

T1380

T.C.
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

+

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
IGF-I VE IGFBP-3 DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

(Romatoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

T1380 /1-1

Dr. Erdal Gilgil

Tez Danışmanı: Y.Doç. Dr. Cahit Kaçar

Antalya, 2002

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

Bu tezden kaynakça gösterilerek alıntı yapılabilir.

Prof. Dr. Aker Akyokuş'a
romatoloji eğitimi almamdaki büyük desteğinden dolayı,
Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e
her zaman ve her yerde, unutulmayacak olan desteklerinden dolayı,
Y. Doç. Dr. Cahit Kaçar'a
tez danışmanlığımı kabul etmesinin yanı sıra candan dostluğundan
dolayı,
ve Prof. Dr. Bülent Bütün'e
uzmanlık eğitimin boyunca çalışmalarında destek olduğundan
dolayı
en içten teşekkürlerimle.

et cetera...

PRIMUM NON NOCERE

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ALP	Alkalen fosfataz
AS	Ankilozan spondilit
CAMP	Siklik adenzin monofosfat
CRP	C-reaktif protein
ÇSM	Çene-sternum mesafesi
DM	Diyabet mellitus
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
GH	Büyüme hormonu
HAD	Global hasta değerlendirmesi
hCG	İnsan koryonik gonadotropini
HED	Global hekim değerlendirmesi
IGFBP-3	İnsülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
IGF-I	İnsülin-benzeri büyüme faktörü-I
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
LH	Lüteinizan hormon
LS	Lomber Schober
NSAİİ	Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaç
ODM	Oksiput-duvar mesafesi
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
TS	Toraka Schober
VAS	Vizüel analog skala
VKE	Vücut kütle endeksi

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 IGF Sistemi.....	3
2.2 IGF-I ve Kıkırdak.....	5
2.3 IGF-I ve Kemik.....	6
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	7
4. SONUÇLAR.....	11
5. TARTIŞMA.....	14
6. ÖZET.....	17
7. KAYNAKLAR.....	18

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), esas olarak omurgayı ve sakroiliak eklemleri ve daha az sıklıkla da periferik eklemleri tutan enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Enflamatuvar bel ve sırt ağrısı, sindesmofit oluşumu ve buna bağlı olarak ilerleyici ve asendan omurga ankilozu hastalığın tipik özellikleri arasındadır. Romatoid artritte olduğu gibi AS'te de hastalık aktivitesini tanımlamaya ve buna yönelik tedavi stratejileri geliştirmeye yönelik çabalar sürmektedir, bu yönde bazı gelişmeler de sağlanmıştır (1). Ancak yine de AS için evrensel kabul gören hastalık aktivite ölçümleri geliştirilememiştir. Bunu hastalığın sinsi ve yavaş olarak ilerleyen doğal gidişiyle ilintilendirmek mümkündür, çünkü AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ölçümünde kullanılan oksiput-duvar mesafesi, çene-sternum mesafesi veya göğüs ekspansiyonu gibi metrolojik ölçümler, tanı koymakta yararlı olmalarına karşın hastaların kısa vadeli izlemlerinde sensitif olmadıklarından yetersiz kalmaktadırlar.

Birçok enflamatuvar romatizmal hastalıkta olduğu gibi AS'li hastalarda da kemik döngüsünün hızı, bunun kemik yoğunluğuna etkisi ve enflamasyonla ilişkisi araştırmacılar açısından ilgi çekici alanlardan birisini oluşturmaktadır. AS'li hastalarda sindesmofit oluşumlarından dolayı lomber vertebradan kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi teknik açıdan zor olabilmektedir ve farklı yorumlara yol açabilmektedir. Buna karşın birçok çalışmada AS'li hastalarda osteoporozun varlığı gösterilebilmiştir (2,3). MacDonald ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmada seronegatif spondilartropatili hastalarda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, Toussirot ve ark. (5) ise AS'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada idrarda kemik yıkım ürünlerinin kontrollerle karşılaştırıldığında artmadığını, ancak hastalığın aktif olduğu hastalarda bu yıkım ürünlerinin hastalık aktivasyonu ile paralellik gösterdiğini bulmuşlardır.

Osteoporozlu hastalarda insülin-benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeylerinin azaldığının gösterilmesi (6) ve AS'li hastalarda da osteoporozun mevcudiyetinin gösterilmiş olması (2,3) AS'li hastalarda da IGF-I düzeylerinin ve bu hastalardaki KMY ile ilişkisinin araştırılmasına yönelik çalışmalara da hız vermiştir. Nitekim, AS'li hastalardaki osteoporozun patogeneğinde de düşük IGF-I düzeylerinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (7). Bir başka çalışmada AS'li hastaların osteoporozuyla IGF-I arasında bir ilişki gösterilememiş, ancak IGF-I için önemli bir kofaktör olan insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş ve IGF-I/IGFBP-3 aksındaki bu bozuklukta enflamasyonun önemli bir yer tutabileceği iddia edilmiştir (8).

Bu çalışmadaki amaç, AS'li hastalardaki IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin kemik metabolizmasında yer alan bazı hormon, protein ve enzimlerle ve hastalık aktivite ölçümleriyle -dolayısıyla enflamasyonla- ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. IGF Sistemi

Ön hipofizden salgılanan büyüme hormonunun (GH), kıkırdaktaki DNA sentezini doğrudan değil ama bir aracı yoluyla uyardığı otuz yıl önce anlaşıldığında bu aracıya *somatomedin* adı verilmişti (9). Aslında böyle bir maddenin varlığı 1957 yılında da biliniyordu, ancak tam olarak tanımlanamadığından dolayı *sülfasyon faktörü* olarak adlandırılmıştı (10). Daha sonraki yıllarda somatomedinlerin farklı alttipleri saptanmış ve GH ile ilişkili olan alttip *somatomedin C* olarak adlandırılmıştı. 1978 yılına gelindiğinde somatomedinlerin yapısı biraz daha netlik kazanmıştı, bunların yağ ve kas hücrelerine glikoz alımını uyardıkları ve dolayısıyla “insülin-benzeri” oldukları ortaya çıkmıştı. Yalnızca fizyolojik açıdan değil tersiyer yapıları ve aminoasit sekansları açısından da insüline benzerlik gösteren bu maddeler *insülin-benzeri büyüme faktörü* (IGF) olarak adlandırıldılar. Böylece IGF-I ve IGF-II tanımlandı ve somatomedin C'nin yeni adı IGF-I oldu. IGF'ler kemik de dahil olmak üzere bir çok dokuda sentezlenir. Önceleri IGF-I'in, GH'nun uyarısıyla yalnızca karaciğerde sentezlendiği ve endokrin özellik gösterdiği düşünülmekteydi (somatomedin hipotezi). Günümüzde ise IGF-I'in bu özelliğinin yanı sıra dokularda lokal olarak da sentezlendiği ve otokrin/parakrin özellikler de gösterdiği bilinmektedir (11). IGF-I, IGF-II'den 4-7 kat daha potenttir (12).

IGF-I en çok araştırılan büyüme faktörlerinden birisidir ve oldukça kompleks işlevlerinin olduğu düşünülmektedir (Tablo 2.1). IGF-I kemikte kollajen ve matriks sentezini uyarır ve kollajen yıkımını da azaltır. Bundan dolayı IGF-I'in kemik oluşumunda ve kemik kütlelerinin korunmasında temel bir rol oynadığı düşünülmektedir (13). Kemik hücrelerindeki CAMP'yi uyaran parathormon

(PTH) gibi ajanlar IGF-I sentezinin de uyarıcılarıdır. Glukokortikoidler ise kemikteki IGF-I sentezini baskılar, steroid osteoporozunun mekanizmasında bu etkinin de önemli olabileceği düşünülmektedir (14).

Tablo 2.1. IGF-I reseptör aktivasyonu ile oluşan hücresel yanıtlar

Osteoblastlarda osteopontin, alkalen fosfataz, osteokalsin, prokollajen(I) gibi proteinlerin **gen ekspresyonunun düzenlenmesi**

Miyogenezin uyarılması

Bazı kimyasal ve çevresel uyarılara yanıt olarak **apoptozun inhibisyonu**

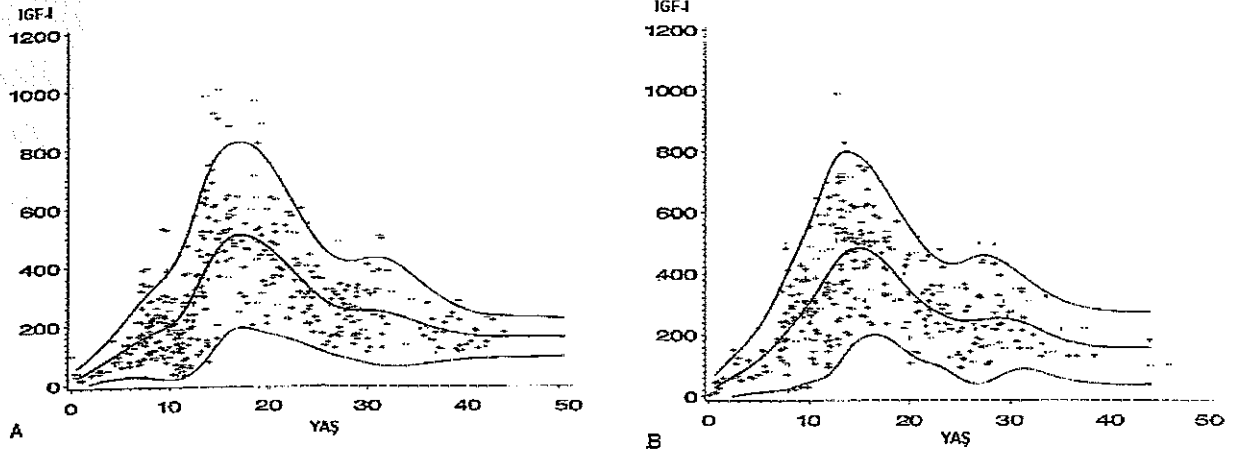
Hücre siklusu genlerinin aktivasyonu

İmmün yanıtın modülasyonu (sitokin üretiminin düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi)

Adrenal steroidlerin oluşumu (ACTH ile etkileşerek adrenokortikal hücrelerden kortizol salınımının uyarılması, steroidojenik enzim genlerinin endüklenmesi)

Cinsiyet steroidlerinin oluşumu (granulosa hücrelerinde progesteron üretiminin uyarılması, Leydig hücrelerinin LH/hCG'ye steroidojenik yanıtının artması)

Kemik hücrelerinde *IGF bağlayıcı proteinler* (IGFBP) de salgılanır, bunların şimdiye kadar altı tanesi tanımlanmıştır. İnsülinin tersine IGF'ler dolaşımda yüksek afiniteli IGFBP'lere bağlanırlar. IGFBP'lerin, IGF'nin yarı ömrünü uzattığı, IGF'nin hedef hücrelere taşınmasında rol oynadığı sanılmaktadır, ancak etki ve görevleri tam olarak bilinmemektedir. Bazı durumlarda IGFBP'ler, IGF-I reseptörlerinin IGF tarafından uyarılmasını inhibe ederler, bazı durumlarda ise aktive ederler. IGFBP'lerin hücre fonksiyonu üzerine IGF'den bağımsız etkilerinin de olduğu düşünülmektedir (11). Erişkin serumundaki majör IGFBP, IGFBP-3'tür ve bunun düzeyleri IGF-I düzeyleri ile paralellik gösterir (15). IGFBP-3 total IGF'nin yaklaşık %75'ini taşır. IGF-I ve birçok IGFBP'nin gen ekspresyonu GH uyarımı ile düzenlenir (10).



Şekil 2.1. Erkeklerde (A) ve kadınlarda (B) IGF-I'nin normal serum düzeyleri (mug/L). Çizgiler 3., 50. ve 97. persentillere karşılık gelmektedir (kaynak no.10).

Dolaşımdaki IGF-I'nin çoğu karaciğerde GH etkisiyle üretilir. IGF-I feed-back etkiyle GH salınımını inhibe edebilir. Uzun süreli açlık ve anoreksi durumlarında IGF-I düzeyleri düşer, bu da GH düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Obezlerde ise GH düzeyleri düşüktür. Östrojenler GH salınımını uyarırlar (14). IGF-I hem fetal hem de postnatal büyüme için önemlidir, hatta postnatal büyümede GH'den daha önemlidir (15). Erkeklerde IGF-I düzeyleri kadınlardakinden daha düşüktür, buna karşılık IGFBP-3 düzeyleri daha yüksektir. IGF-I düzeyleri yaş ile de ters orantılıdır (Şekil 2.1) (10,16). Sigara içenlerde IGF-I düzeyleri artarken, IGFBP-3 düzeyleri de azalmaktadır (16).

2.2. IGF-I ve Kıkırdak

Kıkırdak matriksinin sentezinde hem insülin hem IGF-I hem de IGF-II anabolik etki gösterirler, ancak bunların içinde en potenti IGF-I'dir. IGF-I in vitro olarak kollajen ve proteoglikan sentezini ve hücre proliferasyonunu uyarır. IGF-I, kıkırdakta kondrositlerce üretilir ve burada otokrin/parakrin etki gösterir (17). Kondrositlerdeki IGF-I geninin ekspresyonunun osteoartritin morfolojik şiddetiyle orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (18). İnsanlarda sinovyal sıvıda proteoglikan sentezinin majör uyarınının IGF-I olduğu gösterilmiştir (19). Sıçanlarda oluşturulan deneysel artrit modellerinde ise

enflamasyonun kırıkdağın IGF-I'e yanıtızsız kalmasına neden olduğu gösterilmiştir (20). İnsanlarda ise osteoartritli eklem dokusunda kondrositlerce IGF-I üretimini artırıldığı, buna karşılık kondrositlerin IGF-I'e yanıtının yetersiz kaldığı bildirilmiştir ve bunun IGFBP düzeylerinde bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

2.3. IGF-I ve Kemik

IGF-I kemikte tip I kollajen transkripsiyonunu artırır, kollajen yıkımını azaltır ve matriks sentezini uyarır (13,22). IGF'ler kollajenaz ekspresyonunu otokrin olarak aşağı düzenlerler (down-regulation) (23). Böylelikle IGF'ler hem kemik yapımını artırarak hem de yıkımı azaltarak kemik kütesinin korunmasında rol üstlenirler. Bazı çalışmalarda IGF-I düzeyleri ile KMY arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiş olmasına karşın (24,25,26,27), bazı çalışmalarda böyle bir etki gösterilememiştir (28). Center ve ark. (29) KMY ile IGF-I arasında doğrudan bir ilişki olmadığını, ilişki varsa da bunun dolaylı yoldan olduğunu yani IGF-I düzeylerindeki azalmanın *cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin* (SHBG) düzeylerindeki bir artışla ilişkili olduğunu dolayısıyla KMY ile asıl ilişkili olanın SHBG düzeyleri olduğunu öne sürmüşlerdir. Bazı çalışmalarda ise IGF-I düzeyleri ile kadın osteoporozu arasında bir ilişki olduğu, ancak böyle bir ilişkinin erkek osteoporozunda olmadığı belirtilerek IGF-I düzeylerinin osteoporoz ile ilişkilendirilmesinde cinsiyetin rolüne dikkat edilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadırlar (30,31). Buna karşılık Ljunghall ve ark. ise erkek osteoporozunun patogeneğinde IGF-I'in rol oynadığını iddia etmişlerdir (6). Yaşlı erkeklerdeki idiopatik osteoporozun düşük kemik döngüsüyle ilişkili olduğu dolayısıyla da kemik oluşumunda muhtemel bir defekt olduğu düşünülmektedir (32). Bu nedenle erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde antirezorptif ajanların yerine IGF-I gibi anabolik ajanların tedavide potansiyel bir yeri vardır. Kaldı ki, sistemik olarak uygulanan rhIGF-I/IGFBP-3 kompleksinin overleri çıkarılmış farelerin epifiz ve metafizlerinde anabolik etki gösterdiği bildirilmiştir (33).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri cinsiyete göre farklılıklar gösterdiğinden dolayı (10,16) çalışma sonuçlarının analizinde ortaya çıkabilecek hataları minimuma indirmek için çalışmaya yalnızca erkek hastalar alındı. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde 2000-2002 yılları arasında izlenmiş olan ve Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olan 24 erkek hasta çalışmaya alındı (34). Hastaların yaşı 25 ila 73 arasında değişmekteydi. Hiperparatiroidi, hipotiroidi, hipertiroidi, diyabet mellitus (DM) ve Paget hastalığı gibi kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir tanı almış olan hastalarla, yüksek dozda (≥ 30 mg/gün prednizolon dozu) veya uzun süreli (≥ 2 ay) steroid alan hastalar veya çalışmaya alınmadan önceki 3 aylık sürede herhangi bir biçimde olursa olsun steroid kullanmış olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca, kemik metabolizması üzerine etkili olan antiepileptikler, kalsiyum, bisfosfonatlar, D vitamini, kalsitonin gibi ilaçları alan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Yukarıda belirtilen biçimde steroid kullanmış olan 2 hasta ile DM tanısı alan bir hasta çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalar çıkarıldıktan sonra çalışmaya 21 hasta alındı. Bu hastaların yaşları 25 ila 63 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması $40,3 \pm 9,5$ idi. Beş hastada hastalık juvenil başlangıçlıydı, hastalığın başlama yaşı 9 ila 40 arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınma esnasındaki hastalık süresi ise 4 ila 43 yıl arasında değişmekteydi (ortalama = $17,9 \pm 10,7$ yıl).

Çalışma esnasında 2 hasta hem sulfasalazin hem de steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 3 hasta yalnızca sulfasalazin, 11 hasta ise yalnızca NSAİİ kullanmaktaydı. Beş hasta ise hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Hastaların 8'inde AS bel ağrısıyla, 8'inde alternan gluteal bölge ağrısıyla, 5'inde ise periferik eklem tutulumu veya entezopatik ağrılarla başlamıştı. Çalışma esnasında 4 hastada hem aksiyel hem de periferik eklemlerde, 5

hastada aksiyel eklemlerde, 7 hastada periferik eklemlerde aktif tutulum mevcuttu. Beş hasta ise remisyondaydı. Hastaların 19'unda HLA-B27 tetkiki yapıldı ve bunların 16'sında HLA-B27 pozitif olarak saptandı. Dört hastanın ailesinde AS öyküsü mevcuttu, bir hastanın ise kardeşinde psöriasis öyküsü mevcuttu. Üç hasta dışında (2 hastada akciğerde raller, bir hastada hepatomegali) hastaların tümünde lokomotor sistem dışında kalan sistemik fizik muayene doğaldı. Hastaların vücut kütle endeksi (VKE) "ağırlık (kg)/boy² (m²)" formülüne göre hesaplandı. Buna göre hastalarda VKE 19, 7 ila 32,3 arasında değişmekteydi (ortalama = 25,2 ± 3,0 kg/m²).

Tüm hastaların sabah tutukluğu süreleri (dakika) kaydedildi, genel ağrı düzeylerini 10 cm.lik bir vizüel analog skala (VAS) üzerinde belirtmeleri istendi. Global hasta değerlendirmesi (HAD) ve global hekim değerlendirmesi (HED) ise 1 ile 5 arasında değişen ordinal bir ölçekle değerlendirildi (Tablo 3.1). Sırasıyla şu metrolojik ölçümler yapıldı: lomber Schober (LS) ve torakal Schober (TS) testleri, oksiput-duvar mesafesi (ODM), çene-sternum mesafesi (ÇSM), ve dördüncü interkostal aralık seviyesinden ölçülen göğüs ekspansiyonu. Her hastanın AP pelvis grafisi çekildi ve sakroiliak eklemler 0 ile 4 arasında değişen bir ordinal skorlamayla değerlendirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Global hasta değerlendirmesi (HAD) ve global hekim değerlendirmesi (HED)

1. Çok kötü
2. Kötü
3. Orta
4. İyi
5. Çok iyi

Tablo 3.2. Sakroiliak eklemlerin radyografik olarak değerlendirilmesi (kaynak no. 34)

0. Normal
1. Şüpheli değişiklik
2. Eklem aralığı değişmez, minimum skleroz veya erozyon
3. Erozyon ve sklerozla birlikte eklemdede daralma, genişleme veya kısmi ankiloz
4. Tam ankiloz

Hastaların lateral lumbosakral grafileri çekilerek lomber 2, 3 ve 4. omurlardaki kareleşme daha önceki bir çalışmada önerildiği şekliyle değerlendirildi (35). Ancak, *konkavite skoru* olarak adlandırılan bu skor tarafımızdan kısmen

modifiye edildi; şöyle ki: omurların orta kısmına dek sindesmofit oluşumu mevcudiyetinde konkavite skoru ölçülmeden doğrudan "0 mm" olarak kabul edildi. Hastaların Wintrobe yöntemi ile eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de rutin yöntemlerle kantitatif olarak ölçüldü. Tüm bu ölçümler (sabah tutukluğu süresi, ağrı-VAS, HAD, HED, metrolojik ölçümler, radyografik skorlamalar, ESH ve CRP) AS hastalık aktivite ölçümleri olarak değerlendirilmeye alındı.

Kontrol grubu

Kontrol grubu Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde sağlık mensubu olarak çalışmakta olan 9 sağlıklı erkek bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşı 27 ila 55 arasında değişmekteydi ve bunların yaş ortalaması $36,4 \pm 6,1$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubunun yaş ortalamasından farklı değildi (Mann Whitney U testi, $p > 0,05$). Hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık mevcudiyeti veya ilaç alımı çalışmadan çıkarma için yeterli kriter olarak kabul edildi.

Yöntem

Hem hastalarda hem de kontrol grubunda bir gecelik açlık sonrasında sabah saat 09.00'da venöz kan örneği alındı. Alınan bu kan örneği santrifüje edilerek elde edilen serum derin dondurucuda saklandı ve şu laboratuvar testleri uygulandı: IGF-I, IGFBP-3, GH, insülin, PTH, osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP) ve kalsiyum. Hormonların ölçümünde Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda kullanılan ticari RIA kitleri kullanıldı.

IGF-I ve IGFBP-3 ticari bir kitle ölçüldü. IGF-I ölçümünde DSL-2800 ACTIVE™ IGF-I Coated-Tube IRMA kiti, IGFBP-3 ölçümünde ise DSL-6600 ACTIVE™ IGFBP-3 Coated-Tube IRMA kiti kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında ve AS'li hastaların altgrup analizinde nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Ankilozan spondilitli hastalardaki kemik döngüsü ile ilgili hormonların ve peptidlerin hastalık aktivite ölçümleriyle ilişkisi değişkenlerin ordinal veya nominal olması halinde Spearman korelasyon analiziyle, değişkenlerin sayısal olması halinde ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi; ayrıca regresyon analizi de uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. SONUÇLAR

AS'li hastaların yaşları ile kontrol grubu arasında farklılık yoktu, aynı şekilde her iki grup arasında VKE açısından da fark yoktu (Mann Whitney U testi, $p>0.05$). AS'li hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Ankilozan spondilitli hastaların klinik özellikleri

	Ortalama \pm standart sapma	Dağılım (uç değerler)
N	21	
Yaş (yıl)	40.3 \pm 9.5	(25-63)
Hastalık süresi (yıl)	17.9 \pm 10.7	(4-43)
ESH (mm/sa)	29.1 \pm 33.8	(1-120)
CRP (mg/dl)	2.5 \pm 4.8	(0.01-17.9)
HLA-B27	16/19	

AS'li hastalarda ölçülen serum IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ile kontrol grubu hastalarının ölçümleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Mann Whitney U testi, $p>0.05$). Kemik döngüsü ile ilgili diğer parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanamadı (Tablo 4.2).

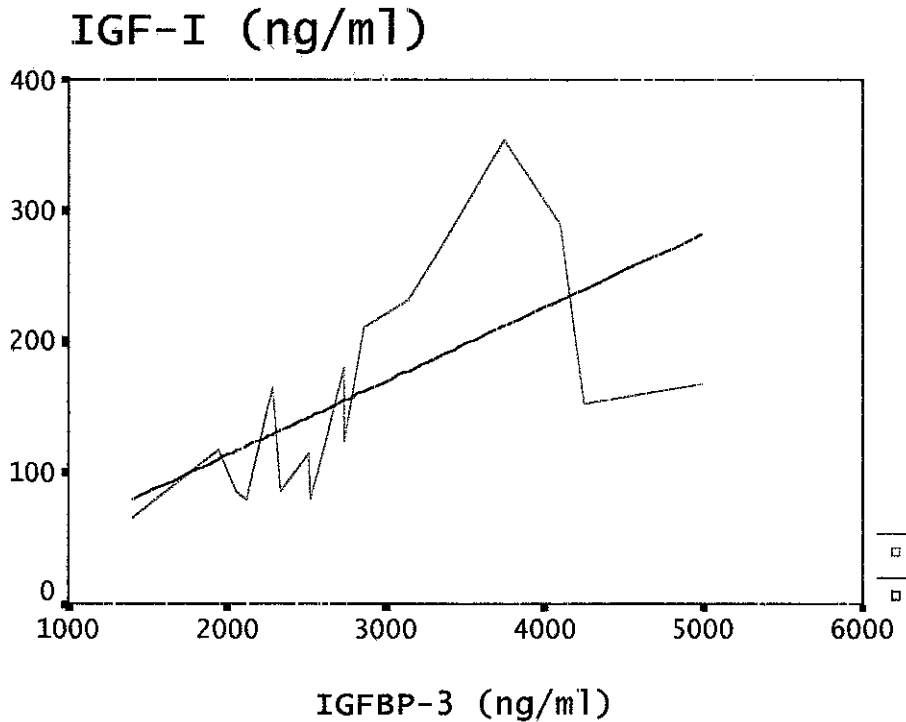
AS'li hastalar sabah tutukluğu süresine göre (sabah tutukluğu ≥ 30 dk olanlar - sabah tutukluğu < 30 dk olanlar) ve eklem tutulumuna göre (aksiyel tutulumu olanlar - appendiküler tutulumu olanlar) 2'şer gruba ayrılıp altgrup analizi yapıldığında IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri açısından yine anlamlı farklılık saptanamadı (Mann Whitney U testi, $p>0.05$).

Tablo 4.2. Ankilozan spondilitli hastalar ile kontrol grubunda ölçülen değişkenlerin karşılaştırılması

	Ankilozan spondilit	Kontrol	P*
N	21	9	AD
IGF-I (ng/ml)	157.8 (79.3)	130.6 (54.9)	AD
IGFBP-3 (ng/ml)	2793.5 (898.3)	2567.4 (326.6)	AD
GH (ng/ml)	0.7 (1.5)	0.5 (1.0)	AD
PTH (pg/ml)	47.3 (18.5)	45.8 (18.8)	AD
Osteokalsin (ng/ml)	3.8 (2.8)	7.2 (6.6)	AD
İnsülin (uIU/ml)	8.2 (2.7)	7.6 (3.9)	AD
VKE (kg/m²)	25,2 (3,0)	23.9 (2.3)	AD

Değerler ortalama (\pm standart sapma) olarak verilmiştir.

(* Mann Whitney U testi, AD = Anlamlı değil)

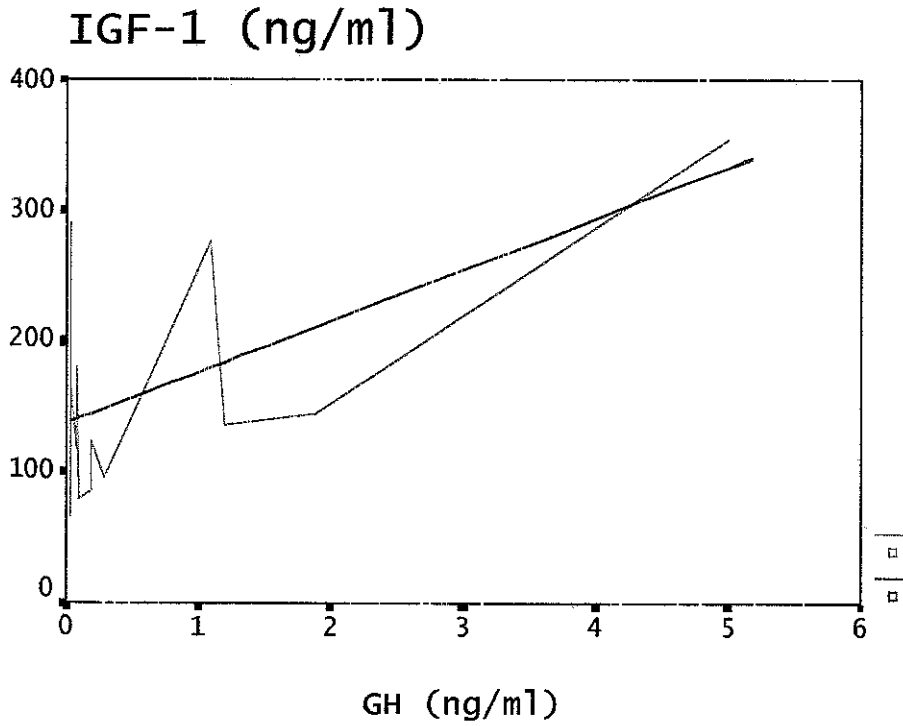


Şekil 4.1. IGF-I ile IGFBP-3 arasındaki bağıntıyı gösteren regresyon doğrusu ($r = 0.64$, $p = 0.003$).

IGF-I ve IGFBP-3 ile hastalık aktivite ölçümleri arasındaki ilişkiler

Hastalık aktivite ölçümleri (sabah tutukluğu süresi, ağrı-VAS, HAD, HED, ODM, ÇSM, LS, TS, göğüs ekspansiyonu, sakroiliak eklem skoru, konkavite skoru, ESH, CRP) ile serum IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Serum IGFBP-3 düzeyleri ile hastalık aktivite ölçümleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Ancak, IGF-I ile IGFBP-3 arasında iyi derecede anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0.64$, $p = 0.003$) (Şekil 4.1). IGF-I ile GH arasında da iyi derecede anlamlı bir korelasyon vardı ($r = 0.57$, $p = 0.008$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. IGF-I ile GH arasındaki bağıntıyı gösteren regresyon doğrusu ($r = 0.57$, $p = 0.008$).

5. TARTIŞMA

AS'li hastalarda osteoporoz konusu bazı tartışmaları da beraberinde getirmektedir. AS'li hastalarda osteoporoz geliştiği birçok çalışmayla gösterilmiştir (2,36,37). Buna karşılık AS'li hastalardaki kemik kaybının kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeye ulaşmadığı da bildirilmiştir (38). AS'li hastalarda vertebral kırıklara sık rastlanırken appendiküler kırıklara sık rastlanmamaktadır, bunun osteoporozla ilişkili olup olmadığı çok açık değildir (39). Oysa ki romatoid artritli hastalarda durum böyle değildir, bu hastalarda enflamasyon ile osteoporoz arasındaki ilişki oldukça açıktır bundan dolayı bu hastalarda appendiküler kırık riski de artmıştır. Pimentel dos Santos ve ark. (40) ise AS'li hastalarda lomber omurgadaki kemik kaybının ESH ve CRP gibi hastalık aktivite ölçümleriyle dolayısıyla enflamasyon ile osteoporoz arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

AS'li hastalarda meydana gelen osteoporozun patogeneğinde IGF sisteminin de rol oynadığı ve bunun hastalık aktivasyonu ile paralellik gösterdiği iddiaları da tartışmaların odak noktalarından birisini oluşturmaktadır (8). IGF sisteminin AS ve osteoporoz ilişkisindeki rolüyle ilgili iddiaların kaynağı idiopatik osteoporozun patogeneğinde düşük IGF-I düzeylerine vurgu yapan çalışmalara kadar inmektedir. Ljunghall ve ark. (6) erkeklerdeki idiopatik osteoporozun IGF-I ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir, ancak bu çalışmada IGF-I düzeyleri omurga ve önkoldan ölçülen KMY ile ilişkili bulunurken femurdan ölçülen KMY ile ilişkili bulunmamıştır. Toussirot ve ark. (8) da AS'li hastalarda lomber omurgada KMY'nun azaldığını bulmuşlar, ancak IGF-I düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptayamazken IGFBP-3 düzeylerinin AS'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır ve AS'li hastalarda enflamasyonun IGF-I/IGFBP-3 aksındaki bozuklukta rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızda ne IGF-I ne de IGFBP-3 düzeyleri kontrollerdekinden farklı değildi. Hastalık aktivasyonuna göre altgrup analizi yapıldığında da anlamlı bir

farklılık saptanamadı. Bunun nedenleri kullanılan kitin farklı olmasına, testi uygulayan laborantın test hakkında yeterli bilgi sahibi olmamasına veya hasta sayımızın yeterli olmamasına bağlı olabilir. Ancak diğer çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (7,8). Çalışmamızın eksiklerinden birisinin de hastalarımızda kemik yoğunluğunun ölçülmemesi olarak gösterilebilir, ancak bu çalışmanın hedefinin IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin enflamasyon ile ilişkisini ortaya koymak olduğuna göre kemik yoğunluğu ölçümü yapılmış olsaydı bile belki osteoporoz ile IGF sistemi arasında bir ilişki ortaya konabilecek ama yine de enflamasyon ile IGF sistemi arasında bir ilişki kurulamayacaktı. Sigara içenlerde IGF-I düzeylerinin arttığı, IGFBP-3 düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (16). Kontrol grubumuzdaki hiçbir bireyde sigara kullanma alışkanlığı yoktu ancak bu açıdan sorgulama yapmadığımızdan dolayı AS grubundaki sigara içme oranını bilemiyoruz, dolayısıyla her iki grup arasında böyle bir fark olsa bile bunun ne kadarının sigara içimi ile ilişkili olduğunu tahmin etmek oldukça zordur. AS'li hastalarda hastalık aktivitesiyle IGF sistemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için daha geniş hasta serileriyle çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bizim hastalarımızda IGF-I ile IGFBP-3 ve IGF-I ile GH arasında anlamlı ve iyi derecede bir korelasyon olduğunu saptadık. Bu daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur (10,15).

Lange ve ark. (41) AS'li hastalarda $1,25(OH)_2D_3$ ve PTH'un hastalık aktivitesiyle negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. El Maghraoui ve ark. (42) da kemik döngüsü belirteçlerinden osteokalsin ve üriner deoksipiridinolinin ESH ve CRP gibi hastalık aktivite ölçümleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık Toussirot ve ark. (5) AS'li hastalarda üriner deoksipiridinolin düzeyinin farklı olmadığını öne sürmüşlerdir. Franck ve Keck (43) ise AS'li hastalarda serum osteokalsin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda ise serum osteokalsin düzeyleri açısından AS'li hastalar ile kontroller arasında farklılıklar saptanamamıştır (8,40). Serum PTH düzeyleri açısından AS'li

hastalar ile kontroller arasında farklılık saptanmamıştır (8,37,40). Diğer hormonlar ve proteinler (GH, PTH, insülin, ALP, osteokalsin) açısından da biz de AS'li hastalarımızla kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar saptayamadık.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda rastlanan osteoporozun enflamasyonla ilişkisi açıklıkla ortaya konamamıştır. IGF-I ve IGFBP-3 sisteminin oldukça karmaşık özellikleri bulunmaktadır, araştırmalar ilerledikçe bu karmaşık durum daha da artmaktadır. IGF sisteminin idiopatik osteoporozdaki rolünün ortaya konulmasına ve hatta deneysel çalışmalarda rhIGF-I/IGFBP-3 uygulamasından olumlu sonuçlar alınmasına karşın AS'li hastalarda IGF-I'in enflamasyonla ve osteoporozla ilişkisi netlik kazanmamıştır. Bunun için ileriye dönük daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Ankilozan spondilitli (AS) hastalarda osteoporozun daha sık gözleendiği ve bunun hastalık aktivitesiyle paralellik gösterdiği iddia edilmiştir. Erkeklerdeki idiopatik osteoporozun patogenezinde düşük insülin-benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeylerinin rol oynadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, AS'li hastalardaki IGF-I ve insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini-3 (IGFBP-3) düzeylerinin hastalık aktivite ölçümleriyle -dolayısıyla enflamasyonla- ilişkisini ortaya koymaktır.

Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olan 21 erkek hasta ve 9 sağlıklı erkek kontrol çalışmaya alındı. Sabah tutukluğu süresi, vizüel analog skala ile ağrı değerlendirilmesi, hastanın global değerlendirilmesi, hekimin global değerlendirilmesi, lomber ve torakal Schober, oksiput-duvar mesafesi, çene-sternum mesafesi, göğüs ekspansiyonu, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, radyografik sakroiliak eklem skorlaması ve konkavite skorlaması hastalık aktivite ölçümleri olarak değerlendirmeye alındı. Hastalardan bir gecelik açlık sonrasında venöz kan örneği alınarak serumda IGF-I, IGFBP-3, osteokalsin, parathormon, büyüme hormonu (GH), insülin, alkalen fosfataz, kalsiyum düzeylerine bakıldı.

IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Altgrup analiziyle de anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalık aktivite ölçümleriyle IGF-I ve IGFBP-3 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. IGF-I ile IGFBP-3 arasında ve IGF-I ile GH arasında ise iyi derecede anlamlı korelasyon saptandı.

Bu çalışmayla, AS'li hastalarda IGF sistemi ile enflamasyon arasında açık bir ilişki orataya konulamamıştır, bunun için daha geniş hasta serilerinden oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Calin A. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22:740-4.
2. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989;ii:1483-5.
3. Ralston SH, Urquhart GDK, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1990;300:563-5.
4. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol* 1997;36:50-3.
5. Toussirot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 1999;38:21-7.
6. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe, et al. Low plasma levels in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992;232:59-64.
7. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000;5:507-11.
8. Toussirot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Regnard J, Wendling D. Insulin-

- like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1172-6.
9. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon Jr WD, et al. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 1972;235:107.
 10. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed., Philadelphia: W. B. Saunders, 1998:1427-507.
 11. LeRoith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev* 2001;22:53-74.
 12. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factor I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 1989;124:301-9.
 13. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993:33-7.
 14. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor I in skeletal cells. *Endocrinology* 1990;126:1569-75.
 15. Molitch ME. Anterior pituitary. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000:1208-25.
 16. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol* 1999;17:813-7.
 17. Poole AR. Cartilage in health and disease. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins,

- 1997:255-308.
18. Mankin HJ, Brandt KD. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Ruddy S, Harris Jr. ED, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001:1391-407.
 19. Schalkwijk J, Joosten LAB, van den Berg WB, van Wyk JJ, van de Putte LB. Insulin-like growth factor stimulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by human synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1989;32:66-71.
 20. Schalkwijk J, Joosten LAB, van den Berg WB, van de Putte LB. Chondrocyte nonresponsiveness to insulin-like growth factor 1 in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:894-900.
 21. Doré S, Pelletier JP, DiBattista JA, Tardif G, et al. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. Possible role of IGF-1 binding proteins. *Arthritis Rheum* 1994;37:253-63.
 22. Canalis E. Insulin-like growth factors and osteoporosis. *Bone* 1997;21:215-6.
 23. Delany AM, Rydziel S, Canalis E. Autocrine down-regulation of collagenase-3 in rat bone cell cultures by insulin-like growth factors. *Endocrinology* 1996;137:4665-70.
 24. Calo L, Castrignano R, Davis PA, Carraro G, et al. Role of insulin-like growth factor-I in primary osteoporosis: a correlative study. *J Endocrinol Invest* 2000;23:223-7.
 25. Çeliker R, Arslan S. Comparison of serum insulin-like growth factor-1 and growth hormone levels in osteoporotic and non-osteoporotic postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2000;19:205-8.
 26. Wüster C, Blum WF, Schlemilch S, Ranke MB, Ziegler R. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J Intern Med* 1993;234:249-55.
 27. Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, Chihara K. Serum levels of

- insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:1272-9.
28. Zofkova I, Bahbouh R, Bendlova B. Systemic insulin-like growth factor-I, insulin and vitamin D status in relation to age-associated bone loss in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:267-72.
 29. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3626-35.
 30. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1343-9.
 31. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, Hannan MT, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4257-62.
 32. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging anabolic treatments for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:215-33.
 33. Bagi CM, Brommage R, Deleon L, et al. Benefit of systemically administered rhIGF-I and rhIGF-I/IGFBP-3 on cancellous bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994;9:1301-12.
 34. van der Linden, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
 35. Ralston SH, Urquhart GDK, Brzeski M, Sturrock RD. A new method for the radiological assessment of vertebral squaring in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:330-3.
 36. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis.

- Rheumatology 2001;40:882-8.
37. Lee YSL, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997;103:233-41.
 38. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, et al. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27:1028-31.
 39. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis. A population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
 40. Pimentel dos Santos F, Constantin A, Laroche M, Destombes F, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28:547-9.
 41. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001;12:1031-5.
 42. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2205-9.
 43. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:343-6.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ