ağırlıklı olarak periferik artritli hastalar için dũřũnũlebilir, ancak biyolojik olmayanlar arasında SSZ kullanımını destekleyen daha fazla kanıt vardır.

10-1-2 eklemde periferik artrit varlığında intrarartikũler glukokortikoid enjeksiyonu

11-İzole sakroiliit varlığında lokal steroid enjeksiyonu

12-Aktif egzersiz > pasif egzersiz/su içi egzersizler

ACR 2019 stabil AS'de tedavisinde koşullu oneriler

1-İhtiyaca göre NSAİİ kullanımı: Bu öneri, AS için herhangi bir farmakolojik tedavi almazken stabil olan hastalar için geçerlidir. Kısa süreli nüks eden semptomlar için isteğe bağlı tedavi düşünülmelidir.

2-TNFi + NSAİİ kombine tedavi yerine TNFi ile monoterapi devamı (Önceki NSAİİ tedavilerine iyi yanıt veren hastalarda aralıklı semptomların kontrolü için isteğe bağlı NSAİİ tedavisi önerilmektedir.)

3-TNFi + csDMARD kombine kullanım yerine TNFi ile monoterapi devamı

4- Aktif egzersizler pasif egzersiz/su içi egzersizlere göre daha öncelikli

Fizik tedavi stabil AS hastalarında da güçlü öneri olarak yer almaktadır. Ayrıca stabil AS hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda biyolojik dozun azaltılmasına bağlı olarak hastaların bir kısmında semptomların nüks ettiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle biyolojik tedavinin toksisiteyi kısıtlayacak şekilde uzun süreli devam etmesi planlanmalıdır. Uzun süredir stabil hastada ise hasta ile hekimin ortak kararı ile biyolojik doz azaltma düşünülebilir ve biyobenzere geçiş önerilmemektedir.

2.9.1. Non-farmakolojik Tedavi

Sistematik bir derlemede düzenli egzersizin hastalık aktivitesini, ağrıyı, işlevi ve spinal mobilitayı iyileştirdiği, ancak etki boyutunun küçük olduğu bildirilmiştir (39). Eklemleri ve omurga hareketliliğini iyileştirmek, uygun duruşu korumak için farklı egzersizler, germe egzersizleri ve akciğer ekspansiyonu için derin nefes almayı içeren fizik tedavinin de AS'de faydalı olduğu kanıtlanmıştır. AS'de tipik olan öne doğru postüre meyil nedeniyle AS hastalarına birkaç sırtta yönelik ekstansiyon egzersizi yapmaları ve dik postürlerini korumaları tavsiye edilir. Ayrıca AS hastalarına uyku sırasında yastık kullanmaktan kaçınmaları, düz ve sert bir şilte üzerinde uyumaya çalışmaları da öğretilir. Hastalarda kostaların omurgaya ve vertebral eklemlere bağlandığı bölgelerde tutulum solunum kapasitesinin sınırlanmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle AS hastalarının her gün mümkün olduğunca sık sık sırtlarını genişletmeleri önerilir. Omurgaya yönelik sarsıcı bir etkisinin olmaması nedeniyle AS hastaları için bir egzersiz olarak yüzme önerilmektedir. AS hastalarına aerobik sporlar önerilebilir. Aerobik egzersizler göğsün ekspansiyonunu solunum kaslarını teşvik eder ve hava yollarını açar. AS hastalarına akciğerin

ekspansiyon kapasitesini azalttığı, akciğer fibrozisini tetiklediği ve solunum güçlüğüne neden olduğu için sigara içmemeleri konusunda uyarılmalıdırlar. Bu nedenle, akciğer hastalığı olan AS hastalarına oksijen takviyesi almaları önerilir. AS hastalarına ayrıca ofislerindeki çalışma sandalyesini ve masasını uygun duruşu korumak için ayarlamak gibi günlük yaşamlarını ve işyeri aktivitelerini değiştirmeleri, araba kullanırken geniş dikiz aynaları ve prizma gözlükleri kullanmaları önerilir. AS'li hastaların kalsiyum ve omega-3 açısından zengin besinler, sebze ve meyve yemeleri, aşırı miktarda şeker, yağ ve sodyumdan kaçınmaları, alkol tüketimini sınırlamaları ve probiyotikleri göz önünde bulundurmaları tavsiye edilebilir (90).

AS için farmakolojik olmayan tedavi, hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içerir. Farmakolojik tedavi ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları birbirini tamamlayacak nitelikte olmalıdır. AS tedavisinde fizyoterapinin etkinliğine ilişkin olarak bir derlemede, evde egzersiz ve eğitim, bu tür müdahaleler olmayan AS hastalarıyla karşılaştırıldığında, bazı spinal mobilite parametrelerinde (parmak ucu-zemin mesafesi) önemli iyileşmelere yol açar; ancak hastalık aktivitesi, ağrı, tutukluk ve genel hasta değerlendirmesi üzerinde hiçbir etkileri olmadığının bildirilmiştir. Süpervizör eşliğinde uygulanan grup fizyoterapi programları ile kişisel ev egzersiz programlarını karşılaştıran çalışmalarda ise ağrı, tutukluk ve fonksiyon açısından gruplar arasında fark olmadığı, bazı spinal mobilite parametreleri (Schober mesafesi) ve hasta genel değerlendirmeleri, bir grup fizyoterapi programını izleyen hastalarda iyileşme göstermiştir. Ayrıca grup fizyoterapisi ile yatarak kaplıca egzersizi tedavisinin tek başına grup fizyoterapisinden daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (89). AS'li hastalarda haftalık ortalama fiziksel aktivite ve aerobik kapasite sağlıklılardan önemli ölçüde daha düşüktür. Azalan aerobik kapasite, artan kardiyovasküler hastalık sıklığı ve azalmış solunum kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur. Aerobik kapasite, zorlu vital kapasite, göğüs ekspansiyonu ve BASFI ile ilişkili bulundu. Aerobik kapasite düzenli fiziksel aktivite ile geliştirilebilir (91). Ancak, egzersizlerin düzenli, progresif ve kişiye özel olması önerilmektedir. Fiziksel kapasite, eklem kısıtlılıkları, ağrı ve motivasyon durumuna göre yürüyüş, yüzme veya bisiklete binme önerilebilir. Zayıf olan abdomen, paravertebral kaslar, ilio-psoas kasları güçlendirilmeli hamstring, paravertebral kaslara germe uygulanmalıdır (91).

2.9.2. Farmakolojik Tedavi

2.9.2.1. NSAİİ'ler

NSAİİ'ler, semptomatik AS hastaları için birinci basamak tedavidir. NSAİİ'lerin axSpA tedavisinde etkili olduğuna dair yüksek ila orta kalitede kanıtlar mevcuttur. Ayrıca orta ila düşük kalitede kanıtlar, kısa dönemde zararlı etkilerinin plasebodan farklı olmadığını göstermektedir. NSAİİ'lerin sürekli kullanımının bazı çalışmalarda radyografik spinal progresyonu azalttığı gösterilmiştir. NSAİİ'ler hastalığın erken döneminde reçete edilirse daha etkilidir. Bir ajanın diğerine tercih edilmesi klinik çalışmalarda gösterilmemiştir ancak biyolojik ajanlara eklendiğinde NSAİİ'lerin klinik tedavi yanıtını artırabileceğine dair düşük seviyede kanıtlar mevcuttur (39, 42). NSAİİ'ler AS'de tedavinin temel dayanak noktasıdır. Ağrı ve sertliği azaltmak için kullanılırlar, ancak NSAİİ'lerin sürekli kullanımının semptomatik AS hastalarında toksisiteyi önemli ölçüde artırmadan radyografik ilerlemeyi azalttığını gösteren bir çalışma ile hastalık modifikasyonunda bazı özellikler öneren bazı veriler mevcuttur. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı, gastrointestinal ve kardiyovasküler renal advers olaylar başta olmak üzere geniş yan etki profili nedeniyle bu hastalıklar için risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (3, 90, 92). Ayrıca NSAİİ'lere iyi yanıt, spondiloartropati için tanısal bir işaret olarak da tanımlanmıştır. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısı, semptomlarının tek başına NSAİİ'ler tarafından yeterince kontrol edilmediğini bildirmektedir (3, 90). 2019 ACR, aktif AS hastalarında NSAİİ kullanımında tedaviye yanıtı en az 2 farklı NSAİİ'nin 1 ay boyunca maksimum dozlarda kullanılmış olması olarak tanımlanmıştır (15).

Klasik ya da nonselektif NSAİİ'lar (nsNSAİİ): Yüksek doz asetil salisilik asit (ASA), diklofenak, naproksen sodyum, indometazin, ibuprofen vs. Bu grup ilaçlar hem siklooksijenaz I (COX-1) hem de siklooksijenaz 2 (COX-2)'yi inhibe ederler.

Selektif COX-2 inhibitörleri: Tenoksikam, meloksikam, selekoksib, rofekoksib vs. Bu gruptaki ilaçlar sadece COX-2 enzimini inhibe ederler .

Yeni jenerasyon NSAİİ'lar: Nitrik oksit (NO) içeren ve hidrojen sülfid salan NSAİİ'lar, NSAİİ + hiyalüronik asit kombinasyonları, nano NSAİİ'lar yeni jenerasyon NSAİİ'lardır. Bu ilaçların GİS ve KVS toksisite oranları daha düşüktür (93).

2.9.2.2. Glukokortikoidler

Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi hastalık aktivitesi üzerinde ölçülebilir bir etki elde etmek için günde yaklaşık 50 mg veya daha yüksek prednizolon dozlarına ihtiyaç olması nedeniyle önerilmez (11).

2.9.2.3. Analjezikler

NSAİİ'lerin AS ile ilişkili ağrıyı kontrol edemediği durumlarda analjezik ilaçlar (asetaminofen ve opioid ilaçlar gibi) NSAİİ'lerle ek tedavi olarak uygulanabilir, başka bir tedavi seçeneği olmadığında da güçlü bir tedavi seçeneği olabilir (90). Tramadol 37.5 mg/asetaminofen 325 mg kombinasyonunun AS hastalarının tedavisinde NSAİİ'lere ilave etkileri olabileceği gösterilmiştir (94).

2.9.2.4. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (csDMARDs)

Spondiloartropatilerde aksiyel hastalığın tedavisi için hastalık modifiye edici antiromatizmal (DMARD) ilaçların kullanımı hayal kırıklığı yaratmıştır. "DMARD" terimi, RA'dan ödünç alınmıştır ve DMARD'ların hiçbirinin, AS için hastalık kontrol edici bir antiromatizmal ilaç olarak nitelendirilmesi gereken yapısal hasarın progresyonunu önlediği veya önemli ölçüde azalttığı gösterilmemiştir (52). RA'da hastalık aktivitesinin baskılanmasında ve progresyonun yavaşlatılmasında etkili olan tedaviler, özellikle spinal hastalığı olanlar olmak üzere spondiloartropatilerde başarısız olmuştur. SSZ, spondiloartropati ile ilişkili periferik artriti iyileştirir, ancak spinal tutulumda etkisizdir (3). SSZ'nin veya diğer DMARD'ların aksiyel semptomlar üzerindeki etkinliğine dair herhangi bir kanıt yoktur. Ancak AS semptomları için SSZ'in üveit atak sayısını azaltabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (52). AS de farmakoterapi (biyoterapiler hariç) için SSZ, MTX veya leflunomidin tedavi için kullanılmasını önerilmemektedir. ASAS/EULAR (Avrupa Romatizma Birliği/European League Against Rheumatism) tavsiyeleri, DMARD'ların etkinliği için kanıt bulunmadığını

doğrulamaktadır (89). TNFi ajanlar ile MTX kombinasyonu da terapötik yanıtı etkisi gösterilemedi ancak infliksimab kullanan hastalarda ilaca karşı antikor gelişimini azaltmak için kullanılmaktadır (39).

2.9.2.5. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) inhibitörleri

TNF- α , monositler, makrofajlar ve T hücreleri tarafından üretilen bir proinflamatuvar sitokin olarak bilinir. Esas olarak lenfositlerin aktivasyonundan, IL1 ve IL-6 sitokinlerinin, metaloproteazların ve prostaglandinlerin salınımından sorumludur. Son veriler AS patofizyolojisinde TNF- α 'nın bir rolü olduğunu ayrıca TNF- α mRNA'nın hastaların sakroiliak eklemlerinde diğer inflamatuvar sitokinlerle birlikte up regüle olduğunu gösterdi. TNF- α düzeylerinin mekanik bel ağrısı hastalarına kıyasla AS hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90).

Konvansiyonel tedaviye rağmen aktif hastalığı (BASDAI ≥ 4) olan hastalarda TNFi ilaçlar tercih edilmelidir. TNFi ilaçların etkinlik açısından birbirinden üstün olmadığı görülmektedir. Ancak TNFi ajan seçimi mevcut güvenlik verilerine ve hastanın özelliklerine göre yapılmalıdır. Bazı özel durumlar dışında TNFi seçiminde öneri yoktur. Üveit ve İBH varlığında monoklonal antikorlar etanersepte tercih edilir (95). Bir TNFi ajanı ile 12 haftalık tedaviden sonra yanıt alınamazsa, başka bir TNF inhibitörü denenebilir. TNFi ile tedavi MRG'de tespit edilen spinal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (89). TNFi tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Türkiye'de infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab AS tedavisinde onaylanmıştır. Bu ilaçlar sakroiliak ve omurga MRG'de gösterilen akut inflamasyonu azaltmaktadırlar. Hastalık süresinin kısa olması CRP'nin artmış olması ve hastalık yaşının genç olması daha iyi yanıt almamıza yardımcı olmaktadır. TNFi tedavilerin enfeksiyon, malignite, hematolojik bozukluklar, demiyelinizan bozukluklar, otoantikor/otoimmünite gelişimi, konjestif kalp yetmezliği ve aşırı duyarlık reaksiyonları gibi yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca gebe ya da emziren hastalarda, aktif enfeksiyonu olan hastalarda, lupus ve multipl skleroz hastalarında ve malignite durumlarında kontrendikedir (96).

2.9.2.6. İnterlökin İnhibitörleri

IL-17a'ya karşı geliştirilen sekukinumab ve ikzekizumab AS tedavisinde kılavuzlar tarafından önerilen iki interlökin inhibitörüdür. AS'li hastaların, hastalığın patogeneğinde kritik bir rol oynayan bu interlökin düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. IL-23, antijen sunan hücreler tarafından salgılanır ve IL-17 üreten Th17 hücrelerini uyarır. IL-17A'yı nötralize edebilen insan monoklonal antikoru olan sekukinumabın onaylanması, AS tedavisinde büyük bir ilerleme olmuştur. Bununla birlikte, IL-17'yi hedef alan ixekizumab ise IgG4 hümanize monoklonal bir antikordur (36, 97).

2.9.2.7. Cerrahi Tedavi

AS'de kalça eklemi tutulumu ciddi disabiliteye neden olabilir ve bu durumda total kalça protezi uygulanır. Spinal deformitelerde vertebra osteotomisi uygulanmaktadır fakat risklidir. ACR 2019 önerilerinde ilerlemiş kalça artritinde total kalça artroplastisi önerilirken, ciddi kifozda elektif osteotomi şartlı olarak önerilmemektedir. Ayrıca genel anestezi gerektiren cerrahi işlemler sırasında servikal vertebranın frajilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık ve atlantoaksiyel subluksasyon riski gözönünde bulundurularak entübasyon yapılırken dikkatli olunmalıdır (95, 96).

2.10. Tartarate Rezistans Asit Fosfataz İzoenzimleri; TRACP5a ve TRACP5b

2.10.1. Tarihçe, Molekül Yapısı ve Klinik Özellikleri

Tip 5 tartarat rezistans asit fosfataz (TRACP), yaklaşık 50 yıldır klinik bir biyobelirteç olmuştur. Asit fosfatazların hastalık belirteçleri olarak uzun bir geçmişi vardır. Gutman 1938'de prostat kanserli hastalardan alınan serumda asit fosfataz aktivitesinin yüksek olduğunu fark etti ve bu da prostat kanseri için birinci nesil biyomarker olarak kullanılmasına yol açtı. 1953 yılında Fishman ve ark. prostatik tümör yükünü yansıtan tartarat duyarlı fraksiyonun üretiminin seçici bir inhibitörü olarak tartarat kullanarak serum purple asit fosfataz (PAP) testinin geliştirmesiyle tartarat dirençli fraksiyonun, hiperparatiroidizm, paget hastalığı, multipl miyelom, prostat dışındaki metastatik solid kanserler ve çocuklarda konjenital metabolik kemik hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli

kemik hastalıklarında da yükseldiği ortaya çıktı (98). 1970 yılında Li ve arkadaşları, kan hücreleri için klinik olarak yararlı sitokimyasal belirteçler ararken, lökositlerin, bazıları hücreye veya dokuya özgü olan yedi farklı asit fosfataz içerdiğini buldu. Bu "izoenzimler", denatüre edici olmayan asidik poliakrilamid jellerde artan katodal hareketliliğe göre "bant 0" ile "bant 5" olarak adlandırılmıştır. 1978'de serumdaki tip 5 TRACP elektroforetik ve kromatografik olarak iki farklı izoforma, tip 5a ve tip 5b'ye ayrıldı. Daha hızlı göç eden tip 5b, büyümekte olan küçük çocuklardan ve izole edilmiş hairy cell (HC)'lerden alınmıştı ve serumdaki aktivitenin çoğunluğundan sorumluydu. Diferansiyel elektroforetik göç, TRACP5a'da sialik asit varlığından kaynaklanmaktadır. Daha yavaş göç eden tip 5a, lipid yüklü makrofajlarla yoğun şekilde infiltre olan Gaucher hastalığı dalaklarından ekstrakte edilen baskın formdu (99). 1980'lere kadar, TRACP5a ve TRACP5b arasındaki bilinen tek yapısal fark, izoform 5a'nın oligosakkaritleri üzerinde sialik asidin varlığıydı (100). TRACP, diferansiyel post-translasyon modifikasyonu ile üretilir. TRACP, kemik ve bağışıklık sistemi için ortak olan demir içeren bir enzimdir. Heparinin TRACP5a'yı inhibe ettiği ancak TRACP5b'nin aktivitesi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (101). Makrofajlar ve dendritik hücreler (DC'ler) dahil olmak üzere monohistiosit kokenli hücreler tarafından ifade edilir (99). Serum TRACP5a, asparagin bağlantılı oligosakkaritlerde sialik asit ile 33 kDa'lık bozulmamış bir glikoproteindir. Serum TRACP5b, oligosakkaritlerinde sialik asit içermeyen, 16 kDa ve 23 kDa'lık disülfid bağlantılı polipeptit alt birimlerine sahip proteolitik olarak bölünmüş bir formdur. İzofom 5a'nın optimum pH'ı 5,2 iken izoform 5b'nin optimum pH'ı 5,8'dir. TRACP5b osteoklastlardan türetilir (102). Osteoklastlar, TRACP'yi dolaşıma salgılar. Saflaştırılmış insan osteoklastik TRACP, serum TRACP5b'nin, antirezorptif tedavinin izlenmesinde toplam serum TRACP'den çok daha spesifik ve hassas bir kemik rezorpsiyon belirteci olduğunu gösterilmiştir. Dolaşımdaki TRACP proteininin %80-90'ının izoform 5a olduğu gösterilmiştir (102).

Tartrata dirençli asit fosfataz (TRACP), fosfat esterlerinin hidrolizini ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu fasilite eden, demir (Fe^{3+}/Fe^{2+}) içeren bir metalloenzim ve mor asit fosfatazların bir üyesidir. Osteoklastlarda ve alveolar makrofajlarda yüksek oranda, aktive makrofajlarda ve dendritik hücrelerde daha düşük düzeyde bulunabilir (103). İnsan TRACP molekülünün 3 boyutlu yapısı şekil 5'te gösterilmiştir (100). TRACP'ın iki farklı enzimatik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. TRACP, asidik

pH'ta (pH 4.5) fosfataz olarak ve nötr pH'ta (pH 6.5) reaktif oksijen türlerinin (ROS) üreticisi olarak işlev görür. TRACP tarafından üretilen ROS'un, osteoklastların transsitotik veziküllerinde kemik matriks bileşenlerinin yıkımının tamamlanmasına katıldığı gösterilmiştir (104). Tek fizyolojik substratı osteopontindir (5). Son 10 yılda, çeşitli kaynaklardan gelen doğal TRACP enzimlerinin ve rekombinant formlarının saflaştırılması ve spesifik poliklonal ve monoklonal antikorların üretiminde büyük ilerleme kaydedildi. Rekombinant sıçan TRACP araştırmaları, TRACP izoform ilişkileri hakkında daha fazla bilgi sağlamıştır. Rekombinant sıçan TRACP, düşük aktiviteye sahip 35 kDa'lık bölünmemiş bir glikoprotein olarak salgılanır ve kısmi proteolitik bölünme ile, dokudan türetilen TRACP'a benzeyen, 16 ve 23-kDa fragmanlarından oluşan bir disülfid-bağlı heterodimer halinde aktive edilir. Proteaza duyarlı alan, aktif bölge ile etkileşime giren fleksible loop alanı içinde yer alır. Katepsin K veya diğer proteinazlar tarafından bu loopun bölünmesinin, spesifik aktiviteyi 10 kat arttırdığı gösterildi (5). TRACP proteini osteoklast, dentritik hücreler ve makrofajlarda üretilir (105). Hairy cell lösemi (HCL) ve monosit kökenli hücreler için güvenilir ve spesifik bir sitokimyasal belirteçtir. Ayrıca son zamanlarda serum TRACP aktivitesi testi, osteoklastların ve kemik rezorpsiyonunun sensitif ve spesifik bir belirteci olarak da kullanılmaya başlandı. TRACP enzimolojisi, yapısı, işlevi ve moleküler düzenleme hakkındaki bilgi birikimleri sonucunda TRACP izoformları olan 5a ve 5b'nin çok farklı klinik öneme sahip oldukları ortaya çıkmıştır. TRACP5a serum TRACP proteininin çoğunluğunu oluşturmaktadır (100). TRACP, diğer hidrolazlar gibi, nispeten inaktif bir proenzim olarak sentezlenir ve osteoklastlarda proenzim aktivasyonu için proteolitik süreçten sorumludur. TRACP enzimi, 35-37 kDa'lık tek bir polipeptit olarak çevrilmesine rağmen, farklı dokulardan izole edilen protein, yaygın olarak, 20-23 kDa'lık bir N-terminal fragmanı ile kDa C-terminal parçasının birleştiği bir disülfid bağlı iki alt birimli yapı olarak bulunur. İnsan serumu iki TRACP izoformu içerir; burada TRACP5a, düşük enzimatik aktiviteye sahip monomerik proenzim varyantıdır. TRACP5b ise, osteoklast sayıları ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olan proteolitik olarak işlenmiş enzimatik olarak aktif varyanttır ve dimerdir (106). TRACP5b TRACP5a'nin postranslasyonel modifikasyonu ile üretilir (107). 5a ve 5b izoformlarına monoklonal antikor 9C5 (mab9C5) ve izoform 5a'ya spesifik mab220 adlı antikorları kullanılır (108). Alveolar makrofajlar özellikle yüksek TRACP5a ekspresyonuna sahipken osteoklastlar yüksek seviyelerde TRACP5b eksprese eder (103).

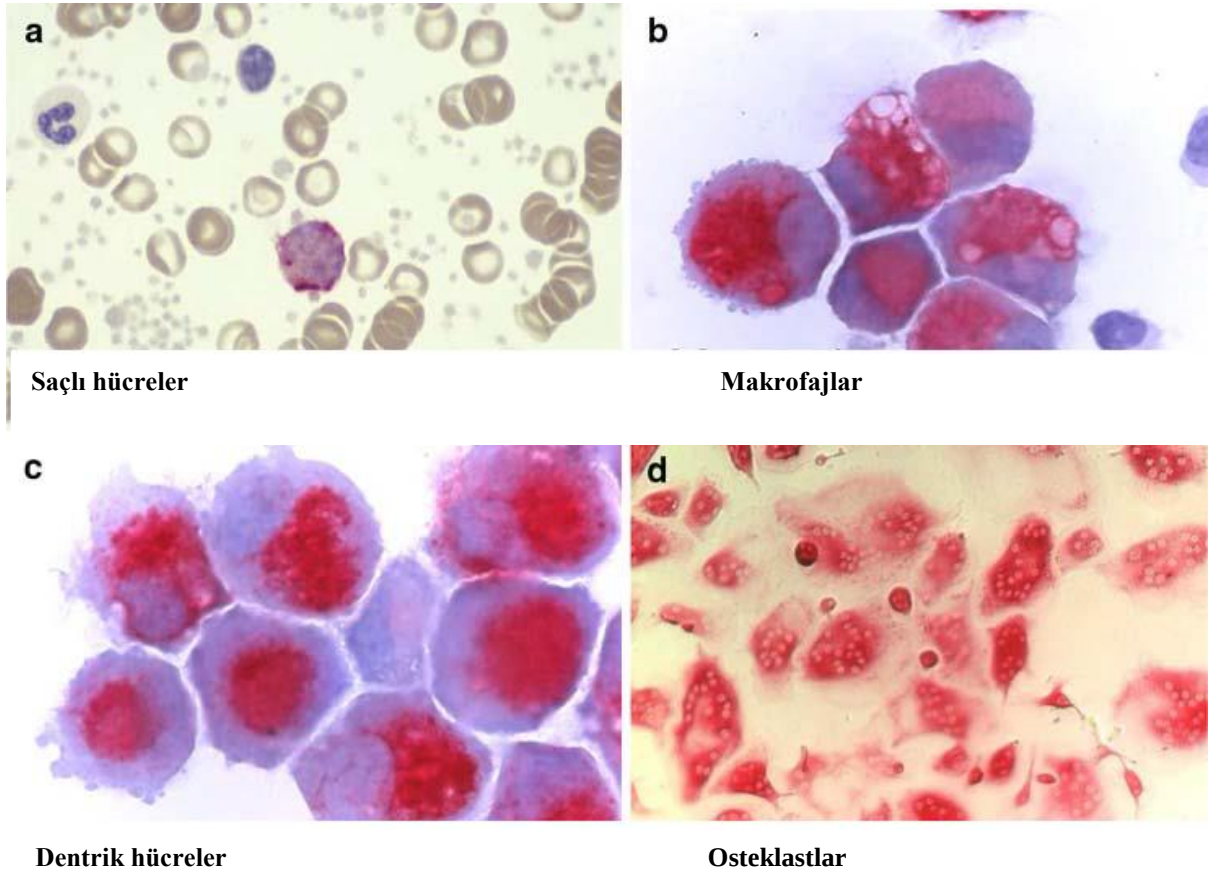
TRACP5b osteoklast göçünde ve matriks degradasyonunda da rol oynar. Osteopontinin TRACP'a bağlı fosforilasyonu ile bu bağın bağlantısı kesildiğinde osteoklastların göçü teşvik edilir (103, 109). Serum TRACP5a'nın ise kemik metabolizması ile hiçbir ilişkisi yoktur, bunun yerine aktive edilmiş makrofajların ve kronik inflamasyonun bir ölçüsü gibi görünmektedir. Güçlü TRACP ekspresyonuna sahip makrofajlar, yüksek düzeyde yabancı antijene maruz kalan normal dokularda bol miktarda bulunmuştur. Akciğerin alveolar makrofaj ve gastrointestinal doku örneklerinin lamina propriası bunun başlıca örnekleriydi (108). Bu gelişmeler TRACP5a ve 5b olmak üzere iki farklı izoformun tanımlanmasına yol açtı (109). Kalvarial osteoklastlar, uzun kemik osteoklastlarından önemli ölçüde daha yüksek TRACP seviyeleri ifade eder. Enzim, osteoblastlarda ve osteositlerde de tanımlanmıştır (99, 110).



Şekil 4. (100).X-ray kristalografik verilerinden elde edilen üç boyutlu rekombinant insan TRACP modeli: Şekil, b-tabakaları (ok şeritleri), α -heliksleri (sarmal şeritler), demir atomları (gri), köprü kuran fosfat iyonu (kırmızı) ve polipeptit halkaları.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb>)

TRACP'ı bir hastalık biyobelirteci olarak kullanan bir çok klinik çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, eritrositik olmayan tartarat dirençli bir asit fosfatazin osteoklastlar tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiği de iyi bilinmektedir. Klinik olarak en önemli izoenzimler, tartarata duyarlı prostatik asit fosfataz olan tip 2 ve tartarata dirençli olan tek

tip olan tip 5'tir. Kandan türetilen hücreler arasında, lösemik saçlı hücreler (HC'ler) neredeyse sadece tip 5 TRACP'ı eksprese etti (111) ve saçlı hücreli lösemi için bir marker olarak kabul edildi. Kısa süre sonra, HC TRACP'ın osteoklastlarda ifade edilenle aynı olduğu ve serum TRACP aktivitesinin osteoklast fonksiyonu için bir belirteç olarak kullanılabileceği belirlendi. Şekil 6'da TRACP eksprese eden saçlı hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler ve osteoklastlar gösterilmektedir.



Şekil 5. TRACP aktivitesinin sitokimyasal gösterimi (kırmızı) (100)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.

Osteoklast sayısı ve kemik rezorpsiyonunun bir ölçüsü olarak TRACP5b'nin osteoporoz, kemik metastazlı kanserler, kronik böbrek yetmezliği ve patolojik kemik hastalıklarında tanısal uygulamaları mevcuttur (100). Ayrıca TRACP5b seviyesi, osteoklast benzeri hücrelerin sayısı ile in vitro olarak da korele bulundu (112). Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonunda yer alan önemli hücrelerdir. TRACP5b'nin avantajı tip I kollajenin amino- ve karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptidleri gibi diğer kemik absorpsiyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında, dolaşımdan atılmadan önce inaktive edilip parçalara

ayrıldığından osteoklast aktivitesini renal ve hepatik disfonksiyondan bağımsız olarak yansıtmaktadır. Diğer kemik markerlarına göre beslenmeden daha az etkilenir (109, 113). RANKL ve makrofaj-koloni sitümüle edici faktör (M-CSF) varlığında, hematopoietik öncü hücreler, çoklu monositik hücrelerden kaynaklanan kaynaşmış polikaryonlar olan olgun osteoklastlara farklılaşır. Kemik iliği hücrelerinin, dalak hücrelerinin ve kan monositlerinin, belirli spesifik faktörlerin varlığında osteoklastlara farklılaşabildikleri öne sürülmüştür. TRACP5b, osteoklastlar tarafından spesifik olarak salgılanan birkaç kemik metabolik biyobelirteçlerinden biridir ve kemik rezorpsiyonu ve kanser metastazı için biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Alatalo ve arkadaşları ve Rissanen ve arkadaşları, TRACP5b'nin fare kemik iliğinden türetilen osteoklastlarda ve insan kanından monosit türevli osteoklastlarda osteoklast sayısının iyi bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir (112). TRACP5b aktivitesi serumda osteoklast sayısı ve aktivitesiyle korele olduğu hem rat hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir (107). Ayrıca TRACP iskelet gelişimi için de kritiktir ve TRACP eksikliği, endokondral ossifikasyon sırasında emilim aktivitesinin azalmasına yol açarak yetişkin farelerde osteopetrotik bir fenotip ve kısalmış uzun kemikler ile sonuçlanır (114). Serum TRACP5b'nin klinik kullanımının olabileceği başka bir alan osteoklastların lokal eklem yıkımına ve sistemik osteopeni ve osteoporoza aktif olarak katkıda bulunduğu inflamatuvar kemik ve eklem hastalıklarında, özellikle RA'dır. Normal, RA ve son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda (ESRD) deneklerden insan serumu TRACP5a ve 5b'nin kromatografik olarak ayrılması ve immünoanalizinden sonra, serum TRACP proteininin ağırlıklı olarak izoform 5a olduğu ve aktivitenin çoğunun izoform 5b'den kaynaklandığı ortaya çıktı. TRACP5a ve TRACP5b'nin moleküler ve biyokimyasal özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir. TRACP5a'ya spesifik olarak monoklonal bir antikor üretilmiştir (mab220). Mab220 ile, RA serumundaki yüksek TRACP proteininin gerçekten de izoform 5a'dan kaynaklandığını ve romatoid nodülleri olan hastaları ayırt ettiğini ve ilerleyici hastalıkla ilişkisi olduğu gösterildi (100). Sarkoidozdaki granüloamatöz dokularda da TRACP5a'nın yüksek düzeyde immünohistokimyasal ekspresyonunu gösterilmiştir (115). TRACP mRNA'nın, dalak, karaciğer, kolon, akciğer, ince bağırsak, böbrek, mide, testis, plasenta, lenf düğümü, timus, periferik kan lökosit, kemik iliği ve fetal karaciğerde bol miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (116). İmmünohistokimyasal çalışmalar, inflamatuvar patoloji ile ilişkili makrofajların ve dendritik hücrelerin, serum TRACP5a'nın kaynağı olabilecek bol

miktarda TRACP içerdiğini göstermektedir (117). TRACP5b, osteoklast aktivitesi için bir biyobelirteçtir ve osteolitik durumlar, kemik rezorpsiyonu ve kemik metastazları ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, TRACP5a kanser kaşeksisi, metastatik meme kanseri , son dönem böbrek hastalığı, RA ve sarkoidoz için bir biyobelirteç ve kardiyovasküler hastalık için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (118). Çeşitli kanser hücre ve dokularının, tümörjenisite dereceleri histokimyasal aktivitenin yoğunluğu ile ilişkili olarak TRACP eksprese ettiği gösterilmiştir. Ayrıca TRACP, kanser hastalarında osteoporozun bir serum belirteci olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. TRACP'ın serum aktivitesi, meme ve prostat kanseri hastalarında tedavi etkinliğini ve kemik metastazının takibi için kullanılabilir (106, 119). Serum TRACP5b aktivitesi, osteoporozlu hastalarda önemli ölçüde yükselmiştir ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile anlamlı bir negatif korelasyona sahipti (101).

Tablo 5. TRACP izoformları TRACP5a ve TRACP5b 'yi ayıran özellikler

	TRACP5a	TRACP5b
Poliipeptid yapısı	~35 kDa	Bölünmüş, 16+ 23 kDa
Oligosakkarid	Sialik asit varlığında	Sialik asit yokluğunda
Optimum ph	5.0 - 5.2	5.8 - 6.0
Spesifik aktivite	100-200 U/mg	1000-2000 U/mg
Ana Hücre kaynağı	Makrofajlar	Osteoklastlar
Muhtemel fonksiyon	?	Osteoklast göçü Lizozomal protein işleme Kemik matriks degradasyonu Nükleotidlerin düzenlenmesi (NTD, NDP fosfataz) Osteoblast hedef arama

(100)' den değiştirilerek adapte edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu: Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine 14 Eylül 2021 ve 19 Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran hastalardan Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı konulan 105 hasta, AS takibinde rutin istenen tetkikler olan hemogram, rutin biyokimya, ESH, CRP tetkikleri son 1 hafta içinde mevcut olan, servikal ve lomber grafileri son 1 ay içinde mevcut olan hastaların yazılı olurları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca kontrol grubu için de inflamatuvar bel ağrısı ve artrit hikayesi, kas iskelet sistemiyle ilgili yakınması olmayan 36 gönüllü hastane çalışanı bilgilendirilmiş olur metnini onayladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunun kronik hastalığı olmadığı düzenlenen sağlıklı gönüllü bilgi formu doldurularak, dahil edilme ve dışlama kriterleri baz alınarak ve periferik kandan çalışılan hemogram, BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, ESH, CRP testleri ile belirlenmiştir.

Hastalar öncelikle BASDAI'den aldığı puana göre aktif ($BASDAI \geq 4$) ve inaktif ($BASDAI < 4$) olarak iki gruba ayrıldı. Daha sonra hasta grubu aldıkları tedaviye göre aktif konvansiyonel (NSAİİ kullananlar, NSAİİ+SSZ kullananlar), inaktif konvansiyonel (NSAİİ kullananlar, NSAİİ+SSZ kullananlar) ve inaktif TNFi kullananlar olarak 3'e ayrıldı. TNFi kullanan hastaların tamamı inaktif hastalardı. Yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı gruplarından heparinli tüplere 4 ml periferik kan örnekleri alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeyleri ölçüldü. TRACP5a proteini ng/ml, TRACP5b aktivite düzeyi ise U/L cinsinden

hesaplandı. Hastalık aktivitesini belirlemek için BASDAI, ağrı şiddetini değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS), fonksiyonel değerlendirme için BASFI, yaşam kalitesi değerlendirmesi için Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (Ankylosing Spondylitis Quality of life scale; ASQoL) anketleri, metrolojik değerlendirme için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASMI), radyolojik değerlendirme için Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; mSASS) skarlama sistemi ve pelvis grafileri kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 08.09.2021 tarih 2021/570 karar nolu yerel etik kurul onayı alındı. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi. (TTU-2022-11516)

Sağlıklı kontrol dahil edilme kriterleri

- 1 -Herhangi bir kronik-sistemik hastalığı bulunmamak
- 2- Halsizlik,yorgunluk gibi konstitusyonel semptomu sahip olmamak
- 3- Herhangi bir ilaç kullanmamak
- 4- 18-55 yaş arasında olmak

Hasta grubu için dahil edilme kriterleri,

Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olan 18 yaş üstü 55 yaş altı kadın ve erkekler

Sağlıklı gönüllüler için dışlama kriterleri

- 1-Akut veya kronik enfeksiyon öyküsü olanlar
- 2-AS aile öyküsü olanlar
- 3-Kas-iskelet sistemine ait yakınması ve muayene bulgusu olanlar
- 4-Aşırı alkol tüketenler (erkeklerde haftada >21 birim kadında >14 birim)

Hasta grubu için dışlama kriterleri,

- 1- Eşlik eden başka inflamatuvar veya romatizmal hastalığı olanlar
- 2- Bilinen malignansi öyküsü olan hastalar
- 3-Endokrin hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, paratiroid, tiroid)
- 4-Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanlar
- 5-Kemik metabolizmasını etkileyen hastalığı olanlar
- 6-Gebelik
- 7-Aşırı alkol tüketenler (erkeklerde haftada > 21 birim kadında > 14 birim)
- 8-Antikonvülzan ilaç kullananlar

3.1. Hastaların değerlendirilmesi

Tüm hastalar Dr. Merve Banu Kurtpınar'ın düzenlediği standart bir hasta değerlendirme formu ile aynı hekim tarafından değerlendirildi. Hastalar ilk olarak yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumları, medeni durumları, boy, vücut ağırlığı, sigara, alkol, geçirilmiş operasyon, allerji öyküsü, tüberküloz öyküsü ve eşlik eden hastalıklar açısından sorgulandı. Daha sonra hastalıkla ilgili şikayetlerin başlangıç zamanı, hastalık süresi, tanı zamanı, sabah tutukluğu, inflamatuvar spinal ağrı, istirahat ağrısı, gece ağrısı, aksiyel iskelet tutulum semptomları, periferik eklem tutulumu, topuk ağrısı, üveit öyküsü, enfeksiyon öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü, psöriyazis, diğer cilt lezyonları öyküsü ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulandı. Ayrıca hastalara AS hastalarına rutinde yapılan fizik muayene testleri olan FABER, FADIR, sakroiliak kompresyon testi, ganslen/mennel testleri de yapıldı.

3.2. Ağrının Değerlendirilmesi

Hastalarda ağrı VAS ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanıysa 10 olarak kabul etmeleri

istenerek 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde son 1 haftada hissettikleri ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi.

3.3. Hastanın Global Değerlendirmesi

Hastalardan 'geçen hafta boyunca romatizmal hastalığınızın aktivitesi ortalama olarak ne kadardı?' sorusu VAS kullanılarak değerlendirildi.

3.4. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP; ASDAS-CRP) kullanıldı. BASDAI hastalık semptomları ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır. Halsizlik-yorgunluk düzeyi, boyun, sırt, bel, kalça ağrısı şiddeti, periferik eklem ağrısı veya şişliği düzeyi, lokalize hassasiyet düzeyi, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresinden oluşur. Hastalara son bir haftayı düşünerek soruları cevaplamaları söylendi. İlk beş sorunun 0-10 arası başında ve sonunda 'yok-çok şiddetli' yazan sayısal değerlendirme skalası (numerik rating skala; NRS) üzerinde işaretleme yapması istendi. Sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan son soru çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgi üzerindedir. Skala üzerinde maksimum süre 2 saat olarak belirlendi. Sabah tutukluğuyla ilgili son 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor elde edildi. Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu ve ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi. $BASDAI \geq 4$ ise hastalık aktivasyonu olarak kabul edildi.

3.5. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi için BASMI kullanıldı. Hastaların sağ ve sol olmak üzere servikal rotasyonları, tragus duvar mesafeleri, lomber lateral fleksiyon ölçümleri yapıldı ve ortalamaları alındı. Hastaların ek olarak modifiye Schober ve intermalleolar mesafeleri ölçüldü. Bu 5 mobilite testi ile hastaların BASMI skoru hesaplandı. BASMI değerlendirilmesine ek olarak göğüs ekspansiyonu, EPZM (El Parmak-Zemin Mesafesi) ve oksiput duvar mesafesi, çene strenum mesafesi değerlendirildi.

3.6. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel değerlendirilmesi BASFI kullanılarak yapıldı. Bu indeks günlük aktiviteler ile ilgili 8 madde ve hastanın günlük yaşamdaki becerileri ile ilgili 2 madde içermektedir. Her madde 0-10 arası NRS üzerinde değerlendirilir. Hastalardan bir önceki hafta boyunca işleri yaparken ne derece zorlandığını 0-10 arası işaretlemesi istendi. On sorunun toplamının ortalaması ile BASFI skoru elde edildi.

3.7. Hastaların Radyografilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların lateral lomber, lateral servikal ve pelvis grafileri değerlendirildi. Omurgada meydana gelen yapısal hasarı (erozyon, skleroz, kareleşme) ve yeni kemik oluşumunu (sindemofit, köprüleşme, ankiloz) değerlendirmek için mSASS skorlama sistemi kullanıldı (120). Lateral grafilerde 12. torasik vertebranın alt kenarı , beş lomber vertebranın alt ve üst kenarları ve sakrumun üst kenarı ile servikal 2. vertebranın alt kenarından 1. torasik vertebranın üst kenarına kadar 24 köşenin her biri puanlandı. 0=anormallik yok, 1=erozyon, skleroz veya kareleşme 2=sindesfomit, 3=her iki tarafta tam köprüleşme olarak puanlandı. Net görülmeyen yerler skorlamaya dâhil edilmedi. Hastaların pelvis grafileri ile sakroiliit derecelendirmesi yapıldı.

3.8. Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

AS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için ASQoL anketi kullanıldı. Toplam 18 sorudan oluşan bu ankette her sorunun cevabı evet=1, hayır=0 puan şeklindedir. Maksimum puan 18'dir.

3.9. Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirmesi

Laboratuvar analizleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma sırasında; mikro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) okuyucusu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcısı (BioTekELx50), soğutmalı santrifüj (Nüve), vorteks (Velp scientifica 2x³), kronometre ve otomatik pipetler (Socorex) kullanıldı. Düz tüplere alınan kan örnekleri 60 dk içerisinde, 4°C'de 2000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri küçük hacimlere bölünerek, alikotlar halinde ependorf tüplerde -20°C'de dondurularak saklandı. Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan serum örneklerinde TRACP5a ve TRACP5b düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

yöntemiyle, BT Lab marka kit kullanılarak analiz edildi. Yöntemin prensibi, antijen-antikor kompleksinin oluşumuna dayanmakta olup, serumda bulunan ölçmek istenilen analit (antijen), antikorla kaplı kuyucuklara bağlanır. Bağlanmayan antijen yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırılır. Enzimle işaretli antikor eklenmesiyle oluşan, antikor-antijen-işaretli antikor komplekslerinin (sandwich) enzim substratıyla inkübasyonunu takiben meydana gelen rengin şiddeti, serumda bulunan analit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Numune değerleri, standart seri konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans değerleri yardımıyla oluşturulan grafik dikkate alınarak hesaplandı. Ayrıca tam kan sayımı sysmeks XN9000 cihazında, ESH vision marka cihazla, CRP ve biyokimya testleri Roche cobas c702 otoanalizöründe orjinal kitler kullanılarak analiz edildi.

3.10. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson's ki-kare ve Yates düzeltmeli ki-kare testleri kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. Grup içi ve grup ayrımı yapmaksızın normal dağılmayan nicel veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik veriler için ise frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulan, Erciyes Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takipli toplam 105 hasta ve hastane personellerinden oluşan 36 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri aşağıda sunulmaktadır. Çalışmaya alınan aktif gruptaki 31 hastanın 18'si erkek (%58,1), 13'ü kadındı (% 41,9). İnaktif gruptaki 74 hastanın 45'i erkek (%60,8), 29'u kadındı (%39,2) . Kontrol grubunu oluşturan 36 sağlıklı gönüllünün ise 21'i erkek (%58,3), 15'ü kadındı (%41,7). Gruplardaki kadın hastaların hepsi (%100) premenopozal hastalardı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $40,44 \pm 9,86$ yıl, hasta grubunun yaş ortalaması $39,13 \pm 10,21$ yıl idi. Kontrol grubunun beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması $26,22 \pm 3,47$ kg/m², hasta grubunun BKİ ortalaması $26,72 \pm 4,8$ kg/m² idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından anlamlı farklılık yoktu (tablo 6).

Aktif, inaktif ve kontrol grubu arasında da yaş ve BKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İnaktif hasta grubunun yaş ortalaması $39,12 \pm 10,45$ yıl, aktif hasta grubunun yaş ortalaması $39,16 \pm 9,77$ yıl idi. İnaktif hasta grubunun BKİ ortalaması $26,77 \pm 4,99$ kg/m², aktif hasta grubunun BKİ ortalaması $26,61 \pm 4,39$ kg/m² idi.

Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarına göre nicel parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol		Hasta		Toplam		Test ist	p
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)		
Yaş (yıl)	40,44 $\pm$ 9,86	40,5 (20 - 55)	39,13 $\pm$ 10,21	39 (19 - 55)	39,47 $\pm$ 10,1	39 (19 - 55)	1756,5	0,527*
Kilo (kg)	75,5 $\pm$ 13,3	73,5 (47 - 100)	76,5 $\pm$ 14,29	75 (43 - 110)	76,24 $\pm$ 14	75 (43 - 110)	-0,367	0,714**
Boy (m)	1,69 $\pm$ 0,09	1,68 (1,55 - 1,86)	1,69 $\pm$ 0,09	1,7 (1,5 - 1,86)	1,69 $\pm$ 0,09	1,7 (1,5 - 1,86)	1868	0,917*
BMI (kg/m ²)	26,22 $\pm$ 3,47	26,27 (18,14 - 34,75)	26,72 $\pm$ 4,8	26,08 (16,7 - 44,71)	26,59 $\pm$ 4,49	26,19 (16,7 - 44,71)	-0,679	0,499**
Mevcut Medikal Tedavi Süresi (yıl)	---	---	3,28 $\pm$ 4,66	2 (0,01 - 21)	3,28 $\pm$ 4,66	2 (0,01 - 21)	---	---
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	---	---	21,2 $\pm$ 36,06	3 (0 - 180)	21,2 $\pm$ 36,06	3 (0 - 180)	---	---
Hastalık Süresi (yıl)	---	---	10,57 $\pm$ 8,32	8 (1 - 34)	10,57 $\pm$ 8,32	8 (1 - 34)	---	---

*Mann Whitney U testi, ** Bağımsız iki örnek t testi, ---: Sonuç yoktur.

Kontrol ve hasta grupları incelendiğinde öğrenim durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubu ilköğretim mezunu oranı %5,6 iken hasta grubu ilköğretim mezunu olanların oranı %24,8 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubu ortaokul mezunu gözlemlenmemişken hasta grubu ortaokul olanların oranı %16,2 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubu üniversite olanların oranı %44,4 iken hasta grubu üniversite olanların oranı %20 olarak elde edilmiştir. Ayrıca tablo 7’de gösterildiği gibi kontrol grubunda 36 hastanın 8’inde allerji öyküsü varken hasta grubundaki 105 hastanın 85’inde allerji öyküsü vardı. Ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$).

Tablo 7. Kontrol ve hasta gruplarına göre kategorik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	Toplam	Test ist	p
Cinsiyet					
Kadın	15 (41,7)	42 (40)	57 (40,4)	0,000	1,000**
Erkek	21 (58,3)	63 (60)	84 (59,6)		
Medeni Durum					
Bekar	5 (13,9)	18 (17,1)	23 (16,3)	1,325	0,515*
Evli	31 (86,1)	84 (80)	115(81,6)		
Dul	0 (0)	3 (2,9)	3 (2,1)		
Öğrenim Durumu					
İlkokul	2 (5,6)a	26 (24,8)b	28 (19,9)	19,677	0,001*
Ortaokul	0 (0)a	17 (16,2)b	17 (12,1)		
Lise	9 (25)a	28 (26,7)a	37 (26,2)		
Yükseköğretim	9 (25)a	13 (12,4)a	22 (15,6)		
Üniversite	16 (44,4)a	21 (20)b	37 (26,2)		
Allerji					
Yok	28 (77,8)	85 (81)	113 (80,1)	7,636	0,022
Var	8 (22,2)	20 (19)	28 (19,9)		

*Pearson’s ki-kare testi, **Yates Düzeltmeli ki-kare testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. ---: Sonuç yoktur.

Hasta grubunda 105 hastanın 87’sinde inflamatuvar spinal ağrı (%82,9), 71’inde istirahat ağrısı (%67,6), 51’inde gece ağrısı (%48,6), 85’inde hareketle düzelme (%81), 30’ unda periferik artrit öyküsü (%28,6) , 41’ inde yer değiştiren gluteal ağrı (%39), 35’inde topuk ağrısı (%33,3), 18’inde ek hastalık (%17,1), 12’sinde üveit öyküsü (%11,4), 11’inde hastalığın başında enfeksiyon öyküsü (%10,5), 1 hastada çocukluk çağında geçirilmiş şüpheli tüberküloz öyküsü (%1) vardı. Kontrol grubunun tamamı herhangi bir ek hastalığı olmayan sağlık personellerinden oluşuyordu (hemşire, doktor, temizlik personeli, yemekhane personeli, hasta bakıcı, teknisyen).

Tablo 8. Kontrol, inaktif ve aktif gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Kontrol	İnaktif	Aktif	Toplam	Test ist	p*
Cinsiyet						
Kadın	15 (41,7)	29 (39,2)	13 (41,9)	57 (40,4)	0,099	0,952
Erkek	21 (58,3)	45 (60,8)	18 (58,1)	84 (59,6)		
Medeni durum						
Bekar	5 (13,9)	14 (18,9)	4 (12,9)	23 (16,3)	4,483	0,345
Evli	31 (86,1)	59 (79,7)	25 (80,6)	115 (81,6)		
Dul	0 (0)	1 (1,4)	2 (6,5)	3 (2,1)		
Alkol						
Hayır	36 (100)	64 (86,5)	29 (93,5)	129 (91,5)	6,092	0,192
Düzenli	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (0,7)		
Sosyal	0 (0)	9 (12,2)	2 (6,5)	11 (7,8)		
Allerji						
Yok	28 (77,8)	65 (87,8)	20 (64,5)	113 (80,1)	7,636	0,022
Var	8 (22,2)ab	9 (12,2)b	11 (35,5)a	28 (19,9)		
Ek Hastalık Varlığı						
Yok	0 (0)	64 (86,5)	23 (74,2)	87 (82,9)	2,324	0,127
Var	0 (0)	10 (13,5)	8 (25,8)	18 (17,1)		

*Pearson's ki-kare testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Tablo 8’de gösterildiği gibi kontrol, aktif, inaktif gruplar incelendiğinde allerji durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,022$). Bu farklılık inaktif grup ile aktif grup oranları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre diğer kategorik değişkenlerin özelliklerinin (cinsiyet, medeni durum, alkol, ek hastalık varlığı) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Aktif ve inaktif gruplar incelendiğinde inflamatuvar spinal ağrı ($p=0,030$), istirahat ağrısı ($p=0,038$), gece ağrısı ($p<0,001$) durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplara göre, hareketle düzelme, periferik artrit öyküsü, yer değiştiren gluteal ağrı, topuk ağrısı, üveit öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Gruplara göre dağılımlar tablo 9’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 9 . İnaktif, aktif, kontrol gruplarında klinik parametrelerin karşılaştırılması

	İnaktif	Aktif	Toplam	Test ist	P*
İnflamatuvar spinal ağrı					
Yok	17 (23)	1 (3,2)	18 (17,1)	5,998	0,014
Var	57 (77)	30 (96,8)	87 (82,9)		
İstirahat ağrısı					
Yok	29 (39,2)	5 (16,1)	34 (32,4)	5,306	0,021
Var	45 (60,8)	26 (83,9)	71 (67,6)		
Gece ağrısı					
Yok	50 (67,6)	4 (12,9)	54 (51,4)	26,135	<0,001
Var	24 (32,4)	27 (87,1)	51 (48,6)		
Hareketle düzelme					
Yok	13 (17,6)	7 (22,6)	20 (19)	0,356	0,551
Var	61 (82,4)	24 (77,4)	85 (81)		
Periferik artrit öyküsü					
Yok	50 (67,6)	25 (80,6)	75 (71,4)	1,831	0,176
Var	24 (32,4)	6 (19,4)	30 (28,6)		
Yer değiştiren gluteal ağrı					
Yok	49 (66,2)	15 (48,4)	64 (61)	2,918	0,088
Var	25 (33,8)	16 (51,6)	41 (39)		
Topuk ağrısı					
Yok	53 (71,6)	17 (54,8)	70 (66,7)	2,769	0,096
Var	21 (28,4)	14 (45,2)	35 (33,3)		
Üveit öyküsü					
Yok	65 (87,8)	28 (90,3)	93 (88,6)	0,133	0,715
Var	9 (12,2)	3 (9,7)	12 (11,4)		

*Pearson's ki-kare testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. ---: Sonuç yoktur.

Gruplar aktif ve inaktif olarak ayrıldığında mevcut medikal tedavi süreleri, sabah tutukluğu süresi ortalama değerleri, servikal rotasyon ortalama değerleri, intermalleolar mesafe ortalama değerleri, ASDAS-CRP ortalama değerleri, VAS ortalama değerleri, BASDAI ortalama değerleri, CRP ortalama değerleri, BASMI ortalama değerleri, BASFI ortalama değerleri, ASQoL ortalama değerleri, çene sternum mesafesi ortalama değerleri, EPZM ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (tablo 10).



Tablo 10. İnaktif ve aktif gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması

	İnaktif		Aktif		Toplam		Test ist	p
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)		
Mevcut Medikal Tedavi Süresi (yıl)	3,15 $\pm$ 3,02	2 (0 - 14)	4,45 $\pm$ 7,74	0,33 (0 - 27)	3,53 $\pm$ 4,92	1,75 (0 - 27)	818,5	0,026**
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	10,47 $\pm$ 21,31	0 (0 - 120)	41,61 $\pm$ 48,83	30 (0 - 180)	19,76 $\pm$ 34,88	1,5 (0 - 180)	596,5	<0,001**
Hastalık Süresi (yıl)	10,42 $\pm$ 8,16	8 (0,25 - 30)	10,38 $\pm$ 9,3	7 (0,25 - 34)	10,41 $\pm$ 8,47	8 (0,25 - 34)	1086,0	0,668**
Servikal Rotasyon (°)	77,94 $\pm$ 14,66	82,5 (30 - 90)	70,65 $\pm$ 16,93	72,5 (30 - 90)	75,79 $\pm$ 15,64	82,5 (30 - 90)	823,5	0,022**
Tragus Duvar Mesafesi (cm)	13,12 $\pm$ 4,69	10,63 (9 - 33,25)	13,49 $\pm$ 3,4	12,75 (9 - 19,75)	13,23 $\pm$ 4,33	10,85 (9 - 33,25)	1003,5	0,310**
Lomber Lateral Fleksiyon (cm)	15,75 $\pm$ 5,83	17,25 (1,5 - 29)	14,33 $\pm$ 5,14	16 (3,5 - 24)	15,33 $\pm$ 5,65	16,25 (1,5 - 29)	925,0	0,119**
Modifiye Shober (cm)	5,82 $\pm$ 2,09	6 (1 - 10)	5,5 $\pm$ 1,67	6 (2 - 9)	5,73 $\pm$ 1,97	6 (1 - 10)	995,0	0,281**
İntermalleolar Mesafe (cm)	106,18 $\pm$ 13,41	108,5 (70 - 139)	98,94 $\pm$ 13,87	102 (71 - 120)	104,04 $\pm$ 13,88	105 (70 - 139)	2,499	0,014*
ASDAS-CRP	1,58 $\pm$ 0,76	1,45 (0 - 3,5)	3,23 $\pm$ 0,8	3,3 (1,6 - 4,9)	2,07 $\pm$ 1,08	1,8 (0 - 4,9)	154,0	<0,001**
TRACP5a (ng/ml)	29,38 $\pm$ 25,24	22,12 (6,26 - 112)	34,37 $\pm$ 28,74	26,13 (7,1 - 128)	32,77 $\pm$ 24,27	25,41 (5,41 - 128)	1019,0	0,369**
TRACP5b (U/L)	6,49 $\pm$ 5,84	4,37 (1,36 - 25)	8,65 $\pm$ 7,25	4,43 (2,23 - 25)	7,93 $\pm$ 6,23	4,92 (1,36 - 25)	1001,5	0,307**
CRP (mg/L)	4,17 $\pm$ 5,26	1,7 (0,09 - 21,52)	8,65 $\pm$ 12,12	3,22 (0,36 - 46,42)	4,59 $\pm$ 7,21	1,86 (0,09 - 46,42)	841,0	0,032**
ESH (mm/saat)	11,89 $\pm$ 9,09	8 (2 - 34)	13,55 $\pm$ 10,18	10 (2 - 40)	11,55 $\pm$ 8,95	7 (2 - 40)	1039,5	0,449**
mSASS	14,77 $\pm$ 14,14	10 (0 - 64)	12,97 $\pm$ 9,48	10 (1 - 37)	14,23 $\pm$ 12,91	10 (0 - 64)	1131,0	0,997**
VAS	3,65 $\pm$ 2,18	3 (0 - 8)	7,19 $\pm$ 2,1	7 (4 - 10)	4,7 $\pm$ 2,69	5 (0 - 10)	304,5	<0,001**
BASDAI	2,34 $\pm$ 1,07	2,4 (0 - 3,9)	6,19 $\pm$ 1,37	6,3 (4 - 9,4)	3,48 $\pm$ 2,11	3,2 (0 - 9,4)	-15,415	0,017*
BASMI	2,02 $\pm$ 1,5	1,6 (0 - 6,4)	2,52 $\pm$ 1,29	2,2 (0,8 - 5,8)	2,17 $\pm$ 1,45	1,8 (0 - 6,4)	810,5	0,018**
BASFI	1,46 $\pm$ 1,63	0,85 (0 - 6,6)	3,63 $\pm$ 2,2	3,2 (0,2 - 7,9)	2,1 $\pm$ 2,06	1,4 (0 - 7,9)	464,5	<0,001**
ASQoL	3,82 $\pm$ 4,03	3 (0 - 18)	11,94 $\pm$ 4,68	14 (1 - 18)	6,22 $\pm$ 5,62	5 (0 - 18)	240,5	<0,001**
Çene-Sternum Mesafesi (cm)	0,83 $\pm$ 1,58	0 (0 - 7)	1,45 $\pm$ 1,4	1,5 (0 - 4)	1,01 $\pm$ 1,55	0 (0 - 7)	809,0	0,007**
Oksiput-Duvar Mesafesi (cm)	3,04 $\pm$ 4,92	0 (0 - 23)	3,73 $\pm$ 3,8	3 (0 - 12)	3,24 $\pm$ 4,61	0 (0 - 23)	954,5	0,131**
Göğüs-Ekspansiyonu (cm)	4,54 $\pm$ 1,74	4 (2 - 9)	4 $\pm$ 1,57	4 (1 - 7)	4,38 $\pm$ 1,7	4 (1 - 9)	966,0	0,199**
EPZM (cm)	11,58 $\pm$ 11,7	9 (0 - 48)	17,06 $\pm$ 12,94	17 (0 - 53)	13,2 $\pm$ 12,27	11,5 (0 - 53)	852,0	0,037**

*Bağımsız iki örnek t testi, **Mann Whitney U test

Tablo 11. İlaç gruplarına göre mevcut medikal tedavi süresi (yıl) karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Test ist.	p*
TNFi	3,21 $\pm$ 2,32	3,5 (0,25 - 6)		
NSAİİ	3,53 $\pm$ 5,51	1,25 (0,01 - 21)	1,436	0,488
SSZ+NSAİİ	1,42 $\pm$ 1,42	1 (0,25 - 3)		

*Kruskall Wallis H testi

Tablo 11’de TNFi, NSAİİ ve SSZ+NSAİİ tedavi gruplarındaki mevcut medikal tedavi süreleri (yıl) gösterilmiştir. Tedavi süreleri bu 3 grupta farklı bulunmamıştır (p: 0,488).

Tablo 12. Kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması TRACP5a, TRACP5b, CRP ve ESH değişkenlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hasta		Toplam		Test ist	p*
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)		
TRACP5a (ng/ml)	38,36 $\pm$ 16,13	38,45 (5,41 - 64)	30,85 $\pm$ 26,28	22,47 (6,26 - 128)	32,77 $\pm$ 24,27	25,41 (5,41 - 128)	1254,0	0,003
TRACP5b U/L	10,27 $\pm$ 5,34	10,6 (2,28 - 22,55)	7,13 $\pm$ 6,33	4,43 (1,36 - 25)	7,93 $\pm$ 6,23	4,92 (1,36 - 25)	1154,0	0,001
CRP mg/L	1,98 $\pm$ 1,52	1,49 (0,26 - 6)	5,49 $\pm$ 8,13	2,06 (0,09 - 46,42)	4,59 $\pm$ 7,21	1,86 (0,09 - 46,42)	1499,5	0,065
ESH (mm/saat)	9,14 $\pm$ 7,06	6 (3 - 30)	12,38 $\pm$ 9,41	9 (2 - 40)	11,55 $\pm$ 8,95	7 (2 - 40)	1572,5	0,132

*Mann Whitney U testi

Tablo 12’de kontrol ve hasta grupları arasında ESH, CRP, TRACP5a ve TRACP5b değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplara göre TRACP5a ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,003). Kontrol grubu TRACP5a ortanca değeri 38,45 ng/ml iken hasta grubu TRACP5a ortanca değeri 22,47 ng/ml olarak elde edilmiştir. Gruplara göre TRACP5b ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Kontrol grubu TRACP5b ortanca değeri 10,6 U/L iken hasta grubu TRACP5b ortanca değeri 4,43 U/L olarak elde edilmiştir. ESH ve CRP ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 13. Kontrol, TNFi ve konvansiyonel gruplarına göre TRACP5a ve TRACP5b değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		TNFi		Konvansiyonel		Test ist.	p*
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)		
TRACP5a (ng/ml)	38,36 $\pm$ 16,13	38,45 (5,41 - 64) ^b	29,42 $\pm$ 23,5	21,46 (6,26 - 85,97) ^a	31,81 $\pm$ 28,12	22,91 (7,1 - 128) ^a	9,082	0,011
TRACP5b (U/L)	10,27 $\pm$ 5,34	10,6 (2,28 - 22,55) ^b	7,31 $\pm$ 6,25	4,82 (1,49 - 25) ^a	7,01 $\pm$ 6,43	4,16 (1,36 - 25) ^a	12,750	0,002

*Kruskall Wallis H testi

TRACP5a ve TRACP5b düzeyleri ayrıca kontrol, TNFi ve konvansiyonel tedavi gruplarında da karşılaştırıldı. TRACP5a ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (p=0,011). Bu farklılık kontrol grubu ile TNFi ve konvansiyonel grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Kontrol grubu TRACP5a ortanca değeri 38,45 ng/ml, TNFi grubu TRACP5a ortanca değeri 21,46 ng/ml ve konvansiyonel grup TRACP5a ortanca değeri 22,91 ng/ml olarak elde edilmiştir. Gruplara göre TRACP5b ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu farklılık kontrol grubu ile TNFi ve konvansiyonel grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (p=0,02). Kontrol grubu TRACP5b ortanca değeri 10,6 U/L, TNFi grubu ortanca değeri 4,82 U/L, konvansiyonel grup ortanca değeri 4,16 U/L bulunmuştur (tablo 13).

Tablo 14. Gruplara göre TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	TRACP5a		TRACP5b	
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)
Kontrol	38,36 $\pm$ 16,13	38,45 (5,41 - 64) ^b	10,27 $\pm$ 5,34	10,6 (2,28 - 22,55) ^b
TNFi	29,42 $\pm$ 23,5	21,46 (6,26-85,97) ^{ab}	7,31 $\pm$ 6,25	4,82 (1,49 - 25) ^{ab}
Aktif NSAİİ	38,4 $\pm$ 29,64	28,4 (7,1 - 128) ^{ab}	9,61 $\pm$ 7,53	4,77 (2,23 - 25) ^{ab}
Aktif SSZ+NSAİİ	13,44 $\pm$ 7,13	10,03 (7,43 - 22,18) ^a	3,63 $\pm$ 1,47	3,51 (2,25 - 5,66) ^{ab}
İnaktif NSAİİ	31,43 $\pm$ 28,61	22,91 (7,5 - 112) ^{ab}	5,82 $\pm$ 5,43	3,87 (1,38 - 20,47) ^a
İnaktif SSZ+NSAİİ	17,95 $\pm$ 21,3	8,16 (7,32 - 56) ^{ab}	3,29 $\pm$ 2,8	2,22 (1,36 - 8,21) ^a
Test ist.		18,971		22,264
p*		0,002		<0,001

*Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Tedavi grupları aktif ve inaktif olarak subgruplara ayrıldığında, TRACP5a ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,002). Bu farklılık kontrol grubu ile aktif SSZ+NSAİİ grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre TRACP5b ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Bu farklılık kontrol grubu ile inaktif NSAİİ ve inaktif SSZ+NSAİİ grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (Tablo 14).

Tablo 15. Grup ayrımı yapmaksızın TRACP5a ve TRACP5b düzeylerinin klinik parametrelerle ilişkisi

	TRACP5a		TRACP5b	
	r	p	r	p
TRACP5a (ng/ml)	---	---	0,879	<0,001
TRACP5b (U/L)	0,879	<0,001	---	---
Hastalık Süresi (yıl)	-0,099	0,314	0,045	0,652
CRP (mg/L)	-0,257	0,002	-0,235	0,005
ESH (mm/saat)	-0,102	0,228	-0,144	0,089
mSASS	-0,343	<0,001	-0,288	0,003
VAS	0,118	0,230	0,044	0,653
BASDAI	0,081	0,412	0,007	0,943
BASMI	-0,184	0,060	-0,135	0,171
BASFI	0,088	0,371	0,021	0,834
ASQoL	0,207	0,034	0,178	0,069

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, ---: Sonuç yoktur

Hasta ve kontrol grup ayrımı yapılmadığında TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki (r=-0,257; p=0,002), TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki (r=-

0,343; $p<0,001$), TRACP5a ile ASQoL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=0,207$; $p=0,034$). TRACP5b ile TRACP5a puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,879$; $p<0,001$). TRACP5b ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,235$; $p=0,005$), TRACP5b ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,288$; $p=0,003$). Diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (tablo 15).

Tablo 16. Kontrol ve hasta grupları içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		TRACP5a		TRACP5b	
		r	p	r	p
Kontrol	TRACP5a (ng/ml)	---	---	0,824	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,824	<0,001	---	---
	CRP (mg/L)	-0,296	0,080	-0,265	0,119
	ESH (mm/saat)	0,053	0,759	-0,023	0,896
Hasta	TRACP5a (ng/ml)	---	---	0,887	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,887	<0,001	---	---
	CRP (mg/L)	-0,223	0,017	-0,201	0,040
	ESH (mm/saat)	-0,097	0,327	-0,106	0,281

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, ---: Sonuç yoktur

Kontrol ve hasta grup ayrımı yapıldığında, TRACP5a ile TRACP5b düzeyleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki ($r=0,824$; $p<0,001$) ($r=0,887$; $p<0,001$) bulunmuştur. Hasta grubu içerisinde TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,223$; $p=0,017$) TRACP5b ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,201$; $p=0,040$) gözlenirken, diğer değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (tablo 16).

Tablo 17. İnaktif ve aktif gruplar içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		TRACP5a		TRACP5b	
		r	p	r	p
İnaktif	TRACP5a (ng/ml)	---	---	0,872	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,872	<0,001	---	---
	Hastalık Süresi (yıl)	-0,145	0,219	-0,015	0,896
	CRP (mg/L)	-0,266	0,022	-0,265	0,023
	ESH (mm/saat)	-0,092	0,438	-0,159	0,175
	mSASS	-0,353	0,002	-0,271	0,021
	VAS	0,117	0,319	-0,031	0,791
	BASDAI	0,011	0,925	-0,142	0,228
	BASMI	-0,180	0,125	-0,114	0,332
	BASFI	0,114	0,333	0,015	0,901
	ASQoL	0,247	0,034	0,177	0,131
Aktif	TRACP5a (ng/ml)	---	---	0,913	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,913	<0,001	---	---
	Hastalık Süresi	0,059	0,751	0,217	0,242
	CRP (yıl)	-0,240	0,194	-0,146	0,433
	ESH (mm/saat)	-0,091	0,626	-0,045	0,808
	mSASS	-0,290	0,113	-0,340	0,061
	VAS	-0,059	0,752	-0,038	0,840
	BASDAI	0,045	0,811	-0,073	0,696
	BASMI	-0,268	0,145	-0,205	0,268
	BASFI	-0,132	0,479	-0,216	0,244
	ASQoL	-0,059	0,754	-0,070	0,709

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, ---: Sonuç yoktur

Tablo 17’de aktif ve inaktif gruplar içinde TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeylerinin hastalık süresi, CRP, ESH, mSASS, VAS, BASDAI, BASMI, BASFI, ASQoL, TRACP5a ve TRACP5b ile korelasyonu gösterilmiştir. İnaktif grup içerisinde TRACP5a ile TRACP5b puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki ($r=0,872$; $p<0,001$), TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,266$; $p=0,022$), TRACP5b ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, ($r=-0,265$; $p=0,023$) TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,353$; $p=0,002$), TRACP5b ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,271$; $p=0,021$). İnaktif grup içerisinde TRACP5a

ile ASQoL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,247$; $p=0,034$). Aktif grup içerisinde TRACP5a ile TRACP5b puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,913$; $p<0,001$). Diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$).



Tablo 18. TNFi, NSAİİ ve SSZ+NSAİİ grupları içerisinde değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		TRACP5a		TRACP5b	
		r	p	r	p
TNFi	TRACP5a (ng/ml)			0,884	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,884	<0,001		
	Hastalık Süresi (yıl)	-0,049	0,756	0,051	0,748
	CRP (mg/L)	-0,376	0,014	-0,209	0,185
	ESH (mm/saat)	0,043	0,786	0,018	0,912
	mSASS	-0,409	0,007	-0,371	0,016
	VAS	0,232	0,140	0,150	0,342
	BASDAI	0,073	0,645	-0,135	0,393
	BASMI	-0,124	0,433	-0,081	0,609
	BASFI	0,256	0,101	0,138	0,383
	ASQoL	0,331	0,032	0,219	0,164
NSAİİ	TRACP5a (ng/ml)			0,901	<0,001
	TRACP5b (U/L)	0,901	<0,001		
	Hastalık Süresi (yıl)	-0,084	0,550	0,089	0,526
	CRP (mg/L)	-0,050	0,723	-0,073	0,605
	ESH (mm/saat)	-0,181	0,195	-0,152	0,278
	mSASS	-0,289	0,038	-0,245	0,079
	VAS	0,159	0,257	0,137	0,330
	BASDAI	0,155	0,268	0,163	0,243
	BASMI	-0,242	0,081	-0,146	0,295
	BASFI	0,008	0,956	0,009	0,952
	ASQoL	0,177	0,204	0,212	0,128
SSZ+NSAİİ	TRACP5a (ng/ml)			0,758	0,011
	TRACP5b (U/L)	0,758	0,011		
	Hastalık Süresi (yıl)	-0,067	0,855	0,103	0,777
	CRP (mg/L)	-0,661	0,038	-0,394	0,260
	ESH (mm/saat)	-0,730	0,017	-0,448	0,194
	mSASS	-0,176	0,627	0,055	0,881
	VAS	-0,190	0,600	0,092	0,801
	BASDAI	0,006	0,987	0,333	0,347
	BASMI	0,073	0,841	0,110	0,763
	BASFI	-0,055	0,881	0,006	0,987
	ASQoL	-0,122	0,736	0,208	0,564

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, ---: Sonuç yoktur

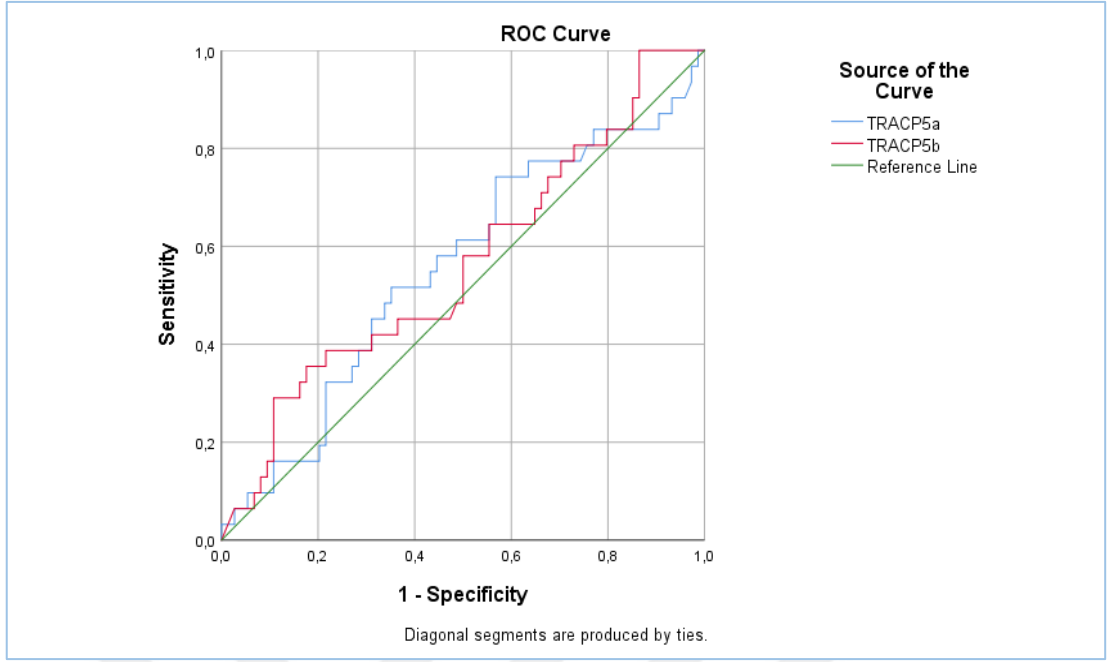
İlaç tedavilerine göre inaktif TNF grubunda 42 aktif konvansiyonel grupta 31 inaktif konvansiyonel grupta 32 hasta vardı. Ayrıca konvansiyonel tedavi grubunun 53'ü sadece NSAİİ kullanırken 10 hasta SSZ+NSAİİ kullanıyordu.

Tedavi grupları TNFi, NSAİİ, SSZ+NSAİİ olarak incelendiğinde ,TNFi grubu içerisinde TRACP5b ile TRACP5a puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki ($r=0,884$; $p<0,001$), TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0,376$; $p=0,014$), TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,409$; $p=0,007$), TRACP5a ile ASQoL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,331$; $p=0,032$). NSAİİ grubu içerisinde TRACP5b ile TRACP5a puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki ($r=0,901$; $p<0,001$), NSAİİ grubu içerisinde TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r= -0,289$; $p=0,038$). SSZ+NSAİİ grubu içerisinde TRACP5b ile TRACP5a puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki ($r=0,758$; $p=0,011$), TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki ($r=-0,661$; $p=0,038$), TRACP5a ile ESH puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=-0,73$; $p=0,017$). Diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (tablo 18).

Tablo 19. Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi olanları öngörmede ilgili değişkenlere ait kesme değerlerinin ROC analizi ile belirlenmesi

	Kesme Değeri	AUC (%95 CI)	p	Sensitive	Spesifsite	ppv	npv
TRACP5a (ng/ml)	$\geq 15,14$	0,556 (0,433 - 0,679)	0,369	29,03%	89,19%	53%	75,00%
TRACP5b (U/L)	$\geq 20,05$	0,563 (0,440 - 0,686)	0,307	74,19%	43,24%	35%	80,00%

AS'de hastalık aktivitesi olanları öngörmede TRACP5a ve TRACP5b parametrelerine ait AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (tablo 19).



Şekil 6. Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi olanları öngörmeye ilgili değişkenlere ait ROC eğri grafiği

5.TARTIŞMA

Akut faz reaktanları olan CRP ve ESH sıklıkla AS'de inflamatuvar aktiviteyi belirlemek için kullanılan belirteçlerdir. Ancak AS'de spesifite ve sensiviteyi düşüktür. Son 10 yılda AS ile ilgili klinik ve immünogenetik çalışmaların bu hastalığın patogenezi daha da aydınlatılması, araştırmacıları AS'ye spesifik biyomarker arayışı üzerine yoğunlaştırmıştır.

TRACP5a'nın başlıca makrofajlarda olmak üzere monosit kökenli hücrelerde gösterilmesi ve TRACP5b'nin osteoklastik aktivite ile ilişkisi nedeniyle bu çalışmada hastalarda kontrole kıyasla ve aktif hastalarda inaktif hasta grubuna göre bu iki enzim düzeyini yüksek bulmayı bekliyorduk. Beklediğimiz aksine kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeyleri daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca hastalar tedavi gruplarına ayrıldığında bu farklılık kontrol grubu lehine devam etti. İnaktif ve aktif hasta grubunda ise her iki enzim arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak aktif hastalık BASDAI baz alınarak değerlendirilmiştir. BASDAI bu çalışmada olduğu gibi klinikte de tedavi yanıtı hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır ancak tamamen hastanın değerlendirmeleri baz alınarak hesaplandığı için hastalık aktivitesini kısmen gösterir ve özgün değildir (121).

Tüm gruplar içerisinde (hasta-kontrol, aktif-inaktif, TNFi-konvansiyonel, NSAİİ+SSZ-NSAİİ-TNFi) TRACP5a ile TRACP5b düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki bulundu ($p < 0,001$). Hasta grubu içerisinde TRACP5a ile

CRP, TRACP5b ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki varken kontrol grubunda böyle bir ilişki yoktu. Grup ayrımı yapmaksızın TRACP5a ile CRP, TRACP5a ile mSASS, TRACP5b ile CRP ve TRACP5b ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardı. İnaktif grup içerisinde TRACP5a ile CRP, TRACP5b ile CRP, TRACP5a ile mSASS ve TRACP5b ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki varken, aktif grupta bu enzimlerin CRP ve mSASS ile anlamlı bir korelasyonu yoktu. İstatistiksel olarak fark olmamasına rağmen aktif grupta da CRP ve mSASS ile TRACP5a ve TRACP5b arasında negatif yönlü bir ilişki vardı (tablo 17). AS'de hastalık aktivitesini belirlemede ESH ve CRP'nin değeri oldukça sınırlıdır. Klinik aktivite ve radyolojik progresyon ile iyi korelasyon göstermez. Ayrıca hastalık aktivitesi açısından doktor ve hasta görüşleri arasında %30 oranında uyumsuzluk vardır (1). Bu çalışmadaki TRACP5a ve TRACP5b düzeyleri ile ESH ve CRP enzim düzeylerindeki zayıf korelasyon bundan kaynaklanabilir.

Literatürde TRACP5a ve 5b ile ilgili bir çok klinik ve prelinik çalışma bulunmaktadır. Ancak hem TRACP5a hem TRACP5b'nin AS hastalarında diğer klinik hastalık parametreleri (VAS, BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, BASMI, mSASS) ile beraber değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Romatolojik hastalıklar üzerinde yapılan önceki çalışmalar daha çok RA üzerine odaklanmıştır. Janckila ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada RA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla TRACP5a proteinini yüksek TRACP5b aktivitesini ise hafifçe yüksek bulmuşlar (122). Ancak bu çalışmada, hastalık aktivite durumları açısından ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Janckila'nın bu çalışmasında 50 RA hastasının TNFi, DMARD ve NSAİİ kullandığından söz edilmiş ancak bunların dağılımı verilmemiştir. Bu güncel AS çalışmasında ise ilaç tedavilerine göre inaktif TNFi grubunda 42 aktif konvansiyonel grupta 31 inaktif konvansiyonel grupta 32 hasta vardı. İlaç kullanımına bağlı olarak TRACP5a ve TRACP5b'de süpresyon olabileceği düşünülebilir. Janckila ve arkadaşları 2002'de de RA hastalarını sağlıklı ve osteoartritli kontrollerle karşılaştırmış, RA'da TRACP5b aktivitesi normal ancak TRACP proteini artmış, total TRACP proteini CRP ile zayıf korele bulunmuş (123). Bu çalışma incelendiğinde hastaların tedavi olarak NSAİİ, DMARD, glukokortikoid ve bifosfonat kullanan 32 hastaadan oluştuğu

görülmektedir. 20 yıl önce bu hastaların hiçbiri TNFi kullanmamaktadır. Hastalık aktiviteleri ile ilgili de herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca burada hastaların yaş ortalamaları 60'tı ve çoğunluğu kadın hastalardan oluşuyordu. Çinde sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada serum TRACP5b düzeyi 30-39 yaş arası premenopozal kadınlarda en düşük, 50-59 yaş arası kadınlarda ise daha yüksek bulunmuştur (124). Ayrıca 1980 sağlıklı japonda yapılan başka bir çalışmada 40 yaşın üstünde yaşla TRACP5b düzeyinin arttığı gösterilmiştir (125). Chao ve arkadaşlarının 29 RA hastası, yaşça eşleştirilmiş 50 erkek ve 50 kadın üzerinde yaptığı çalışmada RA hastalarının serumlarında TRACP5a proteini kontrole kıyasla yüksekken TRACP5a ve 5b aktiviteleri artmamıştır. Bu çalışmada dikkat çeken diğer bir nokta 20-70 yaş arasında sağlıklı kontrol grubunda kadınlarda yaşla serum TRACP5a ve TRACP5b'nin artmasıdır. Ayrıca sağlıklı erkeklerde TRACP5a kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (102). Chao ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hastaların tedavi, hastalık aktivite durumları ve klinik özellikleri belirtilmemiştir. Bu çalışmanın TRACP5a üzerindeki sonuçlarının Chao ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çelişkili olması çalışmadaki ileri yaş hastaların enzim düzeylerini etkilemesi olabilir. AS hastalarında yaptığımız çalışmada yaş ortalaması $39,13 \pm 10,21$ yıl idi. 55 yaş üzeri hastalar çalışmadan dışlanmıştı.

Janckila ve arkadaşları kardiyovasküler hastalıklarla TRACP5a ilişkisini incelemişler. TRACP5a'yı semptomatik hastalarda erkeklerde daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca çalışmada TRACP5a yaşla, logCRP, logIL6 ile korele bulunmuştur. TRACP5a miyokard enfarktüsünü öngörmede CRP'den daha spesifikti (117). Morisawa ve arkadaşları da TRACP5b'yi koroner arter hastalığında tutulan damar sayısı ile ilişkili olarak sağlıklı kontrollerden yüksek buldu (126). Koroner arter hastalığında görülen aterosklerozun kronik inflamasyonun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonlu endotelden eksprese edilen adezyon molekülleri, monositler de dahil olmak üzere lökositleri toplar, lipit yüklü makrofajların oluşumunu artırır (127). Koroner arter hastalığına damar duvarında görülen patolojik süreçlerin neden olduğu düşünüldüğünde lipit yüklü makrofajların damar duvarında birikmesi TRACP5a'nın bu hastalarda yüksek çıkması TRACP5a'nın makrofaj ve kronik inflamasyonu temsil ettiğiyle ilgili önceki bilgileri desteklemektedir. Ancak AS'nin spesifik olarak spinal omurgayı ve sakroiliak eklemleri etkileyen bir hastalık olduğu düşünülürse yüksek enzim düzeyleri elde edemememiz yerleşik hastalıkta inflamasyonun belli bölgelerde görülmesi nedeniyle de olabilir. AS

üzerinde yapılacak ileri çalışmalarda entez bölgelerinden veya sakroiliak eklem sinoviasından alınan biopsilerdeki çalışmalar bu durumu aydınlayabilir. Luukkonen ve arkadaşları, 24 RA ve 24 OA hastasının sinovial doku ve sıvılarında RA hastalarında OA hastalarına kıyasla daha düşük konsantrasyonda TRACP5b ve daha az aktif olan daha yüksek TRACP5a konsantrasyonu elde ettiler. Bu çalışmada RA hastalarında sinovial sıvıda osteopontinin fosforilasyonu ile TRACP5b düzeyinde azalma ve buna bağlı inflamasyonun kontrol edilemediği, OA'lı hastalarda ve sağlıklılarda osteopontinin defosforilasyonu ile TRACP5b'nin arttığı ve inflamasyonun baskılandığı gösterilmiştir. (128). Bu açıdan bakıldığında AS hastalarında düşük TRACP5b seviyeleri inflamasyonu tetikleyerek hastalık patogenezinde ve seyrinde rol oynuyor olabilir. Ayrıca bu çalışmada TRACP5a ve TRACP5b arasında önemli bir pozitif korelasyon bulundu. Bu güncel çalışmadaki sonuçlar da bu bulgularla örtüşmektedir. TRACP5b'nin 5a'dan proteolitik olarak işlendiği düşünülürse bu sonuçlar beklenen sonuçlardır.

Cheng ve arkadaşları RA'lı 56 hastada TRACP5a'nın hastalık aktivitesi için biomarker olarak değerini araştırdı. RhCTLA4-Ig (abatacept), infliksimab, metotreksat tedavi gruplarında daha yüksek kemik yıkımı destrüksiyonu ile daha yüksek serum TRACP5b seviyelerine doğru bir eğilim saptandı. Başlangıçta, serum TRACP5b düzeyi (RhCTLA4-Ig, infliksimab; MTX arasındaki farklar üç grup arasında anlamlı değildi. 12 hafta ve 24 haftada, serum TRACP5b seviyeleri, hem rhCTLA4-Ig hem de infliksimab tedavisi ile aşamalı olarak düşerken, MTX grubu hiçbir değişiklik göstermedi. Biyolojiklerle tedavi edilen iki grubu birleştirildiğinde, 24. haftada TRACP5b seviyeleri, yalnızca ACR70 (%70 remisyon) yanıtına ulaşan hastalarda başlangıç değerlerinden önemli ölçüde farklıydı (129). AS hastalarında yapılan bu kesitsel çalışmada hasta grubunda TRACP5b düzeyleri kontrole göre düşük bulundu. AS hastalarımızın 42'si TNFi ajan kullanmaktaydı. Ve bu hastaların tamamı inaktif grupta idi. TNF ve RANKL gibi sitokinler ve sitriline protein antijenlerine karşı antikorlar, doğrudan osteoklastlar üzerinde etkili olduğu düşünülürse sonuç enzim düzeylerindeki düşüklüğün sebebi biyolojik ajan kullanımı olabilir (130).

Toussierot ve arkadaşları AS hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı kesitsel çalışmada TRACP5b enzim aktivitesini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuştur (131). Ancak bu çalışmada hastaların ne tedavi aldıkları ve hastalık aktiviteleri

belirtilmemiştir. Tomizawa ve arkadaşları TRACP5b 'si daha yüksek olan RA hastalarının 2 yıllık dönemde distal önkolda KMY'de kayıp eğiliminde olduğunu göstermiştir (6). Tousirrot ve arkadaşlarının 2017'deki başka bir çalışmasında ise 8 RA ve 12 AS hastasında yapılan 2 yıllık prospektif çalışmada her iki hasta grubunda da serum TRACP5b seviyeleri femur boyun KMY ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdi. Ayrıca 12. aydan 24. aya TRACP5b düzeyleri anlamlı olarak artmıştı. 24 aylık takipten sonra RA'lı ve AS'li hastalarda TRACP5b aktivitesi önemli ölçüde yüksek bulundu (132). 2 yıllık takip sonrası elde edilen bu bulgular osteoporoz tanısı olan hastaların mevcut biyokimyasal süreçlerinin de devreye girmesi nedeniyle osteoklastogenezin baskılanması ve TRACP5b'de paradoksal artışa neden olmuş olabilir. 20-49 yaş arası 55 erkek AS hastasında serum TRACP5b ve apelin düzeylerine bakılmış, TRACP5b ve KMY arasında negatif güçlü korelasyon bulunmuştur. Ayrıca osteoporozu olan AS hastalarında TRACP5b düzeyleri (mIU/ml) osteoporozu olmayan hastalar arasında TRACP5b değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur (133). Bu çalışmaya ise osteoporoz tanısı veya tedavisi altında olan hastalar dahil edilmemiştir.

Taylan ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada TRACP düzeyleri 55 AS hastası 33 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış. Hasta-kontrol, TNFi tedavi alanlarla konvansiyonel tedavi alanlar, aktif ve inaktif hastalar olarak gruplar incelendiğinde TRACP5b düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmamış (134). Bu çalışmada ise hastalarda (n=105) TRACP5b enzim düzeyleri kontrole göre (n=36) anlamlı olarak düşük bulunurken aktif ve inaktif olarak ayrıldığında enzim düzeyleri arasında fark yoktu. Taylan ve arkadaşlarının hasta sayıları bu çalışmaya göre daha azdır.

Yapılan prelinik bir çalışmada ise RANKL ile indüklenen fare makrofajlarında RAW 264.7 hücrelerindeki TRACP5b seviyesi, osteoklastların sayısı ve hacmi ile önemli ölçüde korele bulundu. TRACP5b, RAW 264.7 hücrelerinde RANKL ile indüklenen osteoklast oluşumunun iyi bir belirteçidir (112). 105 AS hastası alınan bu çalışmada 42 hasta TNFi kullanmaktaydı. TNF- α , osteoblast farklılaşmasının bir inhibitörü ve osteoklastogenezin bir aktivatörü olarak bilinirken son zamanlarda osteoblastogenezini de aktive edebileceğini gösterilmiştir. TNF- α 'nın kemik homeostazındaki paradoksal davranışı AS gibi kemik formasyonu ve kemik yıkımı arasındaki dengenin bozulduğu inflamatuvar hastalıklarda osteoklast ve osteoblastlardan köken aldığı bilinen TRACP5b

enzim aktivitesini hangi yönde etkileyeceğini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (135). Bu çalışmaya TNFi kullanan hastalar dahil edildiği gibi sadece konvansiyonel tedavi alan hastalar da alınmıştır. Ayrıca tedavi almayan hiçbir hasta alınmamıştır. Hastaların tedavi süreleri (TNFi maruziyeti), hastalık süreleri (TNF- α maruziyeti) heterojenite göstermekteydi. Bu nedenle daha homojen gruplar üzerinde yapılacak çalışmalar AS de bu enzimlerin rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

TRACP'a özgü bir antikor kullanılarak hem hücre dizilerinin hem de insan meme tümörlerinin TRACP'ı eksprese ettiği, benign dokularda TRACP ekspresyonu olmadığı ve daha agresif tümörlerde çok daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (136).

16-25 yaş arası 25 anoreksiya nervoza hastası kadında yapılan çalışmada hastalara yüksek enerjili diyet verilmiş. BKİ'de anlamlı artış sonrası TRACP5a'da 12 hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış TRACP5b'de ise anlamlı bir azalma gözlenmiş. Çalışmanın başında TRACP5a ve TRACP5b arasında korelasyon mevcut olup sonunda bu korelasyon devam etmiştir (137). Bizim sonuçlarımızda da sağlıklı ve hasta grubunda TRACP5a ve 5b arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Boorsma ve arkadaşları kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astımı olan hastaların akciğerlerinde kontrollere kıyasla daha yüksek TRACP aktivitesi/ifadesi ve deneysel KOAH veya astımı olan farelerin akciğerlerinde daha fazla TRACP aktivitesi bulmuşlardır. Daha yüksek TRACP ekspresyonu/aktivitesi KOAH ve astım ile ilişkili olduğu ve TRACP'ın makrofaj göçünün düzenlenmesinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca 5 yıl önce sigarayı bırakmış hastalara kıyasla şu anda sigara içen bireyler önemli ölçüde daha yüksek TRACP ekspresyonu gösterdi. Ancak KOAH hastaları arasında yapılan benzer bir analizde sigarayı bırakmış ve sigarayı bırakmış olanlar arasında fark yoktu (103). Bu güncel çalışmada hastaların ve kontrol grubunun sigara içme durumları kaydedilmemiştir.

Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD) hastalarında tartarate asit fosfataz enzimini kodlayan ACP5 genindeki mutasyon nedeniyle TRACP enzim defekti vardır. Briggs ve arkadaşları SPENCD tanılı altı vakadan plazmada toplam TRACP proteini ve onun 5a izoformu seviyelerini ölçmüşler, toplam TRACP proteini seviyeleri ihmal edilebilir düzeydeydi ve TRACP5a proteini saptanamadı. Bu bireylerde dikkat çekici bir

otoimmünite spektrumu vardır (sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, hemolitik anemi, trombositopeni, hipotiroidizm, inflamatuvar miyozit, reynaud hastalığı ve vitiligo) (138, 139). Bizim çalışmamızda hasta grubunda TRACP5a ve 5b enzimleri kontrol grubuna oranla anlamlı düşüktü. AS'nin otoimmun kökenli bir hastalık olduğu düşünüldüğünde kontrol grubundan düşük enzim düzeyleri otoimmüniteyi tetikleyerek AS etyolojisinde rol oynuyor olabilir.

Şimdiye kadar TRACP5b enziminin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri, multiple myeloma, renal hücreli kanserlerde kemik metastazlarını saptamada ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (98, 140). Chao ve arkadaşları meme kanserli hastalarda TRACP5b enzimini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış, metastatik meme kanseri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken erken meme kanseri ise kontrol grubuna kıyasla farklı bulunmamıştır (141). Buna zıt olarak Honig ve arkadaşları meme ve over kanserli hastalarda kemik metastazı olmadan da TRACP seviyelerini yüksek buldu (142). Cheng ve arkadaşları metastatik meme kanserli hastalarda metastatik tümör infiltre edici makrofajlarda ve serumda TRACP5a ekspresyonunu daha yüksek bulmuşlardır (143). Başka bir çalışmada metastatik meme kanserli hastalarda malign dokularda, artan anjiyogenez ve kötü prognoz ile pozitif korelasyon gösteren bol miktarda makrofaj infiltrasyonu gösterildi (144). Çoğu kanser hücrelerinin aerobik glikolizle büyük miktarlarda laktat ürettiği ve katabolik süreçleri başlattığı bilinmektedir (Warburg etkisi) (145). Laktat, yerleşik makrofajların immünosupresyon ve yara iyileşmesinde rol oynayan M2 polarizasyonunu indükler (146, 147). Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız AS hastaları ile yapılmıştır. TRACP5a seviyelerinin kontrollere göre yüksek bulunmaması inflamasyonun daha çok kemik, entez bölgeleri, sakroilak eklemlerde görülmesi, ayrıca kemik metabolizmasında katabolik ve anabolik süreçlerin birarada olmasıyla açıklanabilir. Chung ve arkadaşları 38 kemik metastazı olan meme kanserli hastada serum TRACP5b aktivitesini tedavi sonrası değerlendirdi. Başlangıçta meme kanserli hastalarda TRACP5b aktivitesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası tedaviye yanıt veren hastalarda TRACP5b anlamlı olarak azaldı. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise değişmedi. Ayrıca TRACP5b diğer kemik markerlarıyla önemli ölçüde korele idi (148). Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmaydı. Hasta grubunda tüm

hastalar tedavi alıyordu. TRACP5b aktivitesinin kontrolden düşük çıkması tedavi alan hastalarda inflamasyonun ve osteoklastik aktivitenin baskılanması ile ilgili olabilir.

Eksantrik egzersizin kemik metabolizması üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada daha fazla eksantrik egzersiz yapan grupta TRACP5b aktivitesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Egzersizin osteoklast aktivitesini indükeleyebileceği sonucuna varıldı (149). Çalışmamızdaki sağlıklı kontroller aktif çalışan hastane personelleriydi. AS hastalarına kıyasla fiziksel olarak daha aktif olmanın enzim düzeyleri üzerine etkisi olmuş olabilir.

TRACP5b aktivitesi, 16 plasebo alan postmenopozal kadında gözlenen değişikliklerle karşılaştırıldığında, 15 postmenopozal kadında 6 aylık hormon replasman tedavisinden (HRT) sonra önemli ölçüde azaldı (150). Haleen ve arkadaşlarının 80 HRT tedavisi alan postmenopozal kadında yaptığı çalışmada, incelenen tüm kemik döngüsü belirteçleri, 6 aylık HRT'den sonra önemli ölçüde azaldı ve KMY önemli ölçüde arttı. Serum TRACP5a aktivitesindeki değişiklikler ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (101).

Hayman TRACP yokluğunda farelerde endokondral ossifikasyon anormallikleri olduğunu ve osteoklastlarının kemik rezorbsiyon performansının azaldığı ve bunun da yaşla birlikte kötüleşen osteopetrozise neden olduğunu gösterdiler. TRACP eksikliği olan makrofajlarda süperoksit, nitrik oksit ve proinflamatuvar sitokinler, TNF, IL-1 ve IL-12 artmış bulundu. TRACP yokluğunda farelerde ayrıca in vivo olarak ölümcül olmayan intraperitoneal inokülasyondan sonra S. aureus'un gecikmiş bir klirensini gösterildi (114). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS kontrol grubuna göre TRACP enzimlerinin daha düşük bulunması Hayman ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

Hayman ve arkadaşları dalak, akciğer, deri, kolon, mide ve ileumda enzimatik olarak aktif protein tespit etti. Aktif TRACP, CD34'ten türetilen olgunlaşmamış dendritik hücrelerde tanımlandı. Epitel ve dendritik hücrelerde bol miktarda ekspresyonu, antijen işleme ve bağışık yanıtta potansiyel bir rol olduğunu düşündürür (116).

Kaşektik kanser hastalarında yapılan bir çalışmada IL6 ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin anlamlı olarak arttığı ancak TRACP5a daki artışın anlamlı olmadığı gösterildi (151).

Sağlıklı japonlarda yapılan çalışmada erkeklerde TRACP5b'nin BKİ ile azaldığı TRACP5b ve Kemik alkale fosfat (BAP), kadınlarda yaklaşık 40 yaşından itibaren yaşa bağlı artışlar göstermiştir. Erkeklerde yaşa bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmedi (125). Nishiwasa ve arkadaşları ise buna zıt olarak TRACP5b aktivitesinin yirmili yaşların başlarındaki kadınlarda otuzlu yaşların başlarına göre daha yüksek olduğunu bildirdi (136).

Hem serum hem de osteoklast kültürlerinde TRACP5b ile birlikte TRACP5a'nın da kollajen degradasyonu ile korelasyonu bulundu (152). Çalışmamızda kemik metabolizması ile ilgili hastalığı olan veya osteoporoz tanısı olan hastaları dışladık.

Sarkoidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada aktif hastalığı olanlarda sarkoidoz granülomunun makrofajlarında TRACP5a ve sadece aktif vakalarda yükselmiştir (115).

Kylmeaoja ve arkadaşları yaptığı in vitro çalışmada periferik kanda RANKL ve M-CSF kullanılarak osteoklast diferansiyasyonunun bu büyüme faktörlerine TGF- β ve deksametazon ekleyerek TRACP5a ve TRACP5b boyanmalarını karşılaştırdı. TGF- β ve deksametazon eklenen grupta TRACP5a boyanması daha azdı (153). Periferik kanda TGF- β 'nin bu etkisi hem bu çalışmamızla hem de AS patofizyolojisinde bu büyüme faktörünün (9, 33, 154) kırık ve kemik proliferasyonunda rol oynaması ile tutarlıdır (155).

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları vardır; AS hastalarının sigara içme durumları değerlendirilmemiştir. AS'in sıklıkla erkeklerde görülür ve 40 yaş civarında tanı alır. İngiltere'de 2017 yılına ait veriler 16 yaş üstü 7348 sigara içicisinin yaş ortalamasının $41,5 \pm 16,33$ yıl olduğunu göstermiştir (156). Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması da benzer olarak $39,13 \pm 10,21$ yıl idi. Daha önce sigaranın makrofaj aktivasyonu ile TRACP ekspresyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (157, 158). Sigaranın kronik inflamasyona yol açtığı, farelerde akciğer dokusunun TRACP ile oda havasına maruz kalan farelere göre daha güçlü boyandığı, sigara dumanına maruziyetin osteoklastogenezisi indükleyerek TRACP ekspresyonunu arttırdığı ve sigara içen KOAH hastalarında TRACP'nin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (103, 157). Bu nedenle sigaranın AS hastalarında da TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeylerine etkisi olabilir.

Bu çalışmada osteoporoz tanısı olan ve tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. El Maghraoui ve arkadaşları, erken AS hastalarının yaklaşık üçte birinde osteopeni ve/veya osteoporoz bulmuşlardır (159). Hastalara KMY ölçmek için herhangi bir tetkik yapılmadı. KMY ile TRACP5b'nin negatif güçlü korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcut olup hastalarımızdaki osteopeni olasılığı da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir (101, 132).

Bu çalışmadaki diğer bir kısıtlılık da TNFi kullanan ve BASDAI'ye göre aktif olan hastaların altta yatan fibromyalji, eşlik eden diğer romatolojik hastalıklar da olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Ayrıca tedavi gruplarındaki heterojenite sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Hasta grubunda TRACP5a ve TRACP5b düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunmasının tedaviyle ilişkisinin araştırılması açısından homojen tedavi grupları üzerinde yapılan prospektif çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada AS hastalarında TRACP5a ve TRACP5b enzim düzeyleri sağlıklı insanlardan düşük bulunmuştur. Hasta grubu aktif ve inaktif olarak ayrıldığında TRACP5a ve TRACP5b düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hasta grubu subgrup analizi yapıldığında TRACP5a düzeyi aktif SSZ+NSAİİ grubunda kontrol grubuna göre, TRACP5b düzeyi ise inaktif NSAİİ ve inaktif SSZ+NSAİİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu farksızlığın subgrublardaki hasta sayılarının yetersizliğinden olabileceği düşünüldü. TNFi grubu içerisinde TRACP5a ile CRP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki bulunmuştur. NSAİİ grubu içerisinde TRACP5a ile mSASS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, SSZ+NSAİİ grubu içerisinde TRACP5a ile CRP ve TRACP5a ile ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki bulunmuştur.

Beklenenin aksine olan sonuçlarımıza rağmen hastalık parametreleriyle enzim düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptanması hasta grubundaki daha düşük enzim düzeyleriyle örtüşmektedir.

Elde edilen verilerle bu enzimlerin hastalık aktivitesinde kullanılmasının uygun olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak etyopatogenezinde spesifik mekanizmalara sahip olan AS hastalarında TRACP5a ve TRACP5b enzimlerinin kontrol grubundan düşük

olması ve daha önce yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda TRACP'nin osteoklastogenezdeki rolü düşünöldüğünde AS tanısında bu enzim düzeyleri gelecekte kullanılabilir ve yeni çalışmalara yön verebilir.

Ayrıca TRACP5a'nın TRACP5b ile güçlü korele olduğu gösterilmiştir. Bu da daha önce belirtildiğı gibi TRACP5b'nin 5a'dan enzimatik aktivite ile türediğini doğrulamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde AS hastalarında bu iki enzim düzeyini birlikte ve hastalık parametreleriyle değerlendiren başka çalışma yoktur. Hastalık aktivitesinin başka ölçütlerle değerlendirildiğı ve hasta grubunun daha homojen seçildiğı ya da tedavi subgruplarının çalışmamızdan daha fazla hasta içerdii ileri çalışmalarda TRACP izoenzimlerinin AS ile ilişkisi daha net anlaşılacaktır. Ayrıca bu enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre beklediğimizin aksine düşük bulunmasının TNFi ile tedavinin veya diğeri tedavilerin osteoklastogenezis üzerindeki etkisine bağı olduğunu düşünöyoruz. Bu nedenle prospektif olarak yapılacak ileri çalışmalar ile bu bulguların desteklenmesi gerektiğı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):789-95.
2. Magrey M, Ritchlin C. Measuring outcomes in ankylosing spondylitis: pearls and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):109-17.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
4. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):386-94.
5. Janckila AJ, Lederer ED, Price BA, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a as an inflammation marker in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2009;71(4):387-96.
6. Tomizawa T, Ito H, Murata K, Hashimoto M, Tanaka M, Murakami K, et al. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):174.
7. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):387-404.
8. Liu L, Yuan Y, Zhang S, Xu J, Zou J. Osteoimmunological insights into the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *J Cell Physiol*. 2021;236(9):6090-100.
9. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):359-67.
10. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1303.
11. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
12. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
13. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):942-3.

14. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-64.
15. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-613.
16. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
17. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137-43.
18. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):284-6.
19. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Anton-Pages F, Anez G, Medina F, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Spain: EPISER2016 Study. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(3):210-3.
20. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305-9.
21. Wenker K, ; Quint, JM. Ankylosing Spondylitis 2022.
22. Navid F, Holt V, Colbert RA. The enigmatic role of HLA-B*27 in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2021;43(2):235-43.
23. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep*. 2017;15(4):1943-51.
24. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973;288(14):704-6.
25. Na KS, Kim TH, Inman RD. Biomarkers in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(4):283-6.

26. Ho HH, Chen JY. Ankylosing spondylitis: Chinese perspective, clinical phenotypes, and associated extra-articular systemic features. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(8):344.
27. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10).
28. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3079-93.
29. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.
30. D'Amico S, Tempora P, Lucarini V, Melaiu O, Gaspari S, Algeri M, et al. ERAP1 and ERAP2 Enzymes: A Protective Shield for RAS against COVID-19? *Int J Mol Sci.* 2021;22(4).
31. Simone D. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;2018;57:vi4 vi9.
32. Paladini F, Fiorillo MT, Tedeschi V, Cauli A, Mathieu A, Sorrentino R. Ankylosing Spondylitis: A Trade Off of HLA-B27, ERAP, and Pathogen Interconnections? Focus on Sardinia. *Front Immunol.* 2019;10:35.
33. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(1):489.
34. Lee YH, Song GG. Circulating interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis and their correlation with disease activity : A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2021;80(7):663-9.
35. Groen SS, Sinkeviciute D, Bay-Jensen AC, Thudium CS, Karsdal MA, Thomsen SF, et al. Exploring IL-17 in spondyloarthritis for development of novel treatments and biomarkers. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102760.
36. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res.* 2018;7.
37. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):263-73.
38. Bashir MT, Iversen L, Burton C. Clinical features in primary care electronic records before diagnosis of ankylosing spondylitis: a nested case-control study. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):78.

39. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372:m4447.
40. Calin A. Ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2006;10:396-400.
41. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006;78:12-23.
42. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013;42(11):780-4.
43. Tu L, Lin C, Xie Y, Wang X, Wei Q, Zhang Y, et al. Active Inflammatory and Chronic Structural Damages of Sacroiliac Joint in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2021;12:700260.
44. Lassiter W, Allam AE. Inflammatory Back Pain. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
45. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):501-12.
46. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):569-78.
47. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
48. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-87.
49. Wolf J, Fasching P. Ankylosing spondylitis. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(9-10):211-4.
50. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pavlica P. Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies. *Eur J Radiol*. 1998;27 Suppl 1:S3-6.
51. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 1998;316(4):234-8.

52. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):554-60.
53. Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4233.
54. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20951733.
55. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021;16(3):462-9.
56. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):999-1002.
57. Oltulu R, Turk HB, Oltulu P, Turk N, Satirtav G, Gunduz MK. Assessment of Ocular Surface in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Eye Contact Lens.* 2020;46(1):31-4.
58. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(5):342-5.
59. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-54.
60. Meier K, Schloegl A, Poddubnyy D, Ghoreschi K. Skin manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20975915.
61. Wang S, Tsou HK, Chiou JY, Wang YH, Zhang Z, Wei JC. Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Ankylosing Spondylitis: A 13-Year Population-Based Cohort Study. *Front Immunol.* 2020;11:578732.
62. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1029-35.
63. Guggino G, Mauro D, Rizzo A, Alessandro R, Raimondo S, Bergot AS, et al. Inflammasome Activation in Ankylosing Spondylitis Is Associated With Gut Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1189-99.

64. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1123-32.
65. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):434.
66. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharraa F, Abdalla AK. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int*. 2009;29(9):1031-40.
67. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006;333(7568):581-5.
68. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
69. Uckun A, Sezer I. Ankylosing Spondylitis and Balance. *Eurasian J Med*. 2017;49(3):207-10.
70. Buchanan BK, Varacallo M. Sacroiliitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
71. Gunduz OH. Ankilozan Spondilitte Tanı ve Klinik Takip. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2014;3:16-27.
72. Beyazova M, Kutsal, Y. G. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Aral T, editor2013.
73. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
74. Rajalingham S, Das S. Antagonizing IL-6 in ankylosing spondylitis: a short review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(4):262-5.
75. Brown MA, Li Z, Cao KL. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):448-63.
76. Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):507-19.
77. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zuhlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics*. 2005;25(3):559-69; discussion 69-70.

78. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7.
79. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):346-52.
80. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 114(5):35-42.
81. Jung JY, Han SH, Hong YS, Park SH, Ju JH, Kang KY. Inflammation on spinal magnetic resonance imaging is associated with poor bone quality in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(5):829-35.
82. Maksymowych WP. MRI in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):313-7.
83. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewe R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):388-400.
84. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1007-19.
85. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(4):573-604.
86. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1535-40.
87. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):138-43.
88. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
89. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):416-30.

90. Xi Y, Jiang T, Chaurasiya B, Zhou Y, Yu J, Wen J, et al. Advances in nanomedicine for the treatment of ankylosing spondylitis. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:8521-42.
91. Pecourneau V, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysse-Witrand A. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(2):383-9 e1.
92. Busquets-Perez N, Marzo-Ortega H, Emery P. Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(1):71-86.
93. Demirel U. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar ve Gastrointestinal Sistem güncel gastroenteroloji 2018;22/4.
94. Chang JK, Yu CT, Lee MY, Yeo K, Chang IC, Tsou HK, et al. Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(3):341-7.
95. Özer A, Gezer, H. H., Duruöz, M. T. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Güncel Yaklaşım. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2021;Özel sayı.
96. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(1).
97. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(1):55-64.
98. Chao TY, Wu YY, Janckila AJ. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP 5b) as a serum maker for cancer with bone metastasis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-22):1553-64.
99. Hayman AR. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity*. 2008;41(3):218-23.
100. Janckila AJ, Yam LT. Biology and clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatases: new perspectives on an old enzyme. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(6):465-83.
101. Halleen JM, Ylipahkala H, Alatalo SL, Janckila AJ, Heikkinen JE, Suominen H, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2002;71(1):20-5.

102. Chao TY, Lee SH, Chen MM, Neustadt DH, Chaudhry UA, Yam LT, et al. Development of immunoassays for serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a. *Clin Chim Acta*. 2005;359(1-2):132-40.
103. Boorsma CE, van der Veen TA, Putri KSS, de Almeida A, Draijer C, Mauad T, et al. A Potent Tartrate Resistant Acid Phosphatase Inhibitor to Study the Function of TRAP in Alveolar Macrophages. *Sci Rep*. 2017;7(1):12570.
104. Nakayama T, Mizoguchi T, Uehara S, Yamashita T, Kawahara I, Kobayashi Y, et al. Polarized osteoclasts put marks of tartrate-resistant acid phosphatase on dentin slices--a simple method for identifying polarized osteoclasts. *Bone*. 2011;49(6):1331-9.
105. Janckila AJ, Parthasarathy RN, Parthasarathy LK, Seelan RS, Hsueh YC, Rissanen J, et al. Properties and expression of human tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a by monocyte-derived cells. *J Leukoc Biol*. 2005;77(2):209-18.
106. Zenger S, He W, Ek-Rylander B, Vassiliou D, Wedin R, Bauer H, et al. Differential expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoforms 5a and 5b by tumor and stromal cells in human metastatic bone disease. *Clin Exp Metastasis*. 2011;28(1):65-73.
107. An J, Briggs TA, Dumax-Vorzet A, Alarcon-Riquelme ME, Belot A, Beresford M, et al. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Deficiency in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):131-42.
108. Janckila AJ, Slone SP, Lear SC, Martin A, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase as an immunohistochemical marker for inflammatory macrophages. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(4):556-66.
109. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Screening osteoporotic femoral neck without measuring bone mineral density with the use of tartrate resistant acid phosphatase-5b and serum-creatinine-to-cystatin C ratio in Japanese postmenopausal women. *J Orthop Sci*. 2020;25(4):671-6.
110. Bianco P, Ballanti P, Bonucci E. Tartrate-resistant acid phosphatase activity in rat osteoblasts and osteocytes. *Calcif Tissue Int*. 1988;43(3):167-71.
111. Stepan JJ, Lau KH, Mohan S, Kraenzlin M, Baylink DJ. Purification and N-terminal sequence of two tartrate-resistant acid phosphatases type-5 from the hairy cell leukemia spleen. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1027-34.

112. Lv Y, Wang G, Xu W, Tao P, Lv X, Wang Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear kappaB ligand. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):143-6.
113. Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, Al Hadari A, Eastell R, Blumsohn A. Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone*. 2004;34(1):187-94.
114. Blumer MJ, Hausott B, Schwarzer C, Hayman AR, Stempel J, Fritsch H. Role of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in long bone development. *Mech Dev*. 2012;129(5-8):162-76.
115. Wu YY, Janckila AJ, Slone SP, Perng WC, Chao TY. Tartrate-resistant acid phosphatase 5a in sarcoidosis: further evidence for a novel macrophage biomarker in chronic inflammation. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(6):364-70.
116. Hayman AR, Macary P, Lehner PJ, Cox TM. Tartrate-resistant acid phosphatase (Acp 5): identification in diverse human tissues and dendritic cells. *J Histochem Cytochem*. 2001;49(6):675-84.
117. Janckila AJ, Lin HF, Wu YY, Ku CH, Yang SP, Lin WS, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a (TRACP5a) as a potential risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):963-9.
118. Huang YJ, Huang TW, Chao TY, Sun YS, Chen SJ, Chu DM, et al. Elevated serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a levels in metabolic syndrome. *Oncotarget*. 2017;8(44):78144-52.
119. Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Int J Urol*. 2008;15(5):419-22.
120. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):127-9.
121. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(4):339-45.
122. Janckila AJ, Neustadt DH, Yam LT. Significance of serum TRACP in rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(8):1287-95.

123. Janckila AJ, Neustadt DH, Nakasato YR, Halleen JM, Hentunen T, Yam LT. Serum tartrate-resistant acid phosphatase isoforms in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2002;320(1-2):49-58.
124. Qin YJ, Zhang ZL, Zhang H, Hu WW, Liu YJ, Hu YQ, et al. Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(12):1493-8.
125. Kikuchi W, Ichihara K, Mori K, Shimizu Y. Biological sources of variations of tartrate-resistant acid phosphatase 5b in a healthy Japanese population. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(4):358-67.
126. Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, Kusama Y, Shimizu W. Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(10):1058-68.
127. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007;58(5):513-22.
128. Luukkonen J, Pascual LM, Patlaka C, Lang P, Turunen S, Halleen J, et al. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182904.
129. Cheng T, Wang M, Chen Z, Eisenberg RA, Zhang Y, Zou Y, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a potential biomarker for rheumatoid arthritis: a pilot study in Han Chinese. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(16):2894-9.
130. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:453-9.
131. Toussirot E, Dumoulin G, Saas P, Nguyen NU, Le Huede G, Wendling D. Increased tartrate-resistant acid phosphatase serum levels in ankylosing spondylitis and relationship with the inflammatory process. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):430-1.
132. Toussirot E, Mourot L, Dehecq B, Michel F, Wendling D, Grandclement E, et al. Paradoxical elevation of serum TRACP5b levels despite increase in lumbar spine bone mineral density during anti-TNFalpha therapy in patients with inflammatory

- rheumatic disease: a 2-year prospective assessment of bone mass, bone metabolism, and the trabecular bone score. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):189-93.
133. Salem IA, Al-Najar, A. F., Joda, A. T. . Evaluation of Apelin, and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b in Ankylosing Spondylitis Male Patients With and Without Osteoporosis. *Iraqi Journal of Science*. 2019;60(3), 426–431.
 134. Taylan A, Sari I, Akinci B, Bilge S, Kozaci D, Akar S, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:191.
 135. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF-alpha on Bone Homeostasis. *Front Immunol*. 2014;5:48.
 136. Adams LM, Warburton MJ, Hayman AR. Human breast cancer cell lines and tissues express tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). *Cell Biol Int*. 2007;31(2):191-5.
 137. Patlaka C, Tubic B, Lang P, Paulie S, Swolin-Eide D, Magnusson P, et al. Intensive weight gain therapy in patients with anorexia nervosa results in improved serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5a and 5b isoform protein levels. *Eat Weight Disord*. 2020;25(5):1387-97.
 138. Briggs TA, Rice GI, Daly S, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet*. 2011;43(2):127-31.
 139. Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet*. 2011;43(2):132-7.
 140. How J, Brown JR, Saylor S, Rimm DL. Macrophage expression of tartrate-resistant acid phosphatase as a prognostic indicator in colon cancer. *Histochem Cell Biol*. 2014;142(2):195-204.
 141. Chao TY, Ho CL, Lee SH, Chen MM, Janckila A, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci*. 2004;11(4):511-6.

142. Honig A, Rieger L, Kapp M, Krockenberger M, Eck M, Dietl J, et al. Increased tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) expression in malignant breast, ovarian and melanoma tissue: an investigational study. *BMC Cancer*. 2006;6:199.
143. Chen YG, Janckila A, Chao TY, Yeh RH, Gao HW, Lee SH, et al. Association of Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-Expressed Macrophages and Metastatic Breast Cancer Progression. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2165.
144. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, Greenall M, Clarke J, Harris AL. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res*. 1996;56(20):4625-9.
145. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
146. Carmona-Fontaine C, Deforet M, Akkari L, Thompson CB, Joyce JA, Xavier JB. Metabolic origins of spatial organization in the tumor microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(11):2934-9.
147. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014;513(7519):559-63.
148. Chung YC, Ku CH, Chao TY, Yu JC, Chen MM, Lee SH. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):424-8.
149. Tsuchiya Y, Sakuraba K, Ochi E. High force eccentric exercise enhances serum tartrate-resistant acid phosphatase-5b and osteocalcin. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014;14(1):50-7.
150. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(7):1337-45.
151. Wu YY, Chao TY, Liu HY, Huang TC, Chen JH, Dai MS, et al. The correlation between a chronic inflammatory marker Tartrate-resistant acid phosphatase 5a with cancer cachexia. *J BUON*. 2015;20(1):325-31.

152. Mira-Pascual L, Patlaka C, Desai S, Paulie S, Nareoja T, Lang P, et al. A Novel Sandwich ELISA for Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5a and 5b Protein Reveals that Both Isoforms are Secreted by Differentiating Osteoclasts and Correlate to the Type I Collagen Degradation Marker CTX-I In Vivo and In Vitro. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(2):194-207.
153. Kylmaoja E, Nakamura M, Turunen S, Patlaka C, Andersson G, Lehenkari P, et al. Peripheral blood monocytes show increased osteoclast differentiation potential compared to bone marrow monocytes. *Heliyon.* 2018;4(9):e00780.
154. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22.
155. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):713-20.
156. Garnett C, Tombor I, Beard E, Jackson SE, West R, Brown J. Changes in smoker characteristics in England between 2008 and 2017. *Addiction.* 2020;115(4):748-56.
157. Igari K, Kelly MJ, Yamanouchi D. Cigarette Smoke Extract Activates Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-Positive Macrophage. *J Vasc Res.* 2019;56(3):139-51.
158. Correa MG, Campos ML, Benatti BB, Marques MR, Casati MZ, Nociti FH, Jr., et al. The impact of cigarette smoke inhalation on the outcome of enamel matrix derivative treatment in rats: histometric analysis. *J Periodontol.* 2010;81(12):1820-8.
159. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2205-9.