



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2010; 24 (3): 161 - 165
http://www.fusabil.org

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Plazma Osteopontin Düzeyleri

Murat KARKUCAK¹
Erhan ÇAPKIN¹
Ayşe AKYÜZ²
Ahmet ALVER²
Ayşegül KÜÇÜKALİ
TÜRKYILMAZ³
İrfan NUHOĞLU⁴
Nadim CİVAN⁴

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

²Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı
Trabzon, TÜRKİYE

³Rize Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
Rize, TÜRKİYE

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 20.06.2010
Kabul Tarihi : 18.10.2010

Yazışma Adresi Correspondence

Murat KARKUCAK
Karadeniz Teknik
Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Anabilim
Dalı,
Trabzon-TÜRKİYE

muratkarcuk@yahoo.com

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) aksiyel iskeleti etkileyen, sistemik, kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı AS'de plazma osteopontin (OPN) düzeylerini tespit etmek ve hastalık aktivite ölçümleriyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya modifiye New York Kriterlerine göre AS tanısı almış 108 hasta alındı ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 65 sağlıklı erişkinden seçildi. AS hastalarının hastalık aktivitesi için Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI), spinal mobilitesi için Bath AS metroloji indeksi (BASMI), fonksiyonel durum için Bath AS fonksiyonel indeksi (BASFI) ve radyolojik inceleme için de Bath AS radyolojik indeksi (BASRI) kullanıldı. AS'li hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1 deki hastalar anti- tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ), grup 2 deki hastalar sadece NSAİİ ve grup 3 deki hastalar Sülfasalazin ve NSAİİ kullanmaktaydılar. Plazma OPN, serum Interlökin (IL) -6 ve serum TNF- α ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: AS'li hastalarda plazma OPN düzeyleri daha yüksekti ($p=0.012$). Medikal tedavilere ve hastalık aktivitesine (BASDAI ≤ 4 ve >4) göre oluşturulan subgruplarda plazma OPN düzeylerinde gruplar arasında farklılık yoktu. Plazma OPN düzeyleri ile hastalık değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda AS'li hastalarda plazma OPN düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hastalık aktivasyonu ve kullanılan medikal tedavi ile ilişkili değildir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, osteopontin, TNF alfa, BASDAI.

Plasma Osteopontin Levels in the Patients with Ankylosing Spondylitis

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease predominantly involving the axial skeleton. The aim of this study was to investigate the levels of plasma osteopontin (OPN) in relation with disease activity measures in patients with AS.

Materials and Methods: The study involved 108 AS patients, diagnosed according to the modified New York criteria and 65 healthy age and gender- matched adult controls. The disease activity; Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), spinal mobility; The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), function; the Bath AS functional index (BASFI) and radiologic examination; the Bath Ankylosing radiologic index (BASRI) of patients with AS were recorded. Patients were divided into three groups. Patients in group 1 were taking non steroid anti inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α), patients in group 2 were taking only NSAIDs and patients in group 3 were taking sulphasalazin and NSAIDs. The levels of plasma OPN, serum TNF alpha and Interleukin -6 were measured by ELISA.

Results: The AS patients had significantly higher plasma OPN levels ($p=0.012$). In the subgroups created according to the medical treatment and disease activity (BASDAI ≤ 4 and >4), there was no statically significant difference between groups with respect to plasma OPN levels. No significant correlation was determined between plasma OPN levels and parameters used to evaluate disease activity.

Conclusion: It was determined that plasma levels of OPN was significantly higher in patients with AS was than the controls. This was not related to the disease activity and medical treatment.

Key Words: Ankylosing spondylitis, osteopontin, TNF alpha, BASDAI.

Giriş

Ankilozan spondilit (AS) özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). Hastalık genellikle yaşamın en üretken dönemlerinde başlar ve vakaların en az 1/3'ünde ciddi özürüllüğe yol açar. AS seyri boyunca görülen ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve mobilite kısıtlılığı gibi şikayetler hastanın günlük yaşamı oldukça zorlaştırmaktadır (2). Aksiyel iskelette inflamasyona ilave olarak sindesmoit formasyonu ve vertebral ankiloz AS'nin karakteristik özelliklerindedir (3).

Osteopontin (OPN) ilk olarak kemiğin ekstraselüler matrisinde tanımlanmış fosfoglikoprotein yapıda bir bileşiktir (4). OPN'nin inflamasyon regülasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5). Kemik remodeling sürecinde de rol almaktadır (6–9). Yamamoto ve ark.'nın (10) deney hayvan artrit modelinde OPN'nin baskılanmasının inflamasyonu ve eklem erozyonunu azaltabileceği gösterilmişti. Shio ve ark. (11) yapmış oldukları bir çalışmada, romatoid artritte idrar OPN düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardı. Güncel bir makalede, OPN AS'de inflamasyondan ziyade özellikle kemik remodeling sürecinde kemiğin yapım ve yıkım göstergeleri ile korale olarak hem rezorpsiyon hem de formasyonda rol oynadığı rapor edilmiştir (12).

Biz bu çalışmada AS'li hastalarda plazma OPN düzeylerini tespit etmeyi, hastalık aktivasyonu ve medikal tedavilerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2009 ve Ocak 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı kliniğine başvuran, Modifiye New York Kriterlerine göre AS tanısı almış ve klinik, laboratuvar ve fonksiyonel olarak 2-3 aylık periyotlarla takibe gelen 108 hasta çalışmaya alındı (13). Hastaların klinik bilgileri poliklinik kayıt sisteminden ve hastalardan elde edildi. Hastalar aldıkları medikal tedavilere göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=47) anti-tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve NSAİİ, grup 2 (n=37) sadece NSAİİ ve grup 3 (n=22) sülfasalazin ve NSAİİ alan hastalardan oluşmaktaydı. Anti TNF- α tedavisi alan hastalar 3. ay değerlendirilmesinde BASDAI skorunda en az 2 birimden fazla düzelme tespit edilen hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubu yine aynı kliniğe başvuran hasta yakınlarından seçilen yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 65 sağlıklı erişkin dahil edildi.

AS ve kontrol grubunun özgeçmişinde diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, troid hastalığı, neoplastik hastalık, kronik enfeksiyöz hastalık gibi kronik sistemik hastalığı olanlar, kronik steroid kullanan ve postmenopozal bayanlar ve osteoporoz tedavisi alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Kontrol grubu mevcut veya özgeçmişinde inflamatuvar artrit olmayan katılımcılardan oluşturuldu. Hastalar ve sağlıklı kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam formu alındı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı.

Biyokimyasal incelemeler

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden aç karnına alınan kanlardan elde edilen serum ve plazma örnekleri biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilene kadar -80 °C saklandı. Serum C reaktif protein (CRP) seviyeleri Immunonefolometrik ölçümle gerçekleştirildi (Dade-Behring II). Plazma OPN düzeyleri (Human Osteopontin assay desingns titerZyme, EIA 90-142) ve serum TNF- α

(Biosource, KAP1751) ve İnterloklin-6 (IL-6) (Biosource, KAP1261) seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Hastalık aktivite ve şiddetini göstermede kullanılan olan indeksler

AS hastalarının hastalık aktivitesi Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI) ile spinal mobilitesi Bath AS metroloji indeksi (BASMI) ile fonksiyonel durumu Bath AS fonksiyonel indeksi (BASFI), radyolojik inceleme de Bath AS radyolojik indeksi (BASRI) ile değerlendirildi. Her üç indekste geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır (14,15). Hastalık aktivasyonunun incelenmesinde BASDAI \geq 4 üzeri değerler aktif hastalık olarak yorumlandı (16).

İstatistiksel Analiz

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. İki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üçlü grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyduğu için ANOVA (post hoc Tukey) kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapılmıştır. OPN düzeyleri ile hastalık değerlendirmede kullanılan parametrelerin korelasyonunda, normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 108 AS ve 65 kontrol dahil edildi. AS'li hastaların yaş ortalaması 36.4 ± 11.2 yıl, kontrollerin yaş ortalaması 38.2 ± 13.0 yıl idi ($p=0.330$). 108 AS'li hastanın 88'i erkek 20'si kadın idi. Kontrol grubunun ise 49'u erkek, 16'sı kadın idi. Cinsiyet dağılımı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.222$). Hastaların semptom süresi 8.4 ± 5.6 yıl ve ilk teşhis süresi 4.2 ± 4.4 yıl idi. Hastaların göğüs ekspansiyonu ise 3.6 ± 1.6 cm ve Schober testi 12.9 ± 1.6 cm idi. AS'li hastaların klinik özellikleri ve hastalığı değerlendirmede kullanılan BASDAI, BASMI, BASRI, TNF α , IL-6, Eritrosit edimentasyon Hızı (ESH) ve CRP değerleri tablo 1'de verilmiştir.

AS ve kontrol grupları plazma osteopontin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, AS'li hastalarda plazma OPN düzeyi yüksekliği kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyindeydi ($p=0.012$). Hastaların aldıkları mevcut tedavilere göre 3 gruba ayrıldı. Bu subgruplara göre ESH, CRP, OPN değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (ESH için $p=0.486$, CRP için $p=0.258$, OPN için $p=0.173$). Yine hastalık aktivasyonunun göre BASDAI < 4 ($n=50$) ve BASDAI ≥ 4 ($n=49$) üzeri hastalar ESH, CRP ve OPN açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında ESH ve CRP yönünden farklılık olmasına rağmen, OPN seviyeleri açısından farklılık yoktu (ESH için $p=0.0001$, CRP için $p=0.008$, OPN için $p=0.351$) (Tablo 2).

Tablo 1. Ankilozan spondilit (AS) ve kontrol grubunun klinik özellikleri.

	AS (n=108) Ort± Std	Kontrol (n=65) Ort± Std	p
Cinsiyet (E/K)	88/20	49/16	0.222
Yaş (yıl)	36.4±11.2	38.2±13.0	0.330
ESH (mm/sa)	26.5±18.8	14.3±11.5	0.000
CRP (mg/dl)	1.32±1.08	0.3±0.2	0.000
Osteopontin (ng/ml)	20.6±6.8	17.9±6.5	0.012
TNF alpha (pg/ml)	15.4±24.0	8.9±6.1	0.046
IL-6 (pg/ml)	69.0±262.7	35.2±23.1	0.000
BASDAI	3.7±1.6	-	
BASRI	6.9±2.6	-	
BASMI	4.0±2.1	-	
Semptom süresi (yıl)	8.4±5.6	-	
İlk tanı (yıl)	4.2±4.4	-	
Schober testi (cm)	12.9±1.6	-	
Göğüs ekspan. (cm)	3.6±1.3	-	

BASDAI: Bath AS hastalık aktivite indeksi, BASMI: Bath AS metroloji indeksi, BASFI: Bath AS fonksiyonel indeksi, BASRI: Bath AS radyolojik indeksi, OPN: Osteopontin, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, IL-6: Interlökin-6

Tablo 2. Hastaların medikal tedavilere ve BASDAI'e göre oluşturulan subgruplarda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	CRP (mg/dl) Ort± Std	ESH (mm/sa) Ort± Std	Osteopontin Ort± Std
Medikal tedaviler			
Grup 1 (n=47)	1.5±1.1	25.1±17.1	20.0±6.7
Grup 2 (n=37)	1.0±0.8	27.7±16.8	22.7±7.0
Grup 3 (n=22)	1.1±1.2	24.0±25.9	19.6±6.5
p	0.258	0.486	0.173
Hastalık aktivasyonu			
BASDAI<4 (n=50)	1.1±0.8	17.5±14.3	21.4±7.5
BASDAI≥4 (n=49)	1.5±1.1	31.9±17.7	20.7±6.3
p	0.008	0.000	0.351

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, BASDAI: Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi

Grup 1: Anti TNF tedavisi ve non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ)

Grup 2: NSAİİ

Grup 3: Sülfasalazin ve NSAİİ

Korelasyon analizinde OPN düzeyleri ile Schober testi arasında pozitif çok zayıf ilişki, BASDAI ile negatif çok zayıf ilişki vardı, ancak bu durum istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi (Schober testi için $r=0.160$, BASDAI için $r=-0.130$). İlave olarak BASDAI'nin CRP ($r=0.27$) ve BASMI ($r=0.43$) ile, BASMI'nin CRP ($r=0.20$) ile pozitif, Schober testi ($r=-0.50$) ve göğüs ekspaniyonu ($r=-0.33$) ile negatif, BASRI'nin Schober testi ($r=-0.49$) ve göğüs ekspaniyonu ($r=-0.53$) ile negatif ve BASFI ile pozitif olarak istatistiksel anlamlılık düzeyinde korelasyon içinde bulunduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Osteopontin ile AS hastalarının takibinde kullanılan çeşitli parametreler arasında korelasyonun incelenmesi (r =bağıntı katsayısı)

	OPN	CRP	Schober test	Göğüs eks.	BASDAI	BASFI	BASMI	BASRI
OPN	1	0.09	0.16	0.05	-0.13	-0.05	-0.01	0.04
CRP	0.09	1	-0.12	-0.09	0.27**	0.15	0.20*	0.14
Schober test	0.16	-0.12	1	0.59**	-0.39**	-0.26**	-0.50**	-0.49**
Göğüs eks.	0.05	-0.09	0.59**	1	-0.19	-0.32**	-0.33**	-0.53**
BASDAI	-0.13	0.27**	-0.39**	-0.19	1	0.11	0.43**	0.29
BASFI	-0.05	0.15	-0.26**	-0.32**	0.11	1	0.61**	0.55**
BASMI	-0.01	0.20*	-0.50**	-0.33**	0.43**	0.61	1	0.49
BASRI	0.04	0.14	-0.49**	-0.53**	0.29	0.55**	0.49	1

BASDAI: Bath AS hastalık aktivite indeksi, BASMI: Bath AS metroloji indeksi, BASFI: Bath AS fonksiyonel indeksi, BASRI: Bath AS radyolojik indeksi, OPN: Osteopontin, CRP: C reaktif protein

* $p<0.01$

** $p<0.0$

Tartışma

Bu çalışmada AS'li hastalarda plazma OPN düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik AS'li hastaları değerlendirmede kullanılan klinik ve laboratuvar göstergelerle bağıntılı değildi. OPN proinflatuar sitokinlerle reaksiyona girerek inflamasyon regulasyonunda önemli bir işlev görür (5). Osteoklastlar kemik yapım-yıkımında OPN'nin kaynağı olabilir. Ayrıca osteoklastlardaki OPN kemik rezorpsiyon esnasında hücre adezyonu ve kemotaksisinde fonksiyon görür (17).

Birkaç çalışmada hayvan deneylerinde artrit alevlenmelerinde plazma OPN düzeyleri ve periferik mononükleer hücrelerde OPN mRNA ekspresyonunun arttığı rapor edilmişti (10, 18). OPN'e yönelik spesifik antikörlerin kullanılmasıyla artritlik eklemde kemik erozyonunu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu inhibe edebileceği gösterilmişti (10). Shio ve ark. (11) yapmış oldukları bir çalışmada, 20 romatoid artritli hastada kontrol grubuyla kıyaslayarak idrar OPN düzeyini araştırmışlardı. İdrar OPN düzeylerinin romatoid artritli hastalarda aktif inflamatuvar artrit şiddetini yansıtabileceği kanısına varmışlardı.

Spondilartropati grubu içinde değerlendirilen inflamatuvar barsak hastalıklarından ülseratif kolite yapılan bir çalışmada OPN düzeyleri yüksek hastalık aktivasyonu ile korale olduğu tespit edilmişti. Ancak aynı durum bir başka inflamatuvar barsak hastalığı olan Crohn hastalığı için geçerli değildi (19).

AS'li hastalarda OPN düzeyini, OPN'nin inflamasyon ve kemik yapım-yıkım göstergeleri ile ilişkisini araştıran ilk çalışma Choi ve ark. (12) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 30 AS'li hasta ve 23 sağlıklı kontrol plazma OPN, TNF- α , IL-6, kemik yapım ve yıkım göstergeleri (Alkalin fosfotaz, osteokalsin ve C telopeptit tip 1 kollajen) açısından incelenmişti. Hastalığın değerlendirilmesinde ESH, CRP, BASDAI ve BASRI skalaları kullanılmıştı. Bu çalışmada plazma OPN düzeylerinin AS'li hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğu, bu yüksekliğini hastalığın seyrini değerlendirmede kullanılan inflamasyon belirteçleri ve skalalarla bağıntılı olmadığı, özellikler kemik yapım-yıkım belirteçleri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdi. Yanı sıra anti TNF- α (n=8) tedavisinden sonra hastalık aktivitesinde azalma görülmesine rağmen, plazma OPN düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmişlerdi. OPN'nin AS'de inflamasyondan ziyade kemik

remodelinginde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştı (12).

Çalışmamızda Choi ve ark. (12) yapmış oldukları çalışmayla uyumlu olarak AS'li hastalarda plazma OPN düzeylerini yüksek olarak tespit ettik. Medikal tedavilere göre yapmış olduğumuz subgruplarda plazma OPN düzeylerini benzer olarak gözlemledik. Bu gruplarda ESH ve CRP düzeyleri arasında da bir farklılık yoktu. Hastalık aktivasyonu değerlendirilmesinde BASDAI skalasını kullandık. Hastaları BASDAI skoruna göre <4 inaktif ve ≥ 4 üzeri aktif olarak sınıflandırdık. BASDAI'e göre yaptığımız analizde plazma OPN düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Hastalık aktivasyonu ve medikal tedavilerin dikkate alındığı incelemeler sonucunda, plazma OPN düzeylerinde bir farklılık olmaması, OPN'nin AS'de inflamasyon üzerine az veya hiçbir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Yaptığımız analizlerde hastalığın radyolojik evrelemesi olan BASRI skorları ile OPN arasında bir bağıntı tespit etmedik. Bu durumu açıklamak zor. Ancak unutulmamalıdır ki BASRI skorları hastalığın güncel durumundan ziyade kronik bir süreci yansıtmaktadır.

AS'de inflamasyon ve yapısal hasar arasındaki ilişki tam anlamıyla açıklanamamıştır (20). Yapılan çalışmalarda AS'de hastalık aktivitesi ile yapısal hasarın ilişkili olmadığı, radyolojik progresyona medikal tedavilerin etkisiz olduğu, inflamasyon baskılınsa dahi yapısal hasarın devam edebileceği ve OPN'nin inflamasyondan bağımsız olarak kemik yapısal hasarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (3, 21, 22).

Çalışmamızın değerlendirilmesinde bazı limitasyonlar da bulunmaktadır. Hastaların aldıkları medikal tedaviler öncesi ve sonrası bir değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca radyolojik değerlendirmeye ilaveten kemik yapım-yıkım göstergelerinden herhangi bir biyokimyasal parametre kullanılmamıştır. Ancak bu çalışmada en az 3 aydır anti-TNF-alfa tedavisi alan hastaların sayısının fazlalığı dikkat çekicidir.

Sonuç olarak AS'li hastalarda plazma OPN düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum medikal tedavi, klinik ve laboratuvar parametreleri ile bağıntılı değildir. Ancak özellikle OPN AS'nin patogeneizde ve klinik süreçteki rolünü araştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bekli de bu çalışmalar ışığında AS'de kemik yapım-yıkımın modifiye eden yeni ilaçlar gündeme gelebilecektir.

Kaynaklar

1. Van der Linden S. Ankylosing spondylitis. In: Kelley N, Ruddy S, Haris E, Sledge C (Ed). Textbook of Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 969-982.
2. Danyan M, Guner A, Tuncer S, Bilgiç A, Arasıl T. Disability in ankylosing spondylitis. Disabil Rehabil 1999; 21: 74-79.
3. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthritis: what is the target of the immune response? Ann Rheum Dis 2000; 59: 985-994.
4. Oldberg A, Franzen A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 8819-8823.

5. O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, Berman JS. Osteopontin (Eta-1) in cell-mediated immunity: teaching an old dog new tricks. *Immunol Today* 2000; 21: 475-478.
6. Chellaniah MA, Kizer N, Biswas R, *et al.* Osteopontin deficiency produces osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 173-189.
7. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem* 1998; 72: 92-102.
8. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin-a possible anchor of osteoclast to bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4473-4475.
9. Dodds RA, Connor JR, James IE, *et al.* Human osteoclasts, not osteoblasts, deposit osteopontin onto resorption surfaces: an in vitro and ex vivo study of remodeling bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1666-1680.
10. Yamamoto N, Sakai F, Kon S, *et al.* Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2003; 112: 181-188.
11. Shio K, Kobayashi H, Asano T, *et al.* Thrombin-cleaved osteopontin is increased in urine of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 704-710.
12. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, *et al.* Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008; 47: 1775-1779.
13. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
14. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
15. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, *et al.* Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
16. Braun J, Pham T, Sieper J, *et al.* ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
17. Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science* 1996; 271: 509-512.
18. Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, *et al.* Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen-induced arthritis: possible involvement osteopontin in bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1094-1101.
19. Mishima R, Takeshima F, Sawai T, *et al.* High plasma osteopontin levels in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 167-172.
20. Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The concept of disease modification in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2002; 29: 1583-1585.
21. Landewe R, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Van der Heijde D. Function in patients with ankylosing spondylitis is the result of patient-reported Disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 88-89.
22. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, *et al.* Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1324-1331.