



Romatoid Artritli Hastalarda Plazma Osteopontin Düzeyi ve Hastalık Aktivasyonu İlişkisi

Plasma Osteopontin Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis and Relation with Disease Activity

Semra AKTUĞ ERGAN¹, Türkan YİĞİTBAŞI², Gürkan YILMAZ¹, Neşe ÖLMEZ SARIKAYA¹, Banu ARSLAN³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

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

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Romatoid artrit (RA); sebebi halen tam olarak bilinmeyen, öncelikle sinovyal eklemleri tutan, kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid sinovyumda üretilen Osteopontinin (OPN) RA'da önemli rol oynadığı düşünülmektedir, ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur. Osteopontin osteoklastlar, makrofajlar ve aktif T hücreleri gibi çeşitli hücrelerden salgılanan hücre dışı bir matris proteindir. Bu çalışmada, RA'lı hastalarda OPN plazma düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde takip edilmekte olan ve Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 30 hasta ve 23 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 53 kadın çalışmaya alındı. Hastaların yaşları, hastalık süreleri kaydedildi. Her iki grupta da rutin biyokimyasal tetkikler, hemogram, ESH, CRP, anti-CCP, α 1- antitripsin, fibrinojen ve plazma OPN düzeyleri araştırıldı. Hastalık aktivitesi DAS28 ile günlük yaşam aktivitelerindeki güçlük de HAQ ve RAQoL anketleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları (ort \pm SS) 54,0 \pm 11,1; hastalık süresi 130,8 \pm 112,7 ay; DAS28 aktivite skoru 3,4 \pm 1,3; OPN düzeyi hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 19,9 \pm 14,3 ve 14,0 \pm 8,8 idi. Osteopontin düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,07). Anti-CCP hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 30,3 \pm 62,1 ve 1,1 \pm 0,5 idi. Osteopontin ile anti-CCP düzeyleri (p<0,001) ve trombosit sayısı (p<0,001) arasında güçlü ilişki bulundu, ancak hastalık aktivite göstergesi olan DAS28 ile korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Hastalık aktivasyon göstergesi DAS28 ile plazma OPN düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (p=0,35). Kesin sonuca varılabilmesi için daha çok sayıda hasta ile ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hastalık aktivitesi, osteopontin, romatoid artrit

Abstract

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease primarily involving the synovial joints. Its etiology is still not exactly known. It is thought that osteopontin (OPN), produced in the rheumatoid synovium, plays an important role in RA. The studies are insufficient. OPN is an extracellular matrix protein secreted from cells, including osteoclasts, macrophages, and active T-cells. The aim of this study is to investigate the relationship between plasma osteopontin levels and disease activity.

Material and Methods: Thirty female patients diagnosed with RA according to ACR criteria and 23 healthy subjects were included in the study. Demographic characteristics were recorded. Blood count, ESR, CRP, anti-CCP, alpha-1 antitrypsin, fibrinogen, routine biochemical tests, and plasma OPN levels were measured. Evaluation of disease activity and difficulty in daily life activities was done with DAS28, HAQ, and RAQoL, respectively.

Results: The mean age of patients was 54.0 \pm 11.1 years. The mean duration of disease was 130.8 \pm 112.7 months. The mean value of DAS28 was 3.4 \pm 1.3. Plasma OPN levels of patients and healthy subjects were 19.9 \pm 14.3 and 14.0 \pm 8.8 (ng/mL), respectively. No statistical difference was found in OPN levels (p=0.07). Anti-CCP levels of patients and healthy subjects were 30.3 \pm 62.1 and 1.1 \pm 0.5 (u/mL), respectively. A strong correlation was found between OPN and anti-CCP levels (p<0.001) and platelet count (p<0.001), but no correlation was found between OPN levels and DAS28. A strong correlation was found between OPN and anti-CCP levels (p<0.001) and platelet count (p<0.001), but no correlation was found between OPN levels and DAS28.

Conclusion: No correlation was found between plasma OPN levels and disease activity (p=0.35). Further studies with more patients need to be planned to reach a definite conclusion. The importance of OPN in the diagnosis of RA can be emphasized.

Key Words: Disease activity, osteopontin, rheumatoid arthritis

Giriş

Romatoid artrit (RA); sinovyal inflamasyon ve hiperplazinin eşlik ettiği, progresif kırıkda ve kemik destrüksiyonu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. İnflamasyonun seyri sırasında sinovyal dokuda IL-1, TNF- α , IL-6, osteoklast aktivasyonunu indükleyen büyüme faktörleri gibi birçok sitokin üretilir (1). Bunlardan TNF- α ve IL-1'in artritlerde önemli rol oynadığı fare modellerinde gösterilmiştir (2). Romatoid artrit hastalarının sinovyal dokularındaki osteopontin (OPN) ekspresyonunun RA'nın seyrinde önemli rol oynadığını gösteren fazla sayıda çalışma yoktur (3-5).

Osteopontin, erken T hücre aktivasyonu 1 (Eta-1) olarak da bilinen farklı doku ve hücrelerden eksprese edilen bir glikoproteindir. Osteopontinin transforme hücrelerden sekrete edilen bir fosfoprotein olduğu ilk kez Senger ve ark. (6) tarafından gösterilmiştir. Osteopontin kemik, meme, böbrek, düz kas, beyin ve immün organlardan eksprese edilmiş, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, NK hücreler, T ve B lenfositler gibi immünitede rol alan hücrelerde de gösterilmiştir (7,8). Ayrıca osteopontin, makrofajların stimülasyonu (9,10) ve T lenfosit aktivasyonu aracılığıyla (11,12) inflamatuvar cevapta önemli rol oynar ve çeşitli hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre adezyonu, migrasyon ve diğer spesifik hücre aktive edici fonksiyonları stimüle eder (12). Kalsifiye dokuda kemik hücre adezyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve matriks mineralizasyonunu kontrol ederek kemik mineralizasyonu ve remodelingte düzenleyici rol oynar (13,14). Osteopontinin birçok otoimmün hastalığın ortaya çıkmasında kritik bir rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Plazma OPN seviyesindeki artış, RA (5), Crohn hastalığı (15), fulminan hepatit (16), multipl skleroz (17,18) gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta gösterilmiştir. Osteopontin, inflamatuvar hücreleri artritli eklemlerde toplayarak RA'nın progresyonuna sebep olur (4). Ayrıca artritli eklemlerde OPN antikollarının, sinovyumdaki proliferasyonu, kemik erozyonunu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (19). Yumoto ve ark. (4) anti-tip 2 kollajen antikolları ve lipopolisakkarit karışımını enjekte ettikleri farelerde, sinovyum ve kırıkda OPN ekspresyonunun arttığını ve bunun eklemde şişlik, eklem kırıkdağında da destrüksiyona sebep olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada OPN eksikliği olan farelerde eklem kırıkdağında proteoglikan kaybının, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve eklem şişliğinin baskılandığı görülmüş ve RA'lı hastalarda OPN kondrosit apoptozu ile angiogenesisi uyarak eklemde destrüksiyona sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Gattorno ve ark. (20) bir çalışmalarında, aktif juvenil idiyopatik artritli hastalarda sinovyal sıvıda OPN varlığıyla angiogenesis parametreleri arasında korelasyon olduğunu göstermişler ve inflame dokuda vaskülarizasyonda OPN'nin rolü olabileceğini saptamışlardır. Choi ve ark. (21) ankilozan spondilitli (AS) 30 hastada, OPN seviyelerinin inflamasyon parametrelerinden çok C- telopeptid, alkalen fosfat ve osteokalsin gibi kemik döngüsü markırlarıyla korele olduğunu göstermişlerdir.

Biz bu çalışmada, RA hastalarında plazma OPN düzeylerini belirlemeyi ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Son 10 yıl içinde Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tanı kriterlerine (22) göre tanı almış, ancak halen kliniğimizde takip edilmekte olan 30 hasta ve 23 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 53 kadın çalışmaya alındı. Aktif osteoartrit, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, neoplastik hastalık, osteoporoz ve kronik infeksiyöz hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ve sağlıklı kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Her iki grubun yaşları, eğitim düzeyleri, hastaların ayrıca hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm kan örnekleri sabah saat 08.00-10.00 arası, 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri, oturur pozisyonda 8 mililitrelik vakumlu jelli tüplere alındı ve 1600xg'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Osteopontin dışındaki parametreler aynı gün çalışmaya alındı. Kanlardan elde edilen plazma örneklerinden OPN ölçümleri için bir tüp ayrılarak -80°C'de saklandı. Osteopontin antijen konsantrasyonları ELISA yöntemiyle BioTek ELISA cihazında, ticari olarak mevcut kitler kullanılarak (American Diagnostic Inc, Stanford, CT, USA) yapıldı. Her iki grupta da hemogram, rutin biyokimyasal parametreler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), anti-siklik sitrüline peptid (anti-CCP), akut faz reaktanlarından FVIII, fibrinojen, α 1- antitripsin, ferritin düzeyleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi DAS28 ile değerlendirildi ve aktivite hafif (<3,2), orta (3,2-5,1) ve şiddetli (>5,1) olarak belirlendi (23). Günlük yaşam aktivitelerindeki günlük Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) (24) ve Romatoid Artrite Özgü Yaşam Kalitesi Anketi (RAQoL) ile değerlendirildi (25,26).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15,0 paket programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Her iki gruba da lojistik regresyon analizi yapıldı. Hasta özelliklerinin belirlenmesinde tanımlayıcı istatistikler, çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Student's t-testi ve Ki-kare testi kullanılırken, korelasyon analizlerinde de Pearson korelasyon testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel anlamlı düzey olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, 30 RA'lı ve 23 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 53 kişi alındı. Yaş ortalamaları hasta grubunda 54±11 yıl, kontrol grubunda 50±9,1 yıl olarak belirlendi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,17). Hastalık süresi 130,8±112,7 ay idi. Hastaların %33,3'ü (n=10) tek hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD), %46,6'sı (n=14) çoklu DMARD, %20,1'i (n=6) DMARD+TNF alfa blokeri kullanıyordu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca hastaların DAS 28 skorları sırasıyla %30'u (n=9) hafif, %13,3'ü (n=4) orta, %56,7'si (n=17) şiddetli olarak saptandı.

Hastalık aktivasyon göstergesi DAS28 (DAS28>3,2) bağımlı değişken olarak alındığında DAS28 ile diğer değişkenler için yapılan tekli lojistik regresyon analiz sonuçlarında ESH, CRP, RF, Hgb, Hct ve fibrinojen değerlerinin RA aktivasyonu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu (Tablo 2).

Hastalar ve sağlıklı kontroller, biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında ESH (mm/sa) ($p<0,001$), CRP (mg/dL) ($p=0,01$), hemoglobin (gr/dL) ($p<0,001$), anti-CCP (u/mL) ($p=0,01$) ve fibrinojen (mg/dL) ($p<0,001$) değerlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Romatoid artrit ve kontrol grubunun plazma OPN düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda değerlerin daha düşük olduğu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı ($p=0,07$) (Tablo 3). Korelasyon analizlerinde DAS28 ile ESH ($r=0,50$ $p=0,004$), CRP ($r=0,42$ $p=0,006$), RF ($r=0,42$ $p=0,02$) ve α 1-antitripsin ($r=0,40$ $p=0,03$) arasında anlamlı fark

saptandı. DAS28 ile OPN (ng/mL) ($r=0,17$ $p=0,35$) arasında anlamlılık yoktu. DAS28 ile HAQ ($r=0,42$ $p=0,02$) arasında ise anlamlı ilişki gözlemlendi. Osteopontin plazma düzeyleriyle anti-CCP ($r=0,66$ $p<0,001$) ve trombosit sayısı ($r=0,48$ $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif ilişki saptandı. Akut faz reaktanlarından α 1-antitripsin ile fibrinojen ($r=0,38$ $p=0,03$) ve CRP ($r=0,40$ $p=0,02$) arasında da pozitif ilişki bulundu. HAQ ile RAQoL ($r=0,39$ $p=0,03$), hastalık süresi ($r=0,43$ $p=0,01$) ve sabah tutukluğu ($r=0,44$ $p=0,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif ilişki gözlemlendi (Tablo 4).

Tartışma

Romatoid artrit patogenezi hala net olarak ortaya konmamıştır. Pek çok bilinmeyen yavaş yavaş netlik kazansa da, RA patogenezi hala çözülememiş kompleks bir fenomendir. Yakın

Tablo 1. Romatoid artritli hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Çalışma grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=23)	p*, **
Yaş (Ort±SD) (yıl)	54,0±11,1	50,0±9,1	*0,17
Hastalık süresi (Ort±SD) (ay)	130,8± 112,7	-	-
ST süresi (Ort±SD) (dak)	62,7±45,5	-	-
Eğitim Düzeyi n (%)			**0,014
Okuma yazma bilmiyor	6 (20)	1 (4,3)	
İlköğretim	18 (60)	10 (43,5)	
Lise	4 (13,4)	12 (52,1)	
Üniversite	2 (6,6)	0 (0)	
Kullanılan ilaçlar n (%)			**0,014
Tek DMARD	10 (33,3)	-	
Kombine DMARD	14 (46,6)	-	
Biyolojik ajan+mtx	6 (20,1)	-	

ST: sabah tutukluğu; DMARD: hastalık modifiye edici ajan; Mtx: metotreksat; *Student't- test; **Ki-kare test

Tablo 3. Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	Çalışma grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=23)	p*
OPN (ng/mL)	19,9±14,3	14,0±8,8	0,07
ESH (mm/sa)	38,1±28,7	14,6±7,5	<0,001
CRP (mg/dL)	1,3±1,5	0,5±0,3	0,01
RF (IU/mL)	78,8±88,2	2,1±3,8	<0,001
Trombosit (K/uL)	298,4±88,3	290,3±59,8	0,69
FVIII (%)	131,5±51,1	122,0±35,2	0,43
Fibrinojen (mg/dL)	381,6±89,9	324,3±48,7	<0,001
Alfa-1 antitripsin (g/L)	1,78±0,4	1,5±0,2	0,05
Ferritin (ng/mL)	80,4±131,5	50,7±34,8	0,29
Anti-CCP (u/mL)	30,3±62,1	1,16±0,52	0,01

*Student's t- test

Tablo 2. Tüm olgularda DAS28 (DAS28 >3,2) değerleri ile diğer değişkenler için yapılan tekli lojistik regresyon analiz sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	%95,0 C.I. for OR
Yaş	0,038	0,028	1,815	1	0,178	1,039	0,983 1,097
ST	-21,853	9473,579	0,000	1	0,998	0,000	0,000 .
Anti- CCP	-21,247	14210,368	0,000	1	0,999	0,000	0,000 .
ESH	0,095	0,035	7,226	1	0,007	1,100	1,026 1,179
CRP	1,324	0,580	5,208	1	0,022	3,760	1,206 11,728
RF	0,346	0,172	4,071	1	0,044	1,414	1,010 1,979
Hemoglobin	-0,839	0,282	8,839	1	0,003	0,432	0,249 0,751
Hematokrit	-0,329	0,107	9,471	1	0,002	0,720	0,584 0,887
Trombosit	0,001	0,004	0,150	1	0,699	1,001	0,994 1,009
FVIII	0,005	0,006	0,586	1	0,444	1,005	0,992 1,018
Fibrinojen	0,011	0,004	5,992	1	0,014	1,011	1,002 1,020
α -1 ant	1,664	0,857	3,777	1	0,052	5,283	0,986 28,311
Ferritin	0,005	0,006	0,819	1	0,365	1,005	0,994 1,016
OPN	0,042	0,025	2,789	1	0,095	1,043	0,993 1,095

ST: sabah tutukluğu; Anti-CCP: anti-siklik sitriline peptid; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: romatoid faktör; α -1 ant: alfa-1 antitripsin; OPN: osteopontin

Tablo 4. RA ve kontrol grubunda kullanılan parametrelerin korelasyon incelemeleri (r=korelasyon kat sayısı)

	OPN	Anti CCP	ESH	CRP	RF	Trb.	FVIII	Fibr.	Alf 1	DAS28	ST	HAQ	RAQol	HS
OPN	1	0,66	0,24	0,23	0,01	0,48	0,04	-0,29	-0,08	0,17	0,01	0,33	0,33	-0,01
Anti-CCP	0,66	1	0,24	0,14	-0,07	0,34	-0,01	-0,26	-0,03	0,15	0,09	0,07	0,30	-0,00
ESH	0,24	0,24	1	0,65	0,22	0,16	0,33	0,51	0,51	0,50	0,54	0,13	0,44	-0,16
CRP	0,23	0,14	0,65	1	0,19	0,06	0,36	0,34	0,40	0,48	0,08	0,23	0,23	-0,12
RF	0,01	-0,07	0,22	0,19	1	-0,08	0,21	0,28	0,24	0,42	-0,04	0,11	0,03	0,16
Trb	0,48	0,34	0,16	0,06	-0,08	1	-0,17	-0,09	0,09	-0,12	-0,19	0,02	-0,10	-0,09
FVIII	0,04	-0,01	0,33	0,36	0,21	-0,17	1	0,34	0,29	0,21	0,15	-0,004	-0,04	0,24
Fibrj	-0,29	-0,26	0,51	0,34	0,28	-0,09	0,34	1	0,38	0,21	0,07	-0,23	0,07	-0,03
Alf-1	-0,08	-0,03	0,51	0,40	0,24	0,09	0,29	0,38	1	0,40	0,14	0,06	0,19	0,07
DAS28	0,17	0,15	0,50	0,48	0,42	-0,12	0,21	0,21	0,40	1	0,35	0,42	0,16	0,31
ST	0,01	0,09	0,54	0,08	-0,04	-0,19	0,15	0,07	0,14	0,35	1	0,25	0,01	0,44
HAQ	0,33	0,07	0,13	0,23	0,11	0,02	-0,04	-0,23	0,06	0,42	0,25	1	0,39	0,43
RAQol	0,33	0,30	0,44	0,23	0,03	-0,10	-0,04	0,07	0,19	0,16	0,01	0,39	1	-0,13
HS	-0,01	-0,00	-0,16	-0,12	0,16	-0,09	0,24	-0,03	0,07	0,31	0,44	0,43	-0,13	1

OPN: osteopontin; Anti-CCP: anti-siklik sitrülüne peptid; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: romatoid faktör; Trb: trombosit; Fibr: fibrinojen; Alf-1: alfa-1 antitripsin; DAS28: hastalık aktivite skoru; ST: sabah tutukluğu; HAQ: Health Assessment Questionnaire; RAQol: RA specific quality of life; HS: hastalık süresi

zamana kadar T hücre aktivasyonu primer sorumlu olarak kabul görmüştür (27). Bununla birlikte hastalık aktivitesini, uzun dönemde prognozu ve erken tanıyı belirlemeye yönelik yeni belirteçler araştırılmaya devam etmektedir. Osteopontin, ilk olarak kemik ekstraselüler matriksinden izole edilmiştir (28,29). Osteopontin osteoklastlar, makrofajlar ve aktif T hücreleri gibi hücrelerden eksprese edilen bir glikoproteindir. Çeşitli hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre adezyonu, migrasyon ve diğer spesifik hücre aktive edici fonksiyonları stimüle eder ve inflamatuar cevapta önemli bir rol oynar (12,30,31). Su ve ark. (32) 198 aktif, 66 aktif olmayan RA'lı hastada yaptığı çalışmada OPN plazma seviyelerini, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Bunun yanı sıra hastalık aktivitesi olan grupta OPN, aktif olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve OPN'nin RA hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Masi ve ark. (33) metotreksat kullanan aktif juvenil idiyopatik artritli 60 hastadan metotreksata cevap veren grupta OPN plazma düzeylerinin, metotreksata cevapsız gruba göre belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Shio ve ark. (28) RA'lı 20 hastada yaptıkları bir çalışmada, idrar OPN düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Choi ve ark. (21) 30 AS'li hastada OPN seviyelerinin inflamasyon parametrelerinden çok C- telopeptid, alkalen fosfat ve osteokalsin gibi kemik döngüsü markırlarıyla korele olduğunu göstermişlerdir. Romatoid artritte kemik döngüsü AS'deki düzeyde olmadığından dolayı, çalışmamızda kemik döngüsü markırlarına bakılmamıştır. Karkucak ve ark. (34) 108 AS hastasıyla yaptığı çalışmalarında, AS'li hastalarda kontrol grubuna göre OPN düzeylerini yüksek tespit etmişler ancak bunun hastalık aktivasyonu ile ilişkisini gösterememişlerdir. Fodor ve ark. (35) ise 214 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmalarında OPN ile kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik döngüsü markırları ve osteoporotik vertebra fraktürleri arasında ilişki sap-

tamışlardır. Bizim çalışmamızda, hasta grubunun yaşları postmenopozal döneme yakın olmakla birlikte osteoporoz tanısı mevcut olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunda da osteoporoz dışlanma kriteridir, ancak çalışmamızda osteoporoz taraması yapılmamıştır. Kontrol grubunda yaş faktörü nedeniyle kemik döngüsünün artmış olabileceği ve bunun da sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda RA grubunda plazma OPN düzeyleri genel olarak yüksek olup RA'lı hastaların OPN düzeyleriyle, kontrol grubunun OPN düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunda hasta sayımızın az olmasının ve tüm hastaların tedavi altında olmasının etken olabileceği düşünülmüştür.

Romatoid artritte CRP'nin ESH'ye göre daha iyi bir hastalık aktivitesi göstergesi olabileceği bildirilmiştir (36-38). DAS28 skorları hesaplanırken de, CRP'nin ESH'ye göre daha kullanışlı bir biyokimyasal belirteç olduğu belirtilmiştir (36-38). Yapılan çalışmalarda DAS28 ile HAQ arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (39). Bizim çalışmamızda da, HAQ ile DAS28 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Yıldırım ve ark. (38) RA'lı hastalarda ESH, CRP ve fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, plazma fibrinojen düzeylerinin hastalık aktivitesini değerlendirmede ESH'den daha güvenilir ancak CRP kadar güvenilir olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, fibrinojen ile ESH (r:0,5) ve CRP (r:0,6) arasında benzer bir korelasyon saptanmıştır.

Swedlund ve ark. (40) RA'lı hastalarda serum ve sinovyal sıvıda α 1-antitripsin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda iki grup arasında α 1-antitripsin serum düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte α 1-antitripsin ile fibrinojen ve CRP arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, RA için hastalık aktivasyon göstergeleri arasında sadece trombosit sayısı ile plazma OPN düzeyleri

arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif ilişki bulunmuştur. Osteopontin ile ESR, CRP ve fibrinojen arasında bir ilişki saptanmazken DAS28 ile ESH, CRP ve α 1-antitripsin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca OPN ile anti-CCP arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif bir ilişki gösterilmiş, DAS28 ile OPN arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hasta sayımızın az olması ve kontrol grubunda kemik döngüsünün yüksek olabileme ihtimali buna sebep olmuş olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda RA'lı hastalarda plazma OPN düzeylerinin daha yüksek olmasıyla birlikte kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalık aktivasyon göstergesi DAS28 ile akut faz reaktanlarından ESH, CRP ve α 1-antitripsin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmasına rağmen, plazma OPN düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışma ve kontrol gruplarında plazma OPN düzeylerini etkileyebilecek parametreleri de göz önünde bulundurarak daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Komitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.A.E.; Tasarım - S.A.E., N.Ö.S.; Denetleme - S.A.E., N.Ö.S.; Kaynaklar - S.A.E., T.Y.; Malzemeler - S.A.E., G.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.A., G.Y.; Analiz ve/veya yorum - S.A.E., T.Y.; Literatür taraması - S.A.E., G.Y.; Yazıyı yazan - S.A.E.; Eleştirel İnceleme - S.A.E., N.Ö.S.; Diğer - S.A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dokuz Eylül University Ethics Committee.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.A.E.; Design - S.A.E., N.Ö.S.; Supervision - S.A.E., N.Ö.S.; Funding - S.A.E., T.Y.; Materials - S.A.E., G.Y.; Data Collection and/or Processing - S.A., G.Y.; / Analysis and/or Interpretation - S.A.E., T.Y.; Literature Review - S.A.E., G.Y.; Writer - S.A.E.; Critical Review - S.A.E., N.Ö.S.; Other - S.A.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Marimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T. Osteopontin; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Current Drug Targets* 2010;11:494-516. [CrossRef]
2. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Okahara A, Ikuse T, Asano M, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:313-20. [CrossRef]
3. Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, Franz JK, Klein CL, Müller-Ladner U, et al. Expression of osteopontin Messenger RNA and protein in Rheumatoid arthritis: effects of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000;43:1597-605. [CrossRef]
4. Yumato K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4556-61. [CrossRef]
5. Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, Mima T, Ishii T, Sasai MY, et al. Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joints. *J Rheumatol* 2002;29:2061-7.
6. Senger DR, Wirth DF, Hynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell* 1979;16:885-93. [CrossRef]
7. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19:333-45. [CrossRef]
8. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol* 2009;18:750-9. [CrossRef]
9. Nasu K, Ishida T, Setoguchi M, Y Higuchi, S Akizuki, S Yamamoto. Expression of wild-type and mutated rabbit osteopontin in *Escherichia coli*, and their effects on adhesion and migration of P388D1 cells. *Biochem J* 1995;307:257-65.
10. Weber GF, Zawaideh S, Hikita S, Kumar VA, Cantor H, Ashkar S. Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation. *J Leukoc Biol* 2002;72:752-61.
11. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Beriman JS. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cells adhesive and cytokine-like properties in vitro. *J Immunol* 1999;162:1024-31.
12. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000;287:860-4. [CrossRef]
13. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4473-5. [CrossRef]
14. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem Suppl* 1998;30:92-110. [CrossRef]
15. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, et al. Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th 1 immune response. *Gut* 2005;54:1254-62. [CrossRef]
16. Matsui A, Mochida S, Ohno A, Nagoshi S, Hirose T, Fujiwara K. Plasma osteopontin levels in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology* 2004;29:202-6. [CrossRef]
17. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001;294:1731-5. [CrossRef]
18. Vogt MH, Lopatinskaya L, Smits M, Polman CH, Nagelkerken L. Elevated osteopontin levels in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:819-22. [CrossRef]

19. Yamamoto N, Sakai F, Kon S, Morimoto J, Morimoto J, Kimura C, Yamazaki H, et al. Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2003;112:181-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Gattorno M, Gregorio A, Ferlito F, Gerloni V, Parafioriti A, Felici E, et al. Synovial expression of osteopontin correlates with angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004;43:1091-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, Lee SW, Park MC, Park YB, et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:1775-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24. [\[CrossRef\]](#)
23. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;51:14-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Tjhuis GJ, de Jong Z, Zwinderman AH, Zuijderduin WM, Jansen LM, Hazes JM, et al. The validity of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire. *Rheumatology* 2001;40:1112-7. [\[CrossRef\]](#)
26. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997;36:878-83. [\[CrossRef\]](#)
27. Ergin S. Romatoid artritte etyopatogenez ve patoloji. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji*. Ankara, MN Medikal& Nobel, 2012.p.457-510.
28. Shio K, Kobayashi H, Asano T, Saito R, Iwadata H, Watanabe H, et al. Trombin-cleaved osteopontin is increased in urine of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:704-10. [\[CrossRef\]](#)
29. Prince CW, Oosawa T, Butler WT, Tomana M, Bhowan AS, Bhowan M, et al. Isolation, characterization, and biosynthesis of a phosphorylated glycoprotein from rat bone. *J Biol Chem* 1987;262:2900-7.
30. Xu G, Sun W, He D, Wang L, Zheng W, Nie H, et al. Overexpression of osteopontin in rheumatoid synovial mononuclear cells is associated with joint inflammation, not with genetic polymorphism. *J Rheumatol* 2005;32:410-6.
31. Xu G, Nie H, Li N, Zheng W, Zhang D, Feng G, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *J Clin Invest* 2005;115:1060-7. [\[CrossRef\]](#)
32. Su N, Dou Cr, Liu X-ling L. Clinical evaluation of serum osteopontin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Lanzhou University (Medical Sciences)* 2010;03.
33. Masi L, Ricci L, Zulian F, Del Monte F, Simonini G, Capannini S, et al. Serum osteopontin as a predictive marker of responsiveness to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:2308-15. [\[CrossRef\]](#)
34. Karkucak M, Çapkin E, Akyüz A, Alver A, Türkyılmaz A, Hunoğlu I ve ark. Ankilozan spondilitli hastalarda plazma osteopontin düzeyleri. *F.Ü.Sağ. Bil.Tıp Derg* 2010;24:161-5.
35. Fodor D, Bondor C, Albu A, Simon SP, Craciun A, Muntean L. The value of osteopontin in the assessment of bone mineral density status in postmenopausal women. *J Investig Med* 2013;61:15-21.
36. Simón-Campos JA, Padilla-Hernández RO. Correlation between C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with rheumatoid arthritis disease activity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:591-6.
37. Castrejón I, Ortiz AM, Garcia-Vicuna R, Lopez-Bote JP, Humberia A, Carmona L, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:769-75.
38. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:423-6.
39. Pranjs K, Flicinski J, Brzosko I, Przepiera-Bedzak H, Ostanek L, Brzosko M. Quality of life and activity of disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Stetin* 2006;52:39-43.
40. Swedlund HA, Hunder GG, Gleich GJ. Alpha1-antitrypsin in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:162-4. [\[CrossRef\]](#)