

Ankilozan spondilitte serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of serum level of the vascular endothelial growth factor and osteocalcin in patients with ankylosing spondylitis

© Dilek Solmaz¹, © Hale Bülbül², © Sadettin Uslu², © Didem Kozacı³, © Neslihan Karaca³, © Gerçek Can¹, © Servet Akar¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada ankilozan spondilit (AS) hastalarında yeni kemik oluşumu açısından önemli olabilecek moleküllerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve osteokalsin düzeylerini değerlendirmeyi ve ilişkili olabilecek klinik demografik faktörlerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılan 97 hasta ve 48 sağlıklı kontrol çalışmaya ardışık olarak dahil edilmiştir. ELISA yöntemiyle serum VEGF, osteokalsin, interlökin (IL) 6 ve 8 ölçümleri yapılmıştır. Ek olarak hastalık aktivite ve fonksiyonel değerlendirilmeleri yapılan hastaların spinal radyografik skorlamaları da elde edilmiştir. VEGF ve osteokalsin ile ilişkili olabilecek faktörler Spearman korelasyon analizi ile öngördürecektir faktörler ise çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: AS ve kontroller yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur. Serum VEGF düzeyleri AS grubunda sağlıklılardan anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir (1589±756 pg/mL'ye karşılık 999±608 pg/mL, p<0,001). VEGF ile yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs CRP) (r=0,284; p=0,005), IL-6 (r=0,349; p<0,001), IL-8 (r=0,435; p<0,001), eritrosit sedimentasyon hızı (r=0,270; p=0,008) ve ASDAS-CRP (r=0,235; p=0,022) arasında ilişki bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde VEGF düzeylerini ön görmeye IL-6 ve IL-8 bağımsız olarak etki eden faktörlerdir. Osteokalsin ise AS grubunda kontrollerden farklı bulunmazken kalça tutulumu ve sakroiliak ankilozu olan AS hastalarında olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Serum VEGF AS'de enflamasyon ve hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Osteokalsin ise yapısal hasarın olduğu özellikle kalça tutulumu ve sakroiliyak ankilozu olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, vasküler endotelial büyüme faktörü, osteokalsin

Abstract

Objective: To evaluate the serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and osteocalcin levels in patients with ankylosing spondylitis (AS). We also assessed the relationship among VEGF/osteocalcin levels and disease related parameters including radiographic outcomes.

Methods: In total 97 consecutive AS patients [76 males (78%); with a mean age of 39.3±10.0 years] according to the modified New York criteria and 48 healthy controls [36 males (75%); with a mean age of 39.0±5.9 years] were included. Serum VEGF, osteocalcin, interleukin (IL)-8, IL-6 levels were measured by commercially available ELISA kits. Disease related characteristics of patients were assessed by using BASDAI, BASFI, BASMI. Radiographs of the pelvis, cervical and lumbar spine were scored by using the modified New York and modified Stokes ankylosing spondylitis spinal score (mSASSS).

Results: Age and sex distribution were not different between AS patients and control subjects. Serum VEGF level was found to be significantly higher in our AS patients compared with controls. In our study group serum VEGF levels were correlated with hs-CRP (r=0.284; p=0.005), ESR (r=0.270; p=0.008), IL-6 level (r=0.349; p<0.001), IL-8 (r=0.435; p<0.001) and ASDAS-CRP (r=0.235; p=0.022). Our study showed that although serum osteocalcin level was not statistically different in AS patients and controls it was significantly higher in patients with sacroiliac joint ankylosis and hip involvement.

Conclusion: The results of the present study showed that VEGF may be a good indicator of disease activity in AS and osteocalcin may have a role in new bone formation.

Keywords: Ankylosing spondylitis, vascular endothelial growth factor, osteocalcin

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Dilek Solmaz, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 794 74 89 E-posta: d.solmaz2012@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9035-689X

Geliş Tarihi / Received: 22.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2020

Atıf / Cite this article as: Solmaz D, Bülbül H, Saadettin U, Kozacı D, Karaca N, Can G, Akar S. Ankilozan spondilitte serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):12-16

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Ankilozan spondilit (AS) başta sakroiliyak eklem ve omurga tutulumu olmak üzere sistemik kronik enflamatuvar bir süreçtir. AS'de temel patoloji sakroiliyak ve apofizer eklemler ile entezis bölgelerinde yeni kırık ve kemik oluşumudur (entezofit ve sindezmozofit).^[1] Bu süreçte enflamasyon ve bununla ilişkili pek çok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın Wingless-type like (Wnt) yolağının önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Wnt/ β -catenin yolağı osteoblast farklılaşmasına ve matürasyonuna ve sonuçta kemik formasyonuna yol açmaktadır.^[2] Başlıca perikondrium ve periostta eksprese edilen sekrete edilen Wnt reseptör antagonistleri, Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin ise yeni kemik formasyonunun negatif düzenleyicileridir.^[2-4] Bu yolağın AS hastalarında da operatör olduğu yolunda giderek artan bulgular vardır. Nitekim bir AS çalışmasında fonksiyonel ELISA ile ölçülen Dkk-1 düzeylerinin sindezmozofitli AS hastalarında, sindezmozofiti olmayanlar ile kıyaslandığında, daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[5] Dkk-1 ve sklerostin gibi Wnt yolağı inhibitörlerinin AS hastalarındaki yeni kemik oluşumu sürecinde yeri olduğu düşünülmektedir.^[6,7]

Yine benzer şekilde bir sinyal proteini olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anjiyogenezdeki kritik rolünün yanı sıra encondral ossifikasyonda da yer aldığı düşünülmektedir.^[8] VEGF düzeylerinin AS'de yüksek olarak bulunduğu ve radyografik progresyon ile ilişkisi bildirilmiştir.^[9,10]

Benzer şekilde osteokalsin mineral depolanmasında ve kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ve hızlı kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda serum osteokalsin düzeyi yükselmektedir.^[11]

Tüm bu gelişmelere rağmen AS'deki yeni kemik oluşumu tam olarak anlaşılammıştır. Etkili olabileceği düşünülen faktörlerin hastalık ve özellikle demografik faktörler (yaş, cinsiyet ve sigara gibi) ile ilişkisinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu amaçla, bu çalışmada AS hastalarında yeni kemik oluşumu açısından önemli olabilecek moleküllerden VEGF ve osteokalsin düzeylerini değerlendirmeyi ve ilişkili olabilecek klinik demografik faktörlerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

AS hastaları: Çalışmaya bir üniversite hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran modifiye New York kriterlerine^[12] göre AS olarak sınıflandırılan hastalar ardışık olacak şekilde dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubu: Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu olacak şekilde 48 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmaya etik kurul onamı alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik kurul onam numarası: 147/2013). Hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Dışlama kriterleri arasında VEGF ve osteokalsin düzeylerini etkileyebilecek daha önce gösterilmiş olan kronik süreçlerde yer almıştır.^[13-17] Tüm dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir:

1. Kontrolsüz hipertansiyonu
2. Ciddi karaciğer veya böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi <60 mL/dk) olan
3. Ciddi obezitesi [Vücut Kitle indeksi (VKİ) >35 kg/m²] olan
4. Bilinen malignitesi olan
5. Anti-TNF ilaç kullanan AS hastaları yer aldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek yaş, cinsiyet, enflamatuvar bel ağrısı süresi, sigara durumu ve VKİ ile ilgili bilgiler elde edildi. Sağlıklı kontrollerin de benzer demografik özellikleri kaydedildi.

Klinik, enflamatuvar ve radyografik parametreler

Yüz yüze yapılan görüşmeyi takiben tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri ve AS'li hastalarda spinal mobilite ölçümleri yapıldı.

Muayene sonrası tüm hastalardan Bath AS hastalık aktivite indeksi (Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASDAI),^[18,19] Bath AS fonksiyonel indeksi (Bath ankylosing spondylitis functional index; BASFI),^[20] geçen hafta için hastanın global hastalık değerlendirmesi (PGA), AS yaşam kalite ölçeği (Ankylosing spondylitis quality of life; ASQOL)^[21] formlarını doldurmaları istendi. AS hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score; ASDAS)-CRP^[22] kayıtlardan hesaplandı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu kaydedildi.

Yine tıbbi kayıtlarında varsa direk grafileri modifiye Stoke AS Spine Score (mSASSS)^[23] sistemine göre skorlandı. Yine grafiler sakroiliyak eklem ankilozu veya spinal sindezmozofit olup olmadığına göre de skorlandı.

Laboratuvar analizleri

Tüm katılımcılardan ön koldan venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serum yüksek duyarlılık C reaktif proteini (hsCRP), VEGF, interlökin (IL) 6, IL 8 ve osteokalsin düzeyleri

ticari olarak bulunabilecek enzim-bağılı immünosorbent analizi (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri takip edilerek çalışıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım değerlendirildikten sonra t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılırken kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo analiz yöntemleri (ki-kare) kullanıldı. Korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Kemik metabolizmasını değerlendiren moleküller ile bağımsız ilişkisi olabilecek faktörlerden çoklu regresyon analizine dahil edilecek değişkenler tekli analiz sonrasında $p=0,10$ 'un üzerinde olması şeklinde belirlenmiştir. Modeldeki değişkenlerin kolinearite değerlendirmesi "Variance inflation factor-VIF" ve "tolerance" analizleri ile yapılmıştır.

$P<0,05$ değeri istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışma popülasyonunun genel özellikleri

Çalışmaya 97 AS hastası ve 48 sağlıklı kontrol alındı. İki grubun yaş, cinsiyet ve eğitim süresi dağılımları benzer olarak bulundu. AS'lerde herhangi bir dönemde sigara içme sıklığı kontrollerden daha yüksekti (Tablo 1).

Hastalık ilişkili aktivite, fonksiyon ve radyolojik parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. AS hastalarının %67,4'ünde HLA B27 pozitif olarak saptandı (29/47). Kalça tutulumuna bakıldığında ise %21'de (19/88) tutulum tespit edildi. Sindesmotit varlığı (lomber veya servikal) hastaların %68,1'inde (49/72) mevcutken evre 4 sakroileit %38'inde (35/92) vardı.

Laboratuvar sonuçları

Beklenildiği üzere hs-CRP ve ESH düzeyleri AS hastalarında kontrollere göre daha yüksekti. VEGF ve IL-6 AS'de kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksekken osteokalsin gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 2).

Serum VEGF düzeyi kalça tutulum, sakroiliak eklem ankilozu veya sindesmotit olan ile olmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur. Osteokalsin için de sindesmotit olan ve olmayan gruplarda farklılık saptanmazken kalça tutulumu ($11,9\pm 13,4$ pg/mL'ye karşılık $4,8\pm 4,3$ pg/mL; $p<0,001$) ve sakroiliak eklem ankilozu olan grupta ($7,8\pm 9,1$ pg/mL'ye karşılık $5,1\pm 6,2$ pg/mL; $p<0,001$) anlamlı şekilde daha yüksekti.

VEGF ve osteokalsinin hastalık ilişkili faktörlerle korelasyon ve regresyon sonuçları

Serum VEGF düzeyleri hsCRP, IL-6, IL-8, ESH ve ASDAS CRP ile pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 3). Osteokalsinin enflamatuvar belirteçler, mSASSS ve hastalık ilişkili diğer parametreler ile bir korelasyonu tespit edilmedi.

Çoklu lineer regresyon analizinde yüksek IL-6 ve IL-8 düzeyleri serum VEGF ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada AS hastalarında kontrollerden anlamlı şekilde serum VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuş ve yüksek IL-6 ve IL-8 seviyeleri elde olunan çoklu modelde bağımsız olarak ön görmüştür. Osteokalsinde ise kontrollerden farklılık gözlenmemiştir. Ancak kalça tutulumu ve sakroiliyak ankilozu olan AS hastalarında osteokalsin olmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Daha önceki çalışmalardakine benzer şekilde VEGF ile enflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi arasında ilişki gösterilmiştir.^[8,10,24,25] VEGF anjiyogenezisin önemli bir düzenleyicisi olup bu sonuçlarla AS'de enflamasyonun içerisinde ve hastalık aktivitesinde de yer aldığı ortaya konmuştur.

Yeni kemik oluşumu AS'nin patolojisinin temelinde yer almaktadır ve günümüzde bu süreç halen tam olarak

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
Yaş, ortalama \pm SS	39,9 \pm 9,3	39,0 \pm 5,9	>0,05
Erkek cinsiyet n; %	76; 78,4	36; 75,0	>0,05
Eğitim süresi, ortalama \pm SS	9,5 \pm 3,8	10,2 \pm 4,0	>0,05
Sigara kullanımı n; %	70; 76,1	24; 52,2	0,004
VKI, ortalama \pm SS	26,4 \pm 4,2	26,9 \pm 3,3	>0,05
Semptom başlangıç yaşı, ortalama \pm SS	11,4 \pm 10,5		
Hastalık tanı yaşı, ortalama \pm SS	27,7 \pm 8,6		
BASSAI, ortalama \pm SS	4,2 \pm 2,1		
BASFI, ortalama \pm SS	3,4 \pm 2,4		
BASMI, ortalama \pm SS	3,8 \pm 1,7		
ASQoL, ortalama \pm SS	8,2 \pm 6,1		
VAS global hasta, ortalama \pm SS	2,0 \pm 0,7		
ASSAS-CRP, ortalama \pm SS	3,0 \pm 0,9		
mSASSS (n=58) ortanca (minimum-maksimum)	6 (0-72)		
Sindesmotit varlığı	37/71 (52,1)		

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ASQoL: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi, BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, BASFI: Bath ankilozan spondilit hastalık fonksiyonel indeksi, BASMI: Bath ankilozan spondilit hastalık metrolojik indeksi, mSASSS: modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, SS: Standart sapma, VAS: Görsel analog skala, VKI: Vücut kitle indeksi

anlaşılamamıştır. Wnt yolağının kemiğin yeniden şekillenme sürecindeki önemi elde olunan verilerin ışığında giderek artmaktadır.^[2] Bu süreçte yer alan her basamak aslında yeni tedavi hedeflerini de oluşturmaktadır.

Serum VEGF'in radyografik progresyon ile ilişkisi de Alman spondiloartrit insepsiyon kohortundan (German Spondyloarthritis Inception Cohort; GESPIC) yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.^[26] Yüz yetmiş iki axSpA hastasının dahil edildiği bu çalışmada yüksek VEGF düzeyleri (>600 pg/mL) spinal progresyon için yüksek derecede spesifik olarak bulunmuştur.

Spinal progresyonun önemli prediktörlerinden olan sigara ile de VEGF düzeyleri arasında ilişki bir başka çalışmada gösterilmiştir.^[8] Sigara içen AS hastalarında VEGF düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
VEGF (pg/mL), ortalama ± SS	1589±756	999±608	<0,001
Osteokalsin (pg/mL), ortalama ± SS	5,9±7,3	6,0±8,2	>0,05
IL-8 (pg/mL), ortalama ± SS	103,9±270,9	66,9±60,1	>0,05
IL-6 (pg/mL), ortalama ± SS	22,2±161,6	6,5±31,1	<0,001
hsCRP (ug/mL), ortalama ± SS	5,2±8,4	0,7±1,3	<0,001
ESH mm/saat, ortalama ± SS	25,0±22,3	10,9±9,1	<0,001

AS: Ankilozan spondilit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: yüksek duyarlılık C reaktif protein, IL: Interlökin, SS: Standart sapma, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Tablo 3. AS hastalarında serum VEGF ile ilişkili faktörler

	VEGF	
	r	p
hsCRP	0,284	0,005
IL-6	0,349	<0,001
IL-8	0,435	<0,001
Osteokalsin	-0,148	0,151
ESH	0,270	0,008
ASDAS-CRP	0,235	0,022
mSASSS	0,237	0,158

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: yüksek duyarlılık C reaktif protein, IL: Interlökin, mSASSS: modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Tablo 4. Serum VEGF düzeyleri ile ilişkili faktörlerin regresyon sonuçları

	Tekli regresyon analizi		Çoklu regresyon analizi	
	p	B (%95 Güven aralığı)	p	B (%95 Güven aralığı)
ESH	0,002	10,7 (4,2;17,2)	0,105	13,8 (-4,4; 32,2)
IL-6	0,014	-1,4 (-3,9;-0,34)	0,045	-1,5 (-3,6;-0,12)
IL-8	0,006	0,77 (0,22;1,32)	0,004	1,48 (0,501; 2,47)
ASDAS-CRP	0,022	179 (26,3;333,3)	0,105	120 (-46,5; 287,1)

ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, IL: Interlökin, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Bu da sigara ve yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkiye yardımcı olabilecektir. VEGF ile kemik döngüsünün önemli düzenleyicilerinden olan IL-6 ve IL-8 arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki daha önce meme kanserinde kemik metastazlarında osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasında da gösterilmiştir.^[27]

Osteokalsinin sindesmotit varlığı ile ilişkisi gösterilmiş hatta mSASSS ile de korelasyonu da bildirilmiştir.^[28] Ancak biz mSASSS ile olan bu ilişkiyi örneklem büyüklüğü nedeni ile gösteremedik.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak kesitsel doğada olması nedeni ile gerek VEGF gerekse osteokalsinin yapısal hasar gelişimindeki rolünün değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Hastalıklı kontrol olmaması ve tedavi ile ilişkisinin de değerlendirilmemesi kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, serum VEGF AS'de enflamasyon ve hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Osteokalsin ise AS hastalarında özellikle yapısal hasarı olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır. Prospektif çalışmalarda yapısal hasar ve enflamasyon ile ilişkilerinin ortaya konması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik kurul onam numarası: 147/2013).

Hasta Onayı: Hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.S., D.K., N.K., G.C., S.A., Dizayn: D.S., H.B., S.U., N.K., G.C., S.A., Veri Toplama veya İşleme: D.S., H.B., S.U., D.K., G.C., S.A., Analiz veya Yorumlama: D.S., D.K., N.K., G.C., S.A., Literatür Arama: D.S., H.B., S.U., D.K., G.C., S.A., Yazan: D.S., H.B., S.U., D.K., N.K., G.C., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S10-4.
2. Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma. *Nature reviews Rheumatology* 2013;9:328-39.
3. Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, Usui H, Konishi M, Miyakeet A, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:24113-7.
4. Witte F, Dokas J, Neuendorf F, Mundlos S, Stricker S. Comprehensive expression analysis of all Wnt genes and their major secreted antagonists during mouse limb development and cartilage differentiation. *Gene expression patterns GEP* 2009;9:215-23.
5. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:572-4.
6. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* 2007;13:156-63.
7. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:3257-62.
8. Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, Kenanidis E, Potoupnis M, Tsiridis E, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine* 2017;84:309-15.
9. Patil AS, Sable RB, Kothari RM. Occurrence, biochemical profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms and their functions in endochondral ossification. *J Cell Physiol* 2012;227:1298-308.
10. Lin TT, Lu J, Qi CY, Lin Yuan, Xiao-Lin Li, Li-Ping Xia, et al. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity. *Clin Exp Med* 2015;15:227-31.
11. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986;145:27-33.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism* 1984;27:361-8.
13. Anderson CE, Hamm LL, Batuman G, Kumbala DR, Chen C-S, Kallu SG, et al. The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018;19:117.
14. Sahutoglu T, Sakaci T, Hasbal NB, Ahbap E, Kara E, Sumerkan MC, et al. Serum VEGF-C levels as a candidate biomarker of hypervolemia in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6543.
15. Kasztelan-Szczerbinska B, Surdacka A, Slomka M, Celinski K, Cichoż-Lach H, Madro A, et al. Angiogenesis-related biomarkers in patients with alcoholic liver disease: their association with liver disease complications and outcome. *Mediators Inflamm* 2014;2014:673032.
16. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Stathopoulou MG, Azimi-Nezhad M, Siest S, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes Metab Syndr* 2017;Suppl 1:S61-S64.
17. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Nardecchia A, Giagulli VA, Bruno I, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016;16:270-75.
18. Akad K, Solmaz D, Sari I, Onen F, Akkoc N, Akar S. Performance of response scales of activity and functional measures of ankylosing spondylitis: numerical rating scale versus visual analog scale. *Rheumatol Int* 2013;33:2617-23.
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology* 1994;21:2286-91.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology* 1994;21:2281-5.
21. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:20-6.
22. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1811-8.
23. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:127-9.
24. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:413.
25. Drouart M, Saas P, Billot M, Tiberghien P, Wendling D, Toussirot E. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003;132:158-62.
26. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2137-43.
27. Bussard KM, Venzon DJ, Mastro AM. Osteoblasts are a major source of inflammatory cytokines in the tumor microenvironment of bone metastatic breast cancer. *J Cell Biochem* 2010;111:1138-48.
28. Gamez-Nava JI, de la Cerda-Trujillo LF, Vazquez-Villegas ML, Cons-Molina F, Alcaraz-Lopez MF, Zavaleta-Muñiz SA, et al. Association between bone turnover markers, clinical variables, spinal syndesmophytes and bone mineral density in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:480-90.