



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
NATRIÜRETİK PEPTİD SEVİYELERİ VE OKSİDATİF
STRESLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra SONBAHAR

KAYSERİ – 2010



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

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
NATRIÜRETİK PEPTİD SEVİYELERİ VE OKSİDATİF
STRESLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra SONBAHAR

Danışman
Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Memleketim olan Kayseri’de 11 yıl eğitim ve öğrenim gördüğüm Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin kuruluş çalışmalarına öncülük eden, ebediyete intikal etmiş tüm saygıdeğer büyüklerim ve hocalarıma, halen görevine devam etmekte olan üniversite çalışanlarına minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; Prof. Dr. Mehmet KIRNAP’a, Prof. Dr. Hüseyin DEMİR’e, Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN’e bana olan tüm katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tez süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarda yardım eden; sakın, hoşgörülü, anlayışlı ve güler yüzlü tavırları ile örnek aldığım, gösterdiği sabır, emek ve önderliği için minnettar olduğum Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ’a çok teşekkür ederim.

Sadece biyokimyasal parametrelerin çalışmalarını yapmakla kalmayan, tezimin başlangıç aşamasından beri destek olan ve parlak fikirlerinden, tecrübelerinden faydalanma ve sanatkâr ruhunu tanıma şansına sahip olduğum Doç. Dr. Cevat YAZICI’ya ve kanların toplanma ve çalışılma aşmasında yardımları olan Doç. Dr. Duygu PERÇİN’e, Dr. Feray ERDEM’e, Dr. Didem BARLAK KETİ’ye, Uzm. Biyolog Mustafa AL’a, biyolog Figen PER’e, teknisyen Celil TEKCAN’a ve tüm merkez biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, istatistiksel analizde yardımcı olan sayın Ruşen EREZ’e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bana sadece iş arkadaşı olmayan, her zaman destekleriyle beni onure eden sevgili asistan doktor arkadaşlarıma, fizyoterapistlere, hemşirelere ve kliniğin diğer personeline teşekkür ederim.

Öğrencileri olma şansına sahip olamadığım ama hayatı öğrendiğim ve borçlu olduğum, emektar ve saygıdeğer annem ve babam; Gülşen-Sami SONBAHAR’a, desteğini her zaman yanımda hissettiğim kardeşim Nihat SONBAHAR’a, asistanlığımın bana en büyük armağanlarından biri, ortak olmak her sevince, her derde, kedere ve yürümek beraberce el ele sözlerinin karşığı olan, ablam; Uzm. Dr. Süreyya CURA’ya ve burada ismini yazamadığım sevgili gönül kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	3
2.2.SERBEST RADİKALLER	20
2.3 ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	23
2.4. OKSİDATİF STRES.....	23
2.5. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ	24
2.6. NATRİÜRETİK PEPTİDLER	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	80
EKLER.....	95
KABUL ONAY	102

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
CRP	: C- Reaktif Protein
DMARD	: Yavaş etkili antiromatizmal ilaç
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	: Human Lökosit Antijen
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç
OA	: Osteoartrit
RA	: Romatoid Artrit
SF-36	: Kısa form-36
SİE	: Sakroiliak eklem
SPA	: Spondiloartropati
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
VAS	: Vizüel Analog Skala
Mİ	: Miyokard infarktüsü
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
ANP	: Atrial natriüretik peptid
BNP	: Beyin natriüretik peptid
CNP	: C tip natriüretik peptid
LHP	: Lipid hidro peroksit
MPO	: Myeloperoksidaz
TOK	: Total oksidan kapasite

TAOK	: Total anti oksidan kapasite
NT	: N (azot) terminal
CT	: C (karbon) terminal
DTNB	: Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)
GSH	: Redükte glutatyon
HO[•]	: Hidroksil
HO[•]	: Hidroperoksi
H₂ O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
HSP	: Isı şok proteini
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
O₂	: Moleküler oksijen
¹ O₂	: Singlet oksijen
O₂[•]	: Süperoksit
ONOO⁻	: Peroksinitrit
ROO	: Lipid peroksi radikali
ROOH	: Lipid hidroperoksit
SH	: Serbest tiyol
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
-S-S-	: Disülfid
NK	: Naturel killer
Nu	: Numara

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye New York tanı kriterleri	8
Tablo 2. AS'li total hasta, aktif, remisyon, inaktif gruplar ile kontrol grubunun temel özellikleri.....	41
Tablo 3. Hastaların ilaç kullanım durumları.....	41
Tablo 4. AS'li aktif ve inaktif grup arasında klinik parametrelerin ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 5. AS'li aktifken 3 ay sonra remisyonla giren hastaların klinik parametrelerin karşılaştırılması	42
Tablo 6. AS'li total hasta grubu ile kontrol grubu arasında ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 7. AS'li aktif, inaktif grup ile kontrol grubu arasında ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 8. AS'li aktifken 3 ay sonra remisyonla giren hastaların ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 9. AS'li aktif ve inaktif grup arasında kısa form-36 parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 10. Aktifken 3 ay sonra remisyonla giren hastalar arasında kısa form-36 parametrelerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 11. Tüm gruplara ait anlamlı bulunan, tüm klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Solunum patlaması ve aktif nötrofil kaynaklı oksidanlar	25
Şekil 2. ANP, BNP, CNP'nin moleküler yapısı	34
Şekil 3. Hasta grubunda AOPP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki korelasyon	54
Sekil 4. Aktif hasta grubunda proANP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki korelasyon	54
Şekil 5. Aktif hasta grubunda proANP ve Neopterin seviyeleri arasındaki korelasyon.	55
Şekil 6. Aktif hasta grubunda proANP ve albümin seviyeleri arasındaki korelasyon...	55
Şekil 7. Aktif hasta grubunda NTproCNP ve LHP seviyeleri arasındaki korelasyon	56

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA NATRİÜRETİK PEPTİD SEVİYELERİ VE OKSİDATİF STRESLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ankilozan spondilitli (AS) hastalarda serum natriüretik peptidlerinin rolünü ve natriüretik peptid düzeyleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2009– Ocak 2010 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran 45 AS tanımlı hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Bath AS Hastalık Aktivite İndeksine (BASDAI) göre hastalar aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ), Bath AS fonksiyonel indeksleri (BASFI), kısa form-36 (SF-36) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi gibi akut faz reaktanları değerlendirildi. Natriüretik peptid (NP) ailesinden; proatrial natriüretik peptid (proANP), brain natriüretik peptid (BNP), N Terminal proC tip natriüretik peptid (NTproCNP) ile neopterin, lipid hidro peroksit (LHP), myeloperoksidaz (MPO), total oksidan kapasite (TOK), total anti oksidan kapasite (TAOK) serum seviyeleri ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) profili, ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) ve tiyol düzeyleri çalışıldı. Aktif ve inaktif grubun sonuçları yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri benzer olan 20 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldı.

Bulgular: AS'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında neopterin, TNF- α , TOK, TAOK, proANP ve NTproCNP konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. AS hastalarında ESH, CRP, AOPP, MPO, LHP ve BNP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik, tiyol ve albümin seviyelerinde ise düşüklük saptandı. Aktif grup, inaktif grup ve kontrol grubunun akut faz reaktanları karşılaştırıldığında; ESH ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken, aktifken remisyona giren hastaların; aktif ve remisyon durumları arasında ESH ve CRP değerleri açısından fark yoktu. Aktif grubun serum AOPP ve MPO seviyeleri; inaktif grup ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek iken, inaktif grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Aktif ve inaktif grubun serum LHP ve tiyol seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde farklılık gösterdi. Aktifken remisyona giren hastaların NTproCNP, AOPP ve LHP seviyelerinde anlamlı azalma

saptanırken, tiyol ve albümin seviyelerinde anlamlı artış saptandı. Total hasta grubunda serum AOPP seviyelerinin; BASDAI, BASFI, CRP ve ESH düzeyleri ile, serum proANP seviyelerinin; neopterin düzeyleri ile, NTproCNP seviyelerinin; TOK ve LHP düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Total hasta grubunda olduğu gibi tüm subgruplarda da serum NTproCNP seviyeleri, LHP düzeyleri ile anlamlı şekilde korele bulundu. Aktif grupta serum proANP seviyelerinin; BASDAI skoru ve neopterin düzeyleri ile, serum BNP seviyelerinin; MPO ve TOK düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi. İnaktif grupta serum NTproCNP seviyelerinin, TOK düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi. Remisyon grubunda serum proANP seviyelerinin MPO ve neopterin düzeyleri ile, serum BNP seviyelerinin AOPP, MPO ve neopterin düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma AS'li hastalarda serum proANP ve AOPP seviyelerinin hastalığın klinik aktivitesini yansıtabileceğini ve hastaları izlemede yardımcı olabileceğini gösterdi. AS'li hastalarda MPO aktivitesinin yüksek tespit edilmesi, bu hastalarda aktif nötrofiller tarafından üretilen aşırı serbest oksijen radikallerinin patogeneze rolü olduğunu düşündürdü. Ayrıca AS'li hastalarda AOPP ve LHP seviyelerinin yüksek tespit edilmesi; bu hastalarda protein ve lipid oksidasyonunun hastalık patogeneze katkıda bulunabileceğine işaret etti. NP'lerle oksidatif stres arasında ilişki olduğu ve NP'lerin de AS patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Natriüretik Peptid, Oksidatif Stres, BASDAI

NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND THE CORRELATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study is assessing the role of serum levels of natriuretic peptides and the correlation of oxidative stress in patients with ankylosing spondylitis

Patients and Methods: This study has been carried out in Erciyes University Medical Faculty Physical Medicine and Rehabilitation Department, between June 2009 and January 2010 on patients with ankylosing spondylitis (AS). Fortyfive patients with AS and twenty healthy controls were enrolled. According to Bath AS Activity Index (BASDAI), patients were divided into two groups as active and inactive. Their body mass index (BMI), Bath AS Functional Index (BASFI), Short Form-36 (SF-36) and acut phase reactants such as erithrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were assessed. Serum levels of pro atrial natriuretic peptide (proANP), brain natriuretic peptide (BNP), N terminal pro C type natriuretic peptide (NTproCNP) who were from natriuretic peptide (NP) family and myeloperoxidase (MPO) activity, serum levels of total lipid hydroperoxides (LHP), neopterin, total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAOS), tumour necrosis factor alpha (TNF- α), advanced oxidation protein products (AOPP) and thiol levels were assayed.

Results: The results of total patient, active and inactive groups were compared with those from age, gender and body mass index (BMI) matched 20 healthy controls. There was no significant difference in neopterin, TNF- α , TOS, TAOS, proANP and NTproCNP concentration between patients with AS and healthy controls. ESR, CRP, AOPP, MPO, LHP and BNP levels were significantly higher in patients with AS than in controls. Thiol, albumin levels were significantly lower in patients with AS than in controls. There was statistically significant difference between acut phase response markers, ESR and CRP levels of active group and inactive group. However, there was no statistically significant difference between acut phase response markers, ESR and CRP levels of active patients and their remission status. AOPP and MPO levels were significantly higher in active group than in inactive group and control group. However, there was no difference in AOPP and MPO concentration between inactive group and

control group. LHP and thiol levels were statistically significant different in active and inactive group than in control group. NTproCNP, AOPP and LHP levels were significantly higher in patients who were active status than in remission status. Thiol, albumin levels were significantly lower in patients who were active status than in remission status. Serum AOPP levels correlated with BASDAI and BASFI scores, CRP and ESR levels in patients with AS. Serum proANP levels correlated with neopterin and NTproCNP levels correlated with TOS and LHP levels in patients with AS. As total patient group; in the other subgroups NTproCNP levels correlated with LHP levels. Serum proANP levels; correlated with BASDAI scores and neopterin levels and also BNP levels; correlated with MPO ve TOS levels in active group. Serum NTproCNP levels; correlated with TOS levels in inactive group. Serum proANP levels; correlated with MPO and neopterin levels and also serum BNP levels; correlated with AOPP, MPO and neopterin levels in remission group.

Conclusions: These results indicate that serum AOPP and proANP levels may reflect clinical activity of disease and may be helpful for monitoring patients with AS. The higher levels of MPO activity showed us enhanced production of ROS by activated neutrophils play a role in the pathogenesis of AS patients. Also higher levels of AOPP and LHP showed that protein oxidation and lipid oxidation was related to the pathogenesis of AS pathogenesis. It is thought that NPs related to the oxidative stres in patients with AS and may play an important role of the pathogenesis.

Key Words: Ankylosing Spondylitis, Natriuretic Peptide, Oxidative Stress, BASDAI,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), insan lökosit antijeni (HLA-B27) ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve farklılaşmamış spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) hastalık grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir. SpA alt tipine bakılmaksızın bu grubun temel klinik özellikleri, sakroiliit ve aksiyel iskelette inflamatuvar tipte bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveitir (2).

Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır (1). Serbest radikallerin biyolojik sistemlerin içinde varlığının ispatlanmasından bu yana başta romatoid artrit (RA), kollajen doku hastalıkları (KDH), SpA'lar, osteoartrit (OA), vaskülitler olmak üzere serbest radikal ve antioksidan sistemlerin çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogeneziindeki rolleri ve önemi üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte AS'nin sebep olduğu inflamatuvar hasarda oksidatif stresin kesin rolü henüz aydınlatılamamıştır. Ancak birçok çalışma reaktif oksijen türlerinin inflamatuvar hastalıkların oluşumunda önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (3).

Natriüretik peptid (NP), sıvı ve elektrolit dengesini içeren birçok durumda; vazodilatasyon, düz kas proliferasyonu ve immün hücrelerin reaktivitesinde önemli rol alır (4). Son zamanlarda NP'nin immün sistemle olan ilişkisini ortaya koymaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Daha çok *in vitro* olarak yapılmış çalışmalara karşın; sınırlı sayıda *in vivo* çalışmalar da mevcuttur (4,5). Ayrıca NP'nin antioksidan ve

antiinflamatuvar özelliklerinin de olduğu rat çalışmalarıyla ortaya konulmuştur (6). Literatürde AS'li hastaların serum/plazmasında natriüretik peptid düzeyini değerlendiren; natriüretik peptid ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen ve AS patogenezindeki yerini sorgulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikle birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına sebep olan yaygın bir inflamatuvar romatizmal hastalık olan AS'de, serum NP'nin rolünü ve NP düzeyleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit, esas olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize olan ve periferik eklem tutulumu da gösterebilen seronegatif SpA grubu hastalıkların prototipini oluşturur. HLA-B27 antijeni ile ilişkili etiyojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, ilerleyici ve sistemik bir romatizmal hastalıktır. Seronegatif spondiloartritler içerisinde yer alan hastalıklar; ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve undiferansiye spondiloartrittir (2).

Ankilozan spondilitte ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli hastalık yakınmalarıdır. “Ankylosing Spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” (eğilmiş) ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden türemiştir. AS tanısı için diğer seronegatif SpA’ların ekarte edilmesi gereklidir (1).

2.1.1 Tarihçe ve Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit ilk kez 1691’de Bernard Connor isimli İrlandalı tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloze bir iskelette tanımlanmıştır. 1850’de Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta tanımlamıştır. Bunu 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in, 1898 yılında Marie’nin olguları izlemiştir. Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (1, 2). 1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir. 1960 ve 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psöriatik artrit ve enteropatik artrit

arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya atılmıştır. 1961’de Roma ve ardından 1966’da New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (7).

Ankilozan spondilit, daha çok genç insanları etkileyen bir hastalıktır. Erkekler hastalıktan yaklaşık 2’ye 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda hastalığın daha hafif seyrettiği, daha geç yaşta başladığı ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (1). Ankilozan spondilit prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır. Amerikalı beyazlarda %0.2, Alman beyazlarda %0.9, kuzey Norveç popülasyonunda %1.4’e kadar değişmektedir (8). İzmir’in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA %1.09 iken AS prevalansı %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği izlenmiştir (SpA için %1.05 ve AS için %0.49) (9). Hastalığa yatkınlık HLA-B27’ye bağlıdır ve grupların çoğunda, AS’li olguların %90’ından fazlasında pozitifdir. Hastalığın prevalansı farklı etnik popülasyonlarda bu genetik polimorfizmin sıklığına paralellik gösterme eğilimindedir (8).

2.1.2. Etyoloji

Ankilozan spondilit ve diğer SpA’ların kesin sebebi henüz bilinmemektedir. Fakat patogeneizde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıkla ilgili genetik dağılımın miktarı değişkendir. AS ile ilgili ikiz çalışmaları hastalığın patogenezinde geniş bir genetik dağılımı öngörür. İngiltere’de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumundaki rolünün %97 olduğunu düşündürmüştür (10). Bir başka çalışmada hastalığın monozygotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (11). Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önde geldiğini göstermektedir.

Bakterilerin spesifik bir rolü olduğu düşünülmemekle birlikte, insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Salmonella ve Campylobacter gibi mikroorganizmaların genetik yatkınlığı olan bireylerde eklem semptomları ve entezite yol açabildiği gösterilmiştir. AS’li monozygot ikizler, sağlıklı ikizlerle karşılaştırıldığında; Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes ve Candida albicans’a karşı hücrel

hiperaktivite saptanmıştır (2, 7). AS'li hastaların çoğunda barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfosalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici bir unsur olabileceğini düşündürmektedir. AS'li hastaların sakroiliak eklem (SİE) biyopsilerinde; T hücreleri, makrofajlar, transforming growth factor beta (TGF- β) ve yüksek düzeyde tümör nekrozis faktör (TNF- α) bulunması bir mikroorganizmanın hastalığı tetikleme ihtimalini desteklemektedir (7, 8).

2.1.3. Patogenez

Histopatoloji

Ankilozan spondilit, histopatolojik olarak SİE ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Ayrıca gözler başta olmak üzere, gastrointestinal kanalda ve eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir. Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (aşıl tendonu) AS'de daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. İnflamatuar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozusu tümüyle etkileyecek biçimdedir. SİE'lerin histopatolojik olarak incelemesinde, erken dönemde hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların yıkımına neden olur. Bu yapının yerini zamanla değişik derecelerde fibröz disk, yeni kemik ve kartilaj dokusu alır. Son aşama ise kondral füzyon ve ankilozdur (1, 2).

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla yoktur, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüler kemikleşme görülebilir. Normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, SiE'in ligamentöz (üst) bölümünde görülürken sinovyal bölümün ankilozu sadece AS'de görülür (7). Erken

lezyonlarda T hücrelerinin, makrofajların ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi söz konusudur. Dokularda CD4 hücreler daha başta olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α ile daha az oranda da olsa TGF β ekspresyonu görülür (12). İnflamasyon dokusunda doğal katil hücreler (natural killer-NK), B lenfositleri, uyarılmış T hücreleri ve CD68+ makrofajlar dışında artmış oranda CD163 eksprese eden makrofajlar bulunur. CD 163+ makrofajlar, sinovyal doku dışında, inflamasyonlu kolon mukozasında da artmıştır. TNF- α ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaları yanında, ortama saldıkları CD 163 molekülleri ile T hücre fonksiyonlarını da etkileyebilirler (13).

İmmunogenetik faktörler

Spondiloartropatilerde, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLAB27 ile açıklanırken, majör histocompatibility complex (MHC)'in içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat bunlar daha az önemlidir. MHC'de yerleşmiş TNF- α geni de diğer bir aday genidir. Ancak, bu hastalığın oluşumunda TNF- α polimorfizminin major rolü tespit edilememiştir (1, 2).

Genom genişliğinde zincir görüntülenmesi birçok genetik belirteçin farklı kromozomlarda dağıldığını göstermiştir. Bunların arasında hastalık ile kesin ilişkisi gösterilememiş birçok belirteç vardır. Açık olan gen belirteçleri, psöriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SpA'lara predispoze olabilen hastalıklarla ilgili genleri, antijen sunumu ya da sitokin cevabı gibi immün yanıt ile ilgili olan genleri çevreleyen belirteçleri içerir. Örneğin, akut anterior üveitin varlığı kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14). Ankilozan spondilit için TGF β ve interlökin 6 (IL-6) polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir (2). Böylece HLA-B27 dışındaki genler için belirli bir dağılımdan söz edilebilir. Genetik araştırmaların birçoğu hastalığın oluşumu üzerine etki ile ilgilidir. Ancak hastalığın şiddeti üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar da vardır. Hamersma ve arkadaşları (15) 173 aile üzerinde yaptıkları, genetik faktörler ve hastalık aktivitesini değerlendiren bir çalışmada, hastalığın şiddeti üzerine çevresel etkilerden ziyade güçlü genetik etkiyi gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

HLA-B27 dahil bütün olarak MHC genleri AS'ye yatkınlığın yarısından sorumludur; bu nedenle ek genetik ve çevresel faktörler de önemlidir. Başka bir HLA sınıf I alleli olan HLA-B60, hem HLA-B27 pozitif hem de negatif bireylerde AS riskini 3 kat artırır (8).

2.1.4. Tanı kriterleri

Ankilozan spondilitin tanısında en önemli ipuçları öyküden elde edilir. Bel ağrısının hastayı gece uykudan uyandırması, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, egzersiz ile ağrının azalması, 35 yaşından önce başlangıç ve ağrının kronikleşme eğilimi tanıda önemlidir (1). Özellikle omurga ve SiE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Klinik belirti ve bulguları patognomonik olmayan hastalıklarda, gecikmeden tanı konulmasının yanı sıra farklı merkezlerde değerlendirilen hastalara standart bir yaklaşımla tanı konulmasını sağlamak amacıyla tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla AS için ilk olarak 1961 yılında Roma tanı kriterleri ve takiben 1966 yılında New York tanı kriterleri geliştirilmiş olup, daha sonrasında bu tanı kriterlerinin seçiciliğini ve duyarlılığını artırmak için çeşitli revizyonlar yapılmıştır. Böylece son olarak 1984 yılında, günümüzde de halen yaygın olarak kullanılmakta olan Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir. Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Modifiye New York tanı kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 ya da bilateral evre 2-4 sakroiliit varlığı ile kesin AS tanısı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da hiçbir klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterlerin (unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit) tespit edilmesi ise olası AS tanısına işaret eder (2, 16).

Roma ve New York tanı kriterleriyle ile karşılaştırıldığında benzer spesifiteye sahip olmakla birlikte modifiye New York kriterlerinin sensitivitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu kriterlerin hiçbirisi erken tanıda yardımcı değildir ve daha çok hastalığın sınıflandırılmasında yol göstericidir. Etyolojisi kesin belli olmayan tüm hastalıklar gibi AS tanısı da klinik özelliklere göre konulur. Eşlik eden başka hastalık yoksa *idiopatik* veya *primer*, psöriasis veya kronik inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikteyse *sekonder* olarak tanımlanır (2, 7, 17).

Tablo 1. Modifiye New York tanı kriterleri

MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984

1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzelip istirahatle azalmayan bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4. a. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
b. Evre 2-4 bilateral sakroiliit

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Ankilozan spondilitin klinik belirtileri genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır. Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede hissedilse de çoğu zaman lokalizasyonu zor olabilir. Bazen belde, siyatalji ile karışacak şekilde uyluk arka yüzünde hissedilebilir. Başlangıçta genelde tek taraflı ve aralıklı olurken, birkaç ay içerisinde devamlı ve iki taraflı hissedilebilir. Künt ve şiddetli bir ağrı olabilir. Öksürme, hapşırma veya belin ani hareketleri ile artabilir. Sabah tutukluğu; 3 saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ile tutukluğu ayırt edemeyebilir (7). AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroiliite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşur (1).

Entezitis, AS'ye özgü bir bulgu olup, ligamentlerin ve tendonların insersiyon bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Hem entezitis hem de sinovit, AS'de gözlenen aksiyel ve periferik artrite büyük oranda katkıda bulunur. Entezitis; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanında kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Yaygın olarak görülen duyarlı yerler; manubriosternal eklemler, kostokondral eklemler, humerusun büyük tüberositası, medial ve lateral

epikondil, iliak krest, spina iliaka anterior süperior, femurun büyük trokanteri ile medial ve lateral kondilleri, aşil tendonunun insersiyosu, kalkaneusun plantar fasiası, vertebraların spinöz çıkıntıları, tuberositas ishium, iliak kanadın posterior süperiorudur (2, 7). Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezitis sorumludur ve bu durum SİE'lerin füzyonuyla sonuçlanabilir. Entezitis aynı zamanda birçok omurga dışı bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusta plantar fasya ve aşil tendonunun bağlantı yerleri olup anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir. Plantar fasiite bağlı kalkaneal spurlar birkaç ay içerisinde genellikle radyografik olarak gözle görülebilir duruma gelirler. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entesitis ve oligoartrit olabilir (2, 18).

Sakroiliitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekadına kadar gelişme gösterir. Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu (kök eklemleri) hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Hastalığın ilerlemesi ile ciddi postural değişiklikler sonucu kalça fleksiyon kontraktürü gelişebilir ve ilerlemiş kalça tutulumu sıklıkla total kalça artroplastisi ile sonuçlanır (2, 7). Hastalığın çocukluk döneminde ortaya çıkan formu (juvenil ankilozan spondilit), erişkin formu ile karşılaştırıldığında, juvenil hastalıkta daha fazla kalça tutulumu görülür ve bu hastalar total kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç duyarlar (18).

Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşebilir. Tipik olarak kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyreder. Periferik artritin olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür. Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Birçok çalışmada, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz (OP) AS'nin önemli bir bulgusu olabilir (2).

2.1.5.2. Ekstraartiküler Tutulum

1. Genel Belirtiler (Sistemik bulgular)

Ankilozan spondilitli birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir (2).

2. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit (AAU) AS'nin en yaygın ekstra-artiküler tutulumu olup, hastaların %25-40'ında gözlenir (1). Bazen hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. AAU; iris ve silier cismin inflamasyonu ile karakterizedir. Hastalarda çoğunlukla ani başlayan bir oküler ağrı, fotofobi, kızarıklık, lakrimasyon ve görme bulanıklığı vardır. Oküler komplikasyonların aktivitesi ve şiddeti, artiküler hastalıkla ilişkili olmakla birlikte periferik artrite sahip hastaların AAU gelişmesi daha sıktır (19).

3. Kardiyovasküler tutulum

Son dönemlerde yapılmış çalışmalarda AS'li hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumunun önceden bilindiği kadar nadir olmadığı ortaya konulmuştur. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AS'li hastalarda iletim bozukluklarının, kalp kapak hastalıklarının ve kardiyomiyopatilerin daha sık olduğu tespit edilmiştir (17). Atriyoventriküler ve intraventriküler dal blokları sık görülen kardiyak iletim bozuklukları arasında yer almaktadır (2). AS'li hastalarda kardiyak iletim bozukluklarının 24 saatlik Holter monitörizasyonu ile değerlendirildiği çalışmalar, bu hastalarda atrial ve ventriküler ekstrasistollerin de sık görüldüğünü işaret etmektedir (17, 20). Özellikle aort kapağı başta olmak üzere, kalp kapaklarında minör kalınlaşmalardan nodüllere ve tutulan kapakların cerrahi olarak replasmanını gerektirecek şiddette yetmezliklere kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu yapısal değişiklikler söz konusu olabilir. AS sürecinde kardiyovasküler sistem tutulumun gerçekleştiği fakat hastanın henüz semptomatik hale gelmediği dönemde, aort kökünün ve kapak hastalıklarının incelenmesinde ekokardiyografi oldukça yararlı ve girişimsel olmayan bir tetkiktir (2, 17).

4. Plevropulmoner sistem tutulumu

Rosenow ve arkadaşlarının (21) yaptıkları retrospektif çalışmada; 2080 AS'li hastanın kayıtları incelenmiş ve sadece 28'inde (%1.3) plevropulmoner tutulum saptanmıştır. Bunlar içerisinde en sık apikal fibrobüllöz lezyonlar yer alırken plevral kalınlaşma/effüzyon, aspergillom ve pnömotoraks öyküsü olanlar da tespit edilmiştir. Apikal pulmoner fibrozis üzerine çeşitli hipotezler öne sürülmekle birlikte etyolojisi tam olarak ortaya konamamıştır. Genellikle asemptomatik ve bilateraldir, yavaş progresyon gösterir. Sıklıkla lineer ve yamalı opasiteler şeklinde olan direkt grafi bulguların tesadüfen tespit edilmesiyle tanı konur. Bu lezyonlar ileri dönemlerde kistik

hale gelebilir. Oluşan kavite içerisinde mikroorganizmalar (en sık Aspergillus) kolonize olarak öksürük, dispne ve hemoptizi gibi semptomlara neden olabilir (22). Son yıllarda, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin (HRCT) yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla akciğer parankiminde oluşan değişikliklerin ayrıntılı olarak incelenmesi mümkün hale gelmiştir (1).

5. Nörolojik tutulum

Özellikle hastalığın geç dönemlerinde spinal tutulumun ilerlemesiyle nadir olmakla birlikte bazı nörolojik komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Rijid ve osteoporotik bir omurgada minör travmalar sonucu kırıklar gelişebilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede oluşur. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılır, kırık hattı genelde transversdir. C5-C6 ve C6-C7 en sık etkilenen seviyelerdir. Eğer bu kırığa dislokasyon da eşlik ederse kuadriplejiye neden olabilir. Tanı konmamış ya da tedavi edilmemiş fraktür psödoartroza veya spondilodiskite neden olabilir (23). Odontoid prosesin ve transvers ligamanın erozyonu sonucu spontan olarak anterior atlanto-aksiyel subluksasyon meydana gelebilir. Genellikle geç dönemde ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda siktir. Kauda equina sendromu nadir görülen fakat ciddi bir geç dönem komplikasyonudur. Yavaş progresyon gösterir ve simetriktir. Bu sendroma genişlemiş kaudal sak ve multipl divertikülün eşlik ettiği araknoiditin neden olduğu düşünülmektedir (17).

6. Renal tutulum

Ankilozan spondilitli pek çok hastada IgA nefropatisi bildirilmiştir. IgA nefropatisi olan bu hastalarda bulgular ortaya çıktığında çoğu kez artmış IgA düzeyi (%93) ve renal bozukluk (%27) vardır. Mikroskopik hematüri ve proteinüri hastaların %35'e varan bölümünde oluşabilir. Bu bulguların daha sonra gelişen renal işlevlerde bozulmada önemli olup olmadığı açık değildir. Amiloidozis (sekonder tip) nadir bir komplikasyondur. Abdominal derialtı yağ aspirasyonu ile saptanan amiloid birikimleri, her zaman kötü renal prognoz ile ilişkili değildir (1).

7. Gastrointestinal tutulum

Ankilozan spondilitli hastaların %60'ında terminal ileum ve proksimal kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir. AS'li bu hastaların büyük bir çoğunluğunda, subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik hale gelmezler. AS'deki

bağırsak inflamasyonunun subklinik crohn hastalığını temsil edebileceğine dair bir görüş de vardır (2, 17).

2.1.6. Fizik Muayene Bulguları

Ankilozan spondilitin erken tanısı için özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hastalığın erken evrelerinde bazen klinik bulgular minimaldir. Erken tanıda SiE ve omurganın muayenesi, göğüs ekspansiyonunun ölçülmesi, kalça ve omuz eklemlerinin eklem hareket açıklıklarının ölçümü ve entezitise ait bulguların araştırılması önemlidir. Sıklıkla gözden kaçan entezitis değişik bölgelerdeki hassasiyet şeklinde saptanabilir. Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olsa da lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroiliiti belirlemek mümkündür. İnspeksiyonla normal lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak uzaklığı ölçülerek değerlendirilebilir, ancak kalça ekleminde kısıtlılık yoksa yer-parmak uzaklığı normal bulunabilir. Öne fleksiyonun değerlendirmesinde kullanılan bir diğer test Dr. Von P. Schober tarafından (1937) tanımlanan *Schober testi*'dir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmaklarını zemine degdirmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 14 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan, Macrea ve Wrigth'ın tanımladığı (1969) *Modifiye Schober testinde* ise lumbosakral bileşke hizasındaki venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir (1, 17).

SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'ye germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine doğru bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla sakroiliak ağrı ortaya çıkar. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direk basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. *Gaenslen testinde* hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından

sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır. Hasta yan yatarken, pelvis ve kalça eklemi fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyonda iken, dize aşağı doğru veya hasta sırt üstü yatarken iliak kanatlara önden dışa doğru basınç uygulanması ile ağrı tetiklenebilir. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyonun yerini fibrozis ankiloza bıraktığı durumlarda bu testlerle sakroiliak ağrı oluşmayabilir (1, 24).

Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma hastalığın erken dönemlerinden itibaren saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden veya kadınlarda meme altı hizasından göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenebilir. Yaş ve cins faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır (1).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemden hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (7, 23).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilitte tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. En karakteristik laboratuvar anormallik ESH ve diğer akut faz reaktanlarındaki; özellikle de CRP yükselmedir. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir. ESH ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesidir (25, 26). Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albüminidir.

Romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biyopsi spesifik değildir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir. Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA-B27 sağlıklı insanlarda da pozitiflik gösterebilir. Farklı fikirler olmakla

beraber genel popülasyonda HLA-B27 pozitif olma riskinin %1-7 arasında seyrettiği bildirilmiştir (27). Çoğu hastada serum IgA seviyeleri artar ancak patojen bakterilere karşı antikorları temsil edip etmediği halen araştırılmaktadır. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatin kinaz düzeylerinde bir miktar artış olabilir fakat önemleri belli değildir (25). Solunum testlerinde total akciğer kapasitesi ve vital kapasite orta derecede azalmış ve genellikle rezidüel akciğer hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır. Hava akımı ölçümleri normaldir (26).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

Ankilozan spondilit sinovyal ve kartilaginöz eklemleri, tendon ve ligamanların yapışma yerlerini etkiler. AS'in karakteristik radyolojik değişiklikleri SİE'de ve omurga üzerinde diskovertebral, apofizyal, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde olur (1). Sakroiliit, genellikle bilateral olarak, AS'nin en sık ve en erken radyografik belirtisidir (7). Aksiyel iskeletin konvansiyonel radyografisi; pelvisin (kalça eklemleri dahil) anteroposterior (AP) radyografisi ve üç spinal segmentin AP ve lateral görüntülerini içerir. SİE'lerin özel çekimleri oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleridir (2). Çalışmalar görüntü kalitesindeki yükselmeye rağmen sakroiliitin saptanmasında özel grafilerin daha üstün olmadığını göstermiştir. Bu nedenle özellikle genç hastalarda AP pelvis grafisi dışında ikinci bir grafinin çekilmesinden kaçınılmalıdır (28).

Sakroiliitin ilk radyografik belirtileri genellikle alt üçte ikilik bölümde yani sinovya ile kaplı eklem aralığında "yalancı genişleme" ve eklem kenarlarının biri ya da her ikisinde sklerozdur. Daha ileri dönemde, her iki eklem kenarında skleroz ve erozyonlar görülür. Daha sonra ise eklemden kemiksi füzyon ve skleroz kaybı oluşur. SİE'de tam kemik ankilozu oluşabilir (7, 8). Tendonların ve ligamentlerin kemiğe tutunma bölgelerinde kemik erozyonlar ve osteitis (entesopati) sıkça gözlenmektedir, özellikle iskial tuberositaslarda, iliak krestte, femoral trokanterde, kalkaneusta ve vertebranın spinoz çıkıntılardadır (26). Sindesmofitlerin gelişimlerinin erken evrelerinde, anulus fibrozusun yüzeyel katmanlarının inflamasyonu, bunu izleyen komşu omur cisimlerinin köşelerinde gelişen reaktif skleroz ve erozyonlar mevcuttur (29). Vertebra korpuslarının köşelerinde, kronik inflamasyon nedeniyle gelişen erozyon ve skleroz direkt grafilerde artmış opasiteye ve vertebra köşelerinin parlak görünümüne neden olur (Romanus belirtisi) (28). Destruktif osteitis ve yapım kombinasyonu omur cisimlerinin "kareleşmesi" ne neden olur, bu kareleşme anulus fibrozusun giderek ossifiye olması ve

sonunda oluşan sindesmofitlere bağı olarak omurlar arasındaki "koprüleşme" ile ilişkilidir (29). Çoğunlukla bunlara eşlik eden inflamatuvar değişiklikler, apofizer eklemlerin ankilozu ve yan yana olan bağların ossifikasyonu olur. Belli sayıda hastada bu durum vertebral kolonun nerede ise tam füzyonu ("bambu omurga") ile sonuçlanmaktadır (1). Apofizer eklemlerin sklerozu, interspinoz ligamentlerin ve eklem ligamentlerinin kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise "üçlü ray belirtisi" olarak adlandırılır. Sakroiliit genellikle çift taraflıdır ve en erken bulgulardan birisidir (7).

Klinik olarak iyi olan bir hastada ani ve şiddetli bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı akla getirmelidir. Direkt grafide bir bulgu saptanmazsa kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı tanıyı destekleyebilir. Yeni ortaya çıkan, şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında steril spondilodiskit (Andersen lezyonu) da düşünülmelidir. İntravenöz gadolinyum dietilen-triyamin-pentaasetik asit enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekans ile elde edilen dinamik MRG ile sakroiliitin erken evreleri saptanabilir. Kısa tau inversiyon geri elde etme (STIR) sekansları gibi yağ doyurucu teknikler kas iskelet sisteminin AS ile ilişkili inflamatuvar durumlarında sık görülen kemik iliği ödemi saptamakta çok duyarlıdır (1, 7). Spinal MRG'ler, hastalığa ait spinal inflamatuvar değişikliklerin erken dönemdeki tanısında yararlıdır. MRG yönteminde aktif hastalığın tespitinde STIR, gadolinium kontrastlı ve T2 yağ-baskılı sekanslar kullanılır, yapısal değişimlerin tespiti için ise T1 ağırlıklı MRG sekansı kullanılır (2). Erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerini saptamakta bilgisayarlı tomografinin (BT) MRG'ye üstün olduğu kabul edilir, ancak kırıkdağın görüntülenmesinde MRG daha iyidir ve dinamik ölçümlere olanak sağlar. SİE'nin rutin değerlendirmesinde BT gerekli değildir. BT ile tarama spinal kırıklar, atlantoaksiyel instabilite, spinal stenoz veya tekal divertiküllerin tanısında, kauda ekuina sendromu ile ilişkili araknoid divertiküllerin görsel hale getirilmesinde yardımcı olabilir (1, 7).

Ultrasonografi AS'de çoğunlukla periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik olarak entezitin saptanmadığı durumlarda bile, ağrı nedeni olarak kliniğe net yansımayan entezitin objektif hale getirilmesi tanıya önemli katkı sağlayacaktır (30). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bilgisayarlı tomografi kombinasyonu (PET-CT) ile yapısal (BT ile) ve inflamatuvar (PET ile) değişiklikler izlenmektedir. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle günümüzde sadece

malign değişikliklerin saptanmasında kullanılmaktadır. AS tanısında kullanımı ise belli çalışmalarla sınırlı kalmıştır (31).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ankilozan spondilit ayırıcı tanısında, toplumda oldukça yaygın olan bel ağrısı ve nedenlerinin gözden geçirilmesi gerekir. İnflamatuar olmayan bel ağrıları hareketle artar, dinlenince rahatlar; göğüs ekspansiyonu, lomber omurganın yanlara fleksiyonu bozulmamıştır ve ESH genellikle normaldir. Travmatik, yapısal (dejeneratif ve diskopatik), yangısal, metabolik, enfektif, neoplazik patolojiler ve diğer kemik lezyonları gibi omurgayla ilişkili durumlarda ortaya çıkabileceği gibi omurgayla ilişkili olmayan; nörolojik, damarsal, iç organlar veya psikolojik kökenlerden de kaynaklanabilir (26).

Radyolojik sakroiliitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar vardır. Keza entesitis de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Omurga ağrısı ve tutukluğu yapan diğer nedenler genellikle radyolojik tetkiklerle ayırt edilebilirken, Diffüz İdiopatik İskelet Hiperosteozisi (DISH) AS ile karışabilir. Ancak daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimetrik olabilen sindesmofitlerin varlığı ve sakroiliitin olmaması ile ayırt edilebilir. Primer AS'ye benzer radyografik bulgular ülseratif kolit ve crohn hastalığına bağlı sekonder AS'de de gözlenebilir. Psöriazis ve Reiter sendromuna eşlik eden spondilit de benzer radyografik bulgular verebilir. SAPHO sendromunda da (sinovit - akne - püstülozis - hiperostozis - osteitis) asimetrik oligoartrit, sakroiliit, sindesmofit, entesopati ve göğüs ön duvarı tutulumu gibi spondiloartropatik değişiklikler gözlenebilir.

Osteitis kondensans ilei özellikle genç multipar kadınlarda görülen HLA-B27 ile ilişkili olmayan sakroiliit ile karışabilen bir durumdur. SİE'lerin alt yarısına bitişik iliak kemiklerde üçgen şeklinde sklerotik bir kemik alanı olup eklemler normaldir (7, 23).

2.1.10. Tedavi

Ankilozan spondilitin tedavisinde temel amaçlar, sakatlığı önlemek, ağrı ve tutukluğu azaltmak, fonksiyonu ve mobilitayı iyileştirmek ve/veya korumak, hayat kalitesini iyileştirmek ve yapısal hasarı engellemektir (2).

2.1.10.1. Fizyoterapi

Fizyoterapi AS tedavisinin farmakolojik olmayan kısmının en önemli parçasıdır. Temel amaçlar; ağrı ve tutukluk semptomlarını iyileştirmekle birlikte spinal mobilitedeki kısıtlanma ile dizabilite gelişimini önlemek ve/veya azaltmaktır. Her hastaya ilk tanı konulduğunda; omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak egzersizler, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri gösterilmeli ve bu egzersizlerin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği fikri hastada yerleştirilmelidir. Su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz vücut ağırlığının ortadan kaldırılmasında ve maksimum eklem hareketinin kazanılmasında fayda sağlayacaktır. Yüzeyel soğuk-sıcak uygulamaları, analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi), gibi fizik tedavi ajanları; eklem hareket açıklığının arttırılmasında, ağrının azaltılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (7). Gün içerisinde bir veya birkaç kez 15 ile 30 dakika sureyle yüzükoyun yatma yorgunluk, ağrı, ve kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürleri ile ortaya çıkan kifoza eğilimi geriye döndürmede fayda sağlar. Hastanın sadece boynunu destekleyen bir yastıkla sert bir zemin üzerinde tamamen sırtüstü yatarak uyumalıdır (1).

2.1.10.2. Medikal Tedavi

1. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) AS'nin farmakolojik tedavisinde çok önemli bir yer teşkil eder. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'larda tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'nın sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerini de içeren NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır (32). Ağrıyı ve tutukluğu 48-72 saat sonra hızlı bir şekilde azaltırlar. İndometazin sık kullanılan bir NSAİİ'dir. Diğer NSAİİ'ler de çoğunlukla kullanılır ve AS'de hiçbirinin daha üstün etkinlikte olduğu gösterilememiştir. İndometazin kullanımı, kazanılan rahatlamanın düzeyine ve semptomların şiddetine göre ayarlanmalıdır. Diklofenak, tolmetin, piroksikam dahil çoğu NSAİİ etkinlikte kişisel farklılıklar gösterebilirler (8).

2. Kortikosteroidler

Sistemik steroidler RA'dakinden daha az işe yarar. Uzun süreli düşük doz kortikosteroid kullanımının AS tedavisinde yeri yoktur. Diğer tedavilere yanıt alınmayan olgularda, kronik inatçı periferik artritte düşük doz oral kortikosteroid veya intravenoz pulse yüksek doz metilprednizolon fayda sağlayabilir. Özellikle periferik artrit, anterior üveit veya inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olan küçük bir AS alt grubunun iyi yanıt verdiği gözükmemektedir. Ayrıca tek eklemde kronik artrit olan ve entezopati olgularda kortikosteroid enjeksiyonları denenebilir yani kortikosteroidler AS'de SİE'ler dahil, lokal eklem içi tedavide etkili olabilirler (1, 7).

3. Metotreksat

Methotreksate (MTX) folik asitin yapısal benzeridir. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, inaktifleştirilerek antimetabolit etki gösterir. Timidilat, inosinik asit ve diğer pürin metabolitlerinin sentezi durur. Glisinin serine, homosisteinin metionine dönüşümünü önleyerek protein sentezini de inhibe eder. Terapötik etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Enzim inhibisyonuna bağlı antifolat etkisi tedavi edici etkisinden sorumludur. Tedaviye dirençli AS olgularında yararlı etkileri bulunmuştur. 7.5 - 15 mg/hf gibi dozlarda faydalı etkileri gözlenmiştir fakat bunlar kontrollü çalışmalar değildir. Metotreksatın yarar sağladığı olguların çoğunluğu genç, şiddetli aktif hastalığı olanlardır (7, 26).

4. Sulfasalazin

Anti TNF tedaviden önce tek hastalık modifiye edici ajan sülfosalazin; artritte etkinliği iyi anlaşılmış orta derecede etkili bir ajandır. İnflamatuvar barsak hastalığı ve spondilartropatiler arasındaki ortak ilişki ile birlikte, spondilartropatisi olan hastaların ileumunda inflamatuvar lezyonların tanımlanmış olması nedeni ile AS'de sülfosalazin kullanımı gündeme gelmiştir (1). AS'nin aksiyel tutulumunun tedavisinde SSZ kullanımı önerilmemektedir fakat periferik artrit varlığında kullanılabilir. Tedavi dozu normalde 2 gr/g'dir, 3 gr/g'ye kadar doz arttırılabilir. Tedavinin etkisiz olduğuna karar vermeden önce 4 ay kadar süre ile kullanmak gerekmektedir (2).

5. Leflunomid

Van Denderen JC ve arkadaşlarının yaptıkları, plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada leflunomid tedavisinin aktif AS'si olan hastalarda ASAS %20 yanıtında

anlamalı düzelme sağlamadığını belirtmişlerdir (33). Periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda leflunomid tedavisinin yeri olabilir; fakat bunun kontrollü çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

6. Pamidronat

Antiinflamatuvar ve osteoklastlar üzerine inhibitör etkilerinden dolayı etkilerine dair bazı kanıtlar nedeniyle AS'de değerlendirilmiştir. Günümüzde yapılan bir çalışmada pamidronatın OP'yi önlemenin yanı sıra AS hastalarında klinik ve radyolojik iyileşme de sağladığı belirtilmiştir (34).

7. Talidomid

Toksosite ve potansiyel teratojenitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Talidomidin; in vivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tuberkülozlu hastalarda plazma TNF- α seviyesini düşürdüğü, in vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF- α üretimini baskıladığı izlenirken, kollajen ile indüklenen artritis modellerinde ise efektif olduğu bildirilmiştir (35).

8. Biyolojik Ajanlar

Anakinra

Anakinra insan interlekin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) rekombinantıdır. IL-1 osteoklast aracılı kemik hasarında başlıca rolü oynar böylece Anakinra'nın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltacağı beklenir (2).

Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Haftada iki defa 25 mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikorlardan (infiximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır (1).

İnfiximab

İnfiximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan bir anti TNF monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3

mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır (1).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. Van der Heijde ve arkadaşları (36) 11 total spinal ankilozlu hastada adalimumab ile yaptığı bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür.

Sonuç olarak; TNF blokerleri kullanıldıkları zaman zarfında etkinlikleri devam etmekte ve hastaların 1/3'ünden fazlası remisyonda kalmaktadır. İyileşme genel olarak tedavinin ilk 2 haftasında başlamakta ve CRP düzeyleri ise hızla gerilemektedir. Tedavinin uzun sürmesi durumunda bile ilacın kesilmesi ile hastalık aktive olur. İlacın tekrar başlanması halinde yeniden etki elde edilir (37). Anti TNF tedavisi ile spinal mobilite, periferel sinovit, fonksiyon, entezit skoru ve hayat kalitesinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir. Akut faz reaktanları, spinal ve SİE MRG incelemeleri, sinovyal histopatoloji hastalık iyileşmelerini gösteren objektif parametrelerdir, oysa henüz düz radyografide yapısal hasarı engellediğinin kanıtı yoktur (38). Hastalar dikkatle izlenmeli ve şu konularda dikkatli olunmalıdır; hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), konjestif kalp hastalığının alevlenmesi, infeksiyonlar (sepsis ve tüberküloz), maligniteler (lenfoma gibi), demiyelinizan hastalıklar, otoantikor ve otoimmün yanıtın gelişmesi ve hipersensitivite reaksiyonları gibi durumlar (2).

2.1.10.3. Cerrahi Tedavi

Kalça eklemının tutulması ciddi özürllülüğ'e neden olabilir. Heterotopik kemik oluşumu görülebilir ise de genelde total kalça replasmanı sonuçları iyidir. Hastalarda fleksiyon deformitesi geliştiğinde bu deformiteyi düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi gerekebilir (1). Genel anestezi gereken herhangi bir cerrahi müdahalede servikal vertebranın frajilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeni ile hastalar dikkatli bir şekilde entübe edilmelidir (8).

2.2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektrona sahip, yüklü veya yüksüz, organik ya da inorganik yapıda atomlar veya moleküllerdir.

Kararsız yapıları nedeniyle kısa ömürlü ve çok reaktif olan radikaller; proteinler, yağlar, lipidler, karbohidratlar ve nükleotidler gibi tüm biyomoleküllerle etkileşebilirler (39, 40).

Kararlı bir molekülden serbest radikal oluşumu, üç ana reaksiyon ile gelişebilir;

- Homolitik parçalanma ($X:Y \rightarrow X\cdot + Y\cdot$)
- Elektron kaybı ($XY \rightarrow X^- + Y^+$)
- Elektron kazancı ($X + e^- \rightarrow X^-$)

Serbest radikaller, aerobik canlılarda normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildiği gibi, dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilir (41).

2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Moleküler oksijen, aerobik canlılar için hayati öneme sahiptir; çünkü birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yapmaktadır. Diğer taraftan, fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücrel aktivite, serbest oksijen radikali (SOR) oluşumuna yol açmaktadır. Diyet, ilaçlar, radyasyon, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler, ya direkt olarak ya da intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon sırasında radikallere dönüşerek, intraselüler serbest oksijen radikalleri (SOR) düzeyini etkilemektedirler (41, 42). Biyolojik sistemlerde en çok bulunan radikaller, iki tane eşleşmemiş elektrona sahip olan moleküler oksijen (O_2) ve triplet oksijen (3O_2)'dir (41). Moleküler oksijenden türeyen radikallerin yanı sıra; organizmada karbon, nitrojen ve kükürt merkezli radikaller de oluşmakta ve hatta biyomoleküllerin çoğu, serbest radikallerle elektron alışverişi yaparak veya zincirleme reaksiyonlara katılarak, yeni radikal oluşumuna yol açabilir (40). SOR terimi, oksijenin radikal olan ve olmayan tüm türevlerini kapsayacak şekilde kullanılmaktadır (39):

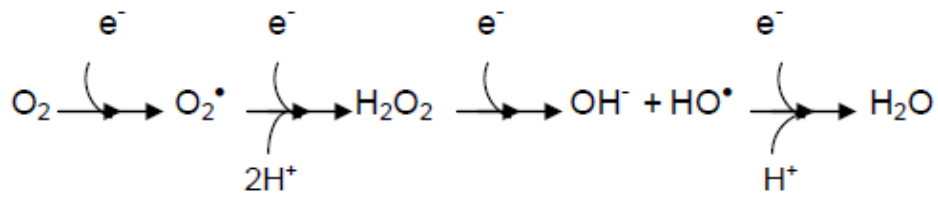
Radikal Türevler;

- Süperoksit (O_2^-)
- Hidroksil ($HO\cdot$)
- Hidroperoksi (HO_2^-)
- Peroksi (ROO^-)
- Alkoksil ($RO\cdot$)
- Nitrik oksit ($NO\cdot$)

Radikal Olmayan Türevler;

- Singlet oksijen (1O_2)
- Ozon (O_3)
- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Lipid hidroperoksit ($ROOH$)
- Hipoklorik asit ($HOCl$)
- Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Fizyolojik şartlarda, intraselüler SOR üretimi, başlıca mitokondrilerdeki elektron transport zinciri yoluyla gerçekleşir. Moleküler oksijenin, tek elektron geçişiyle suya redüklenmesi, çeşitli radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Moleküler oksijen, tek elektron kazandığında $O_2^{\bullet}$ radikallerine dönüşmekte, bu radikalın dismutasyonu ile H_2O_2 oluşmakta ve H_2O_2 'nin daha ileri redüksiyonu, $HO^{\bullet}$ radikalının oluşumuyla sonuçlanmaktadır (42):



Hücrelerde üretilen $O_2^{\bullet}$, H_2O_2 ve $NO^{\bullet}$ gibi radikaller, $O_2^{\bullet}$ ve H_2O_2 'den Fe/Cu gibi metallerin varlığında, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla $HO^{\bullet}$ oluşumu; $O_2^{\bullet}$ ve $NO^{\bullet}$ 'dan peroksinitrit oluşumu; $O_2^{\bullet}$ ve H_2O_2 'den Cl^- varlığında $HOCl$ oluşumu gibi daha ileri etkileşimlerle son derece reaktif ve çok daha toksik oksidanlar oluşabilmektedir (42).

Hücrede SOR ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrası reperfüzyon sırasında SOR artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarı artar (43). Proteinlere etkileri; proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler; amino asitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu, proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar şeklindedir (44). Nükleik asitlere ve DNA'ya etkileri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Karbonhidratlara etkileri, monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogeneğinde rol alırlar. Gözün vitröz hümründe bol miktarda bulunan hiyaluronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (44, 45). Membran lipidleri üzerine etkileri; biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısını etkileyerek, hücre elemanlarına zarar verir (43, 44).

2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Serbest oksijen radikalleri oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta gelişen savunma mekanizmasına “Antioksidan Savunma Sistemleri” denir. Antioksidanlar, endojen (doğal) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre; çözünürlük özelliklerine ve organizmadaki dağılımlarına göre de sınıflandırılabilirler (46, 47).

Endojen antioksidanlar; enzim olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Enzim olanlara; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT), glutatyon S transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GSH-Rx), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, enzim olmayanlara; α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, bilirubin, glutatyon (GSH), seruloplazmin, albümin, transferin, ferritin örnek verilebilir. Eksojen antioksidanlara ise; allopurinol, folik asit, C vitamini, troloks- C, asetilsistein, mannitol, adenosin örnek verilebilir (44).

Antioksidan etki mekanizmaları şu şekildedir;

Geçiş metal iyonlarını bağlayabilen ya da oksidasyonla etkisizleştiren antioksidanlar. Seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, albümin, ferritin ve desferroksamin gibi demir şelatörleri, bu grup içinde önemli yer tutmaktadır.

Otokatalitik olarak yayılan serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırabilen antioksidanlar. Bu grup içerisinde tokoferoller, aromatik aminler, fenoller sayılabilir.

Oksidatif hasara uğrayan hücre bileşenlerini onarabilen antioksidanlar. Bu grupta askorbat, tokoferol, GSH ve bazı DNA onarım enzimleri sayılabilir.

Serbest radikalleri tutabilen (scavenging), aktivitelerini bastırabilen (quenching) ya da inaktif formlara dönüştürebilen antioksidanlar. Genellikle enzimatik antioksidanlar ile üratlar, serbest tiyol bileşikler, α -tokoferol ve askorbat bu grup içinde yer almaktadır.

Etki mekanizmasına dayanan bu sınıflandırma, antioksidanların multifonksiyonel olduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır (48).

2.4. OKSİDATİF STRES

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluştuğu bilinmektedir. Sağlıklı bir organizmanın toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir.

Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulur ve ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, respiratuvar distres sendromu, romatoid artrit, sepsis ve alzheimer hastalığı gibi birçok patolojik durumda, hatta yaşlılıkta ortaya çıkan oksidatif stres meydana gelir (49).

Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır. Örneğin, lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) ölçümü, sıklıkla yapılır da; MDA'nın yarı ömrünün kısıtlılığı, stabil olmayışı, düşük spesifite ve sensitivitesi olan yöntemlerin kullanılması, sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle, oksidatif stresin gösterilmesinde, lipid türevleri yerine, daha stabil ve uzun ömürlü olan protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (3, 50).

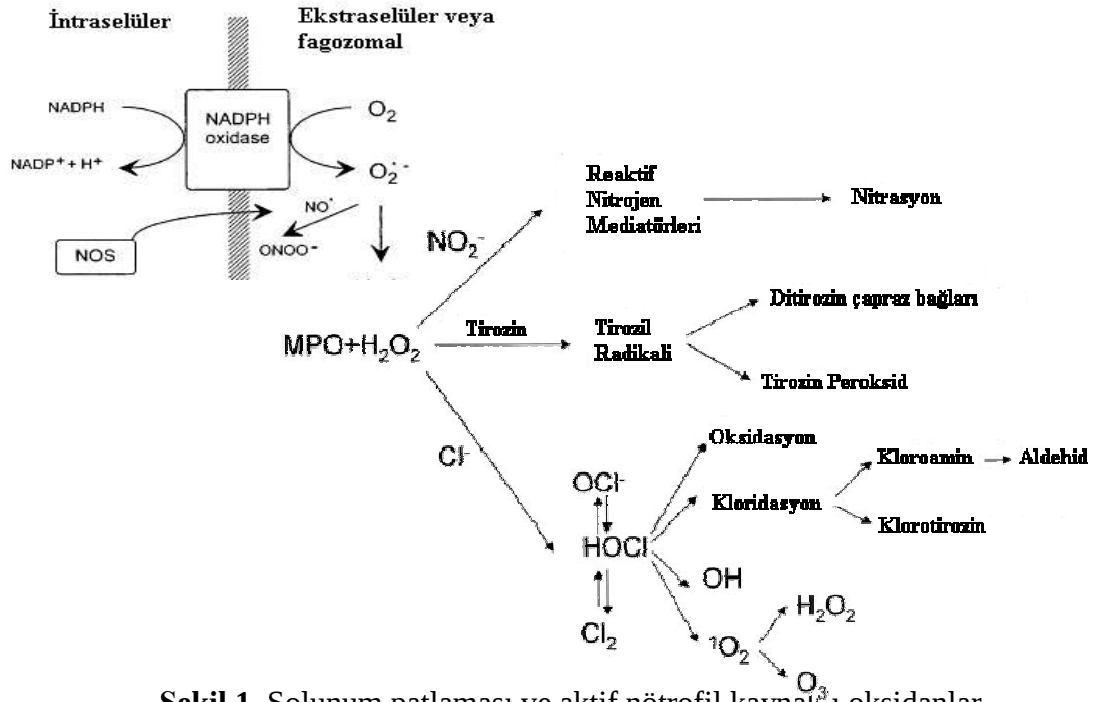
Diğer taraftan, DNA, lipid ya da protein ürünlerinin belirlenmesinde, oksidatif hasara yol açan SOR'un türü de önemli rol oynamaktadır. Örneğin, organizmada sadece miyeloperoksidaz (MPO) reaksiyonuyla oluşturulan ve SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik ajan olan HOCl (51) için, başlıca hedefin proteinler olduğu; lipid ya da DNA gibi biyomolekülleri çok az modifiye edebildiği bildirilmektedir (52). Bu nedenle, SOR türevi olarak başlıca HOCl'nin üretildiği durumlarda, protein oksidasyon ürünleri kullanılmalıdır (50). Protein oksidasyon ürünleri arasında, protein karbonil bileşikler (PCC) (53); 3- nitrotirozin, klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri (54); ditirozin, pirrolize protein (55), protein ileri oksidasyon ürünleri (advanced oxidation protein products; AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleri (56) ve iskemi modifiye albümin (İMA) (57) sayılabilir.

2.5. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ

2.5.1. Miyeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz, nötrofil ve monositlerin primer (azurofil) granüllerinde bulunan lizozomal bir enzimdir (52). MPO, 17. kromozomun uzun kolunda q12-24 segmentinde lokalize, 11 intron ve 12 exondan oluşan tek bir gen tarafından oluşturulur. Nötrofil total proteinlerinin % 5'ini oluşturan MPO, a2b2 yapısında tetramerik, katyonik bir hemoproteindir; molekül başına iki demir atomu taşımaktadır. Nötrofil gibi fagositöz

için özelleşmiş bir hücre, fagosit ettiği cismi solunum patlaması (respiratory burst) adı verilen bir dizi reaksiyonla etkisiz hale getirmektedir (58). Solunum patlaması, konak savunmasında ve aynı zamanda enflamatuvar doku hasarında merkezi bir role sahip olan nötrofiller (59), organizmadaki profesyonel fagositlerdendir. Fagositlerin kritik fonksiyonlarından biri de mikroorganizmaların öldürülmesidir (52). MPO'nun organizmadaki başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmasıdır (51).



Şekil 1. Solunum patlaması ve aktif nötrofil kaynaklı oksidanlar

NADPH oksidaz olarak bilinen enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilen solunum patlaması sırasında tüketilen oksijenin hepsi, NADPH'dan aktarılan elektronlarla süperoksit radikale indirgenmekte ve $O_2^{\bullet-}$ 'nin spontan dismutasyonu ile H_2O_2 oluşmaktadır. Nötrofiller tarafından üretilen H_2O_2 'nin çoğu, aktif nötrofillerden salınan MPO tarafından tüketilmektedir. MPO, fagozomlarda veya hücre dışında, halidler (Cl^- , I^- , Br^-)'in biriyle, özellikle Cl^- , H_2O_2 'den HOCl oluşturmaktadır (Şekil 1) (52).

Miyeloperoksidazın antimikrobiyal aktivitesi, H_2O_2 ve Cl^- , I^- , Br^- gibi bir halidin varlığına bağlıdır. Halidler içerisinde en etkili I^- olmasına rağmen; Cl^- , nötrofillerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Halidlerin oksidasyonu ile oluşan HOCl gibi kuvvetli oksidan ajanlar, mikroorganizmaları halojenasyon ve oksidasyon yoluyla etkisiz hale getirmektedirler (51, 52).

Organizmada HOCl üretimini katalizleyen tek enzim olan MPO, bir taraftan HOCl üretimiyle mikrobisid aktivite gösterirken; diğer taraftan İnflamasyon alanında doku hasarına da neden olmaktadır. MPO, enzim inaktivasyonu, tirozil rezüdilerinin ve çapraz bağlı proteinlerin oluşumu, amino asit oksidasyonu ve lipidlerin kloridasyonu ile doku hasarına katkıda bulunmaktadır. Çünkü MPO-H₂-halid sistemiyle oluşan HOCl, kloramin, klorin, ¹O₂ ve ozon gibi toksik ajanlar, hücrenin dışına da salınmakta ve sağlıklı dokularda hasara neden olarak pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Şekil 1) (58). Örneğin, çok güçlü bir oksidan olan HOCl'nin başlıca hedef biyomolekülleri, aminler, amino asitler, tiyoller, nükleotidler ve hemoproteinlerdir (59). Yüksek reaktivitesinden dolayı hedef biyomolekülleri ile etkileşen HOCl, kloraminler olarak adlandırılan ve proteinleri oksitleyebilen uzun ömürlü oksidanların üretilmesine katkıda bulunmaktadır. Halidlerin yokluğunda MPO, peroksidaz gibi davranarak, çeşitli bileşiklerin oksidasyonunu katalizleyebilmektedir (56). MPO ve H₂O₂; Cl⁻ yokluğunda direkt olarak tirozini okside ederek tirozil radikalini ve ditirozin çapraz bağlarını ya da O₂[•] ile reaksiyona girerek tirozin peroksiti oluşturur (Şekil 1) (58).

2.5.2. Total Lipid Hidroperoksit

Hidroperoksitler, doymamış lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan ilk stabil ürünlerdir. Peroksidasyon sırasında çift bağların yeniden düzenlenmesiyle oluşan konjuge dienler, O₂ varlığında peroksi radikallerine dönüşürler. Peroksi radikalleri de başka bir peroksi radikaliyle birleşebileceği gibi membran proteinleriyle de etkileşebilir ya da yakındaki doymamış bir yağ asidinden bir H atomu çıkararak lipid hidroperoksitlerine (LHP) dönüşebilirler. ROOH oluşumuyla her seferinde yeni bir karbon merkezli radikal de oluşmakta ve bu yeni lipid radikali, O₂ ile yeni bir peroksi radikali oluşturabilmektedir. Böylece, tek bir substrat radikal, çok sayıda yağ asidi zincirinin LHP'lerine dönüşmesine yol açmakta ve yayılma aşamasının uzunluğu, ortamdaki O₂ konsantrasyonu ve zincir kırıcı antioksidanların miktarı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (60).

Lipid hidroperoksitler, oldukça stabil olmakla beraber; yüksek sıcaklıkta ya da geçiş metal iyonlarına maruz kaldıklarında parçalanabilirler. LHP'lerin dekompozisyonu, hidrokarbon gazları (etan, pentan) ve aldehitler (MDA, 4-HNE) gibi sekonder peroksidasyon ürünlerinin kompleks bir karışımını oluşturur (40, 61).

Yağ asitlerinin peroksidasyonu, sadece SOR aracılı yollarla değil; enzimatik olarak da katalizlenebilir (39, 61). Enzimatik lipid peroksidasyonu, O_2 'nin ya da SOR'un enzimin aktif merkezine girmesiyle oluşan LHP'lerin üretimini tanımlar. Siklooksijenaz ve lipoksijenaz, çeşitli yağ asidi substratlarının peroksidasyonunu katalizlediklerinde, enzimatik lipid peroksidasyonu gerçekleşmiş olur. Enzimatik lipid peroksidasyonu ile üretilen hidroperoksit ve endoperoksitler, stereospesifikler ve stabil aktif bileşiklere çevrildiklerinde önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Her iki enzim de 20 C'lu çoklu doymamış yağ asitlerinden biyolojik olarak aktif eikozanoid ailesinin oluşumundan sorumludurlar; örneğin, siklooksijenaz ile araşidonattan prostaglandinlerin oluşumu gibi (62).

2.5.3. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (Advanced oxidation protein products (AOPP))

İlk kez Witko-Sarsat ve ark (56) tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan AOPP; protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu; yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu; hem saflaştırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu; kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiş (63) ve oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri, AOPP olarak tanımlanmıştır (56).

Proteinlerin ileri oksidasyon ürünlerinin in vitro şartlarda H_2O_2 'den çok, HOCl gibi klorlu oksidanlara maruz kalan saf albümin veya plazma örneklerinde oluştuğu belirlendiğinden; in vivo olarak aktif nötrofillerce üretilen klorlu oksidanların plazma AOPP oluşumundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Fagositik hücrelerde oluşturulan HOCl, kloramin ($RNH-Cl$)'leri oluşturmak üzere endojen amin ($R-NH$)'ler ile reaksiyona girmekte ve kloraminlerle okside olan proteinler üzerinde AOPP oluşmaktadır (63).

Proteinlerin ileri oksidasyon ürünlerinin 340 nm'de pik veren düşük ve yüksek molekül ağırlığına sahip iki formda bulunduğu ve her ikisinin de albüminden kaynaklandığı bildirilmektedir (56). Yüksek molekül ağırlıklı AOPP, disülfid köprüleri ve/veya ditirozin çapraz bağlanmalarla modifiye olmuş albüminden; düşük molekül ağırlıklı

AOPP ise monomerik formdaki albümininden kaynaklanmaktadır (63). Plazma AOPP düzeylerini spektrofotometrik bir yöntemle tayin etmek mümkündür. AOPP tayininin diğer bir avantajı da, MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bağımsız olmasıdır (3, 56).

Üremik hastaların plazma AOPP seviyeleri ile nötrofil sayısı ve neopterin düzeyleri arasında bulunan pozitif ilişki; AOPP'nin monosit aktivasyonu ile oluşabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mononükleer fagositleri bizzat aktive eden AOPP'nin proenflamatuvar mediatörler gibi davrandıkları da öne sürülmektedir (64).

2.5.4. Serbest Tiyol Grupları

Plazmanın başlıca antioksidanları arasında, vitamin E, seruloplazmin, transferin ve tiyol bileşikleri yer almaktadır (46). İntraselüler antioksidanlar olarak da rol oynayan tiyol bileşikleri içerisinde en önemlisi, içerdiği sistein nedeniyle, GSH'dır (47). Hücrelerden kan dolaşımına salınan GSH'nın büyük kısmı eritrositlerde toplandığından; plazma GSH düzeyleri nispeten düşüktür (48).

Diğer taraftan, plazmada bulunan antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının en yüksek konsantrasyona sahip olması; protein düzeylerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Çünkü plazmada bulunan tiyol gruplarının başlıca kaynağı; GSH'nın yanı sıra, başta albümin olmak üzere protein yapılarında bulunan sistein ve metiyonin amino asitleridir (47).

Plazmada en çok bulunan protein olan albüminin yapısında 34. konumda bulunan sisteil artığı (cys 34), plazmanın başlıca serbest tiyol grubunu oluşturur ve plazmada bulunan başlıca ekstraselüler antioksidandır (65).

Tiyol bileşiklerinin selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir (39). Bu nedenle plazmada HOCl'yi yakalayan en önemli antioksidanın tiyol olduğu söylenebilir. Plazmada, askorbik asit gibi diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında; albüminin içerdiği serbest tiyol grupları nedeniyle, HOCl'ye karşı yaklaşık 10 kat daha büyük antioksidan kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir (66).

Serbest tiyol grubu içeren bileşikler, radikallerle direkt veya indirekt reaksiyona girerek ya da protein üzerindeki serbest tiyol gruplarıyla reversibl bağlar oluşturarak, proteinlerin oksidatif hasara uğramalarını önleyebilmektedirler. Tiyol gruplarının oksiasitler gibi diğer okside türlere ya da disülfidlere dönüşmesi; proteinlerin radikal

aracılı oksidasyonu sırasında, en önce gözlenen olaylardan biridir. Protein yapısındaki amino asitlerin çoğu, H_2O_2 varlığında, küçük değişiklikler geçirirken; tiyol grupları tüketilmekte ve protein üzerinde sülfid türevleri oluşmakta; böylece proteinde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (67). Tiyol grubu oksidasyonu, aynı zamanda protein oksidasyonunun göstergesi olarak da düşünülebilir. Albüminin sisteinilasyonu (cys 34'e disülfid bağı ile sistein eklenmesi) veya nitrozilasyonu (cys 34'e NO grubunun bağlanması), albüminin oksidan tamponlama kapasitesini önemli ölçüde düşürmektedir (65). Plazmada total peroksi radikal yakalama sürecinde ilk olarak tiyoller tüketildiğinden; plazma tiyol düzeylerinin tayini, proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan ne denli etkilendiklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır (67).

2.5.5. Neopterin

Pteridin ailesine mensup olan neopterin [2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil)-pteridin]; monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde üretilen bir sitokindir. Neopterin, ilk önce böcek ve küçük vertebralıların bir pigmenti olarak tanımlanmış, daha sonra arıların larvalarında da bulunmuştur; insanlarda ise ilk defa 1967 yılında idrardan izole edilmiştir. Neopterin sentezi, guanozin trifosfat (GTP)'in tetrahidrobiopterin (BH_4)'e dönüşümü ile yakın ilişkilidir. GTP, ardışık üç enzimatik reaksiyonla sırasıyla 7,8-dihidroneopterintrifosfat (NH_2TP) ve 6-piruvol-tetrahidrobiopterin ara ürünleri üzerinden, BH_4 'e dönüşmektedir. BH_4 sentezi sırasında oluşan bu ara ürünlerin hidrolizi de neopterin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Neopterin sentezinin en güçlü uyarıcı, T lenfosit Tip 1 ve NK hücrelerinden salınan γ -interferondur. Neopterin, bu nedenle hücresel aracılı immünitenin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. γ -interferon, uyarıcı etkisini sentezin ilk enzimatik basamağında göstermekte ve böylece ortamda biriken NH_2TP , fosfatazlar aracılığıyla neopterin ve dihidroneopterin (NH_2)'e dönüştürülmektedir. Nöroendokrin doku ve lenfositlerde, GTP'den ilk basamakta oluşan NH_2TP , serotonin ve katekolamin sentezi için esansiyel kabul edilir; çünkü metabolize olduğu BH_4 , bu hormonların sentezinde elektron vericisi olarak görev almaktadır. Monosit ve makrofajlarda ise, NH_2TP 'nin BH_4 'e dönüşümünü katalizleyen enzim aktiviteleri düşük olduğundan; hücrelerde biriken NH_2TP , hidrolizle NH_2 veya neopterin'e dönüşmektedir. γ -interferonun yanı sıra alfa ve beta interferonların da, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda, neopterin

üretimini uyarabileceği bildirilmiştir. TNF- α ise, tek başına değil, ancak γ -interferon ile birlikte neopterin üretimini uyarabilir.

Ayrıca, T helper 1 hücrelerinde bakteriyel pirojen ve toksinlerin de neopterin sentezini uyardıkları gösterilmiştir. Neopterin, sadece T helper aracılı immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunmasında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir. Neopterinin etki mekanizması, temelde SOR ile etkileşim ve artmış oksidatif stres üzerinden açıklanmaktadır. Şöyle ki, neopterinin invaziv patojenlere karşı oluşan SOR'un sitotoksik etkilerini artırarak savunmada rol oynadığı; uygun hücrel çevre içinde, selüler redoks durumunu arttırdığı gösterilmiştir. Böylece neopterin, γ -interferonun uyardığı monosit, makrofaj ve muhtemelen monositten köken alan dentritik hücrelerde, ekstraselüler sitotoksik savunma mekanizmalarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır (68). Monosit aktivasyonunun göstergesi olan neopterin düzeyleri, romatoid artrit, tiroidit, Tip 1 diyabet gibi oto immün hastalıklarda, ülseratif kolit, sarkoidoz gibi klinik durumlarda artmakta; birçok malignensi, hematolojik tümörler, pediatrik kanserlerde ise hem yüksek hem de kötü prognozla paralellik göstermektedir. İmmünsüpresif ilaç kullanan kişilerde ise neopterin düzeyleri azalmaktadır (69).

2.5.6. Tümör Nekrozis Faktör- α

Tümör Nekrozis Faktör- α esas olarak makrofajlar tarafından salgılanır ve gram (-) bakterilerin yaptığı septik şoktan esas sorumlu sitokindir (70). TNF- α 'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık, apoptozis ve immün fonksiyon modülatörü hücre regülasyonu, farklılaşması, gibi görevleri vardır. TNF- α 'nın promotor özelliğindeki P55 (TNFRI) ve yardımcı reseptör olan P75 (TNFRJI) olmak üzere iki reseptörü vardır. TNF- α reseptörünün konsantrasyonu TNF- α , IL-6 ve endotoksinler ile azalırken IFN- γ ile artar. TNF- α ayrıca pankreas beta hücrelerine toksik etki yapar, monosit ve makrofajları B ve T lenfositleri olgunlaştırır, inflamatuvar hücrelerin damar adhezyonunu sağlar, polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, olgunlaştırır, IL-1, IL-2 ve IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır ve hücreleri X ışınlarına karşı korur (71). TNF- α 'nın AS etyopatogeneziindeki rolü üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

2.5.7. Albümin

Albümin molekül kütlesi 66.3 kD olan, küçük globüler bir proteindir. Albümin kromozom 4'ün uzun kolu üzerindeki bir gen tarafından kodlanır, seksenden fazla genetik varyantı rapo edilmiştir. Albümin başlıca hepatik parankim hücrelerinde sentezlenir. Normalde gebeliğin ortasından ölüme dek plazmada en bol bulunan proteindir, plazma protein kütlesinin yaklaşık yarısını oluşturur. Albümin, basit yapılı polar bir proteindir; fizyolojik pH'da negatif yüklü olarak bulunmaktadır. Plazmadaki yüksek konsantrasyonu ve polaritesi nedeniyle albümin, çeşitli ligandları bağlama, depolama ve taşıma kapasitesine sahiptir. Albümin sentez hızı başlıca kolloid ozmotik basınç (KOB) tarafından, ikincil olarak protein alımı ile kontrol edilir; ayrıca sentezi inflamatuvar sitokinlerle azaltılır. Albüminin normal plazma yarı ömrü 15-19 gündür. Albümin, serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metalik iyonlar, amino asitler, ilaçlar, hormonlar ve bilirubin gibi çok sayıda bileşiği bağlar ve taşır. Albümin yapısında bulunan çok sayıdaki sülfidril grubu aracılığıyla bakır iyonlarını sıkı olarak bağlar ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu ile HO[•] oluşumunu inhibe eder. Albümin aynı zamanda etkin bir HOCl temizleyicisidir, kanda serbest yağ asitlerini taşır ve bilirübini bağlar. Bu bağlı bilirubinin antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (72).

2.5.8. Total Oksidan (TOK)-Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri (ETZ) ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır. Erişkinde istirahatte O₂ tüketimi, 3.5 mL O₂/kg/dk.'dır. Bunun %1'i O₂' üretirse, 0.147 mol/gün'e denk gelir. Egzersiz sırasında O₂ alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. İnflamasyonda, NADPH oksidaz ve MPO aktiviteleri oksidan yükü artırır. Bundan başka ultraviyole ışınları ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır. Farklı oksijen radikallerinin serum konsantrasyonları laboratuvarında ayrı ayrı ölçülebilir, bu da zaman ve para kaybına neden olur ve komplike teknikleri gerektirir. Farklı oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinin pratik olmaması üzerine oksidan etkilerinin toplamını veren kolay bir ölçüm olanağı sağlayan TOK gündeme gelmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. TOK, total peroksid (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) eş anlamda kullanılan tanımlamalardır. TOK ölçmede birkaç farklı kolorometrik teknik geliştirilmiştir, bunlardan bazıları analitik

problemlere ve teknik sınırlamalara sahiptir. Bu çalışmada, kolay, gerçekçi, sensitif, otomatik ve ucuz bir teknik kullanarak uzun ömürlü reaktifleri TOK ile değerlendirildi (73).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri yakalayan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Kanda bilirubin, redükte GSH, flavanoidler, α - tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durum komponentlerine göre, albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlı olarak albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Plazmada antioksidanlar sinerjik etkileşim içindedir. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolu yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (73, 74).

2.6. NATRİÜRETİK PEPTİDLER (NP)

1981 yılında De Bold ve arkadaşları (75), sıçanlarda atrial ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit ettiği zaman, bu keşif bilim adamlarınca büyük heyecanla karşılandı. Çünkü kalp ile böbrek arasında böyle bir humoral bağlantının varlığı uzun süredir tahmin ediliyordu. De Bold'un raporları kalbin endokrin rolüne yönelik yoğun araştırmaları başlattı. Bunlar, yapısal olarak benzer, fakat genetik olarak ayrı peptidler olan NP'ler ailesinin tanımlanmasına yol açtı. NP'ler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir (76). NP ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır; atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP). Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (77).

Atrial natriüretik peptid; esas olarak atrial dokuda üretilmekle beraber, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerde salınmaktadır. Ayrıca fetal ve neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde de tespit edilmiştir. Sekresyonu takiben, 126 aminoasit dizisine sahip proANP endoplazmik retikulumda (ER)

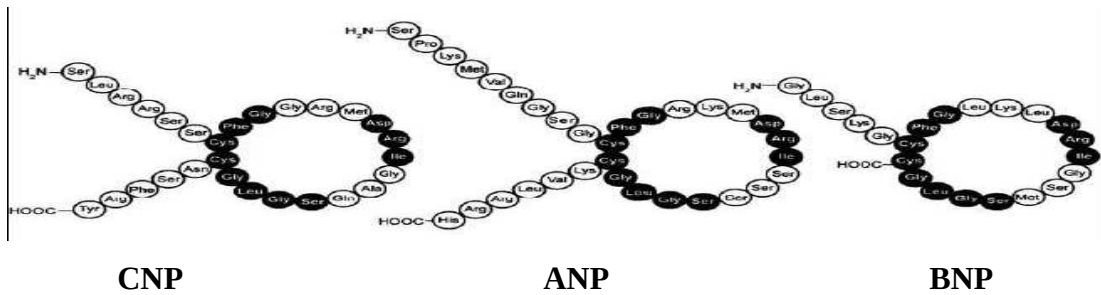
endoproteaz (membran serin proteaz) ile bölünür ve biyolojik olarak aktif C-terminal parça olan; proANP (99-122; aynı zamanda alfa-ANP olarak da bilinir) ve inaktif N-terminal parça olan; proANP (1-98)'ye ayrılır. C-terminal proANP 3-4 dk gibi bir yarı ömre sahip olup çok hızlı bir sürede dolaşımdan temizlenirken N-terminal pro ANP 1-2 saat gibi uzun bir yarı ömüre sahiptir (76, 77).

Beyin natriüretik peptid; ismi yanıltıcıdır. Çünkü dolaşımdaki BNP'de kalpten köken alır ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül myokardı içinde bulunur. Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak isimlendirilmiştir. BNP ventrikül myokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. BNP'nin temel kökeni ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP de ANP gibi posttranslasyonel olarak bölünür ve biyolojik olarak aktif C-terminal parça olan 32 aa'den oluşan; BNP (77-108) ve inaktif N-terminal parça olan 76 aa'den oluşan; NTproBNP (1-76)'ye ayrılır. BNP'nin yarı ömürü 20 dakikadır. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP (108 amino asit) fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NTproBNP'ye parçalanır (77, 78).

C-tipi natriüretik peptid; santral sinir sisteminde (SSS), kalp, endotelial hücreler ve düşük konsantrasyonlarda da plazmada bulunur. Parakrin bir hormondur, SSS'de en çok bulunan NP'dir. CNP; ANP ve BNP'den daha az natriüretik ve diüretik, daha potent düz kas releksasyonuna neden olur. 126 aa'den oluşan proCNP, endoproteazla bölünerek CNP 53 ve 22 olmak üzere 2 tipi ortaya çıkar. 22 aminoasit tipinin plazma konsantrasyonu daha yüksektir ve daha potenttir. Arter ve venlerde vazodilatatör etkileri vardır. Hücre kültürlerinde, aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkileri vardır (77, 79).

Natriüretik peptidler vücudu fazla tuz ve su birikimine karşı savunurlar, vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederlerken vasküler gevşemeyi aktive, sempatik akışı inhibe ederler. ANP üretiminin genetik kaybı veya NPR-A reseptörünün yıkımı, hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır. NP'ler adrenokortikotropik hormon salınımını ve santral sinir sistemi içerisinde sempatik sinir sistemini inhibe eder ve periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını (GFR), diürezi ve natriürezi arttırır iken, sistemik vasküler direnci ve plazma hacmini kalbi akut hacim yüklenmesinden korumak için azaltırlar (76).

Atrial natriüretik peptid depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyararla bile kan dolaşımına salınabilmektedir. BNP'nin ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyarı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (78, 79). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (80). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Taşikardi özellikle ANP olmak üzere NP salgısını artırır. Glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin 1, angiotensin 2, ANP ve BNP sentezini artırır. CNP ise büyüme faktörleri ve sitokinler ile regüle olur. TNF- α , IL1, fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörü (FGF), doku hasarı ve hipoksi; CNP sekresyonunu artırır (78). BNP parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur. Aynı zamanda plazmadaki yüksek NP düzeylerinin önemli bir kısmı, ventriküllerde yapılan natriüretik hormonlara (BNP) aittir (81). NP'ler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptidlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil 2).



Şekil 2. ANP, BNP, CNP'nin moleküler yapısı (77)

ANP ve BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. CNP ise vasküler dokular üzerine vazorelaksan ve antiproliferatif etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Yakın zamanda yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen ve bu ortak yapıyı içeren, ailenin yeni üyesi DNP'dir. Ama henüz insanlarda DNP'nin endojen varlığının olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Gastrointestinal sistem mukozasında su ve tuz transportundan sorumlu olduğu sanılmaktadır (76, 77). BNP düzeyleri yaşlılarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda BNP düzeylerinin

erkeklerde biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır (82). BNP degeri cinsiyet, yaş, renal fonksiyonlar, geniş sol ventrikül çapı, atrial fibrilasyon, akut koroner sendrom ve yüksek pulmoner basınç ile ilişkilidir (76).

Natriüretik Peptid Reseptörleri (NPR); NP'lerin fizyolojik etkilerine aracılık ederler. Üç tip NPR (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcılarını siklik guanozin monofosfat (cGMP) tır. NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla NP yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. NPR-C, NP'lerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmıyan üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan NP'lerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma NP'lerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünölmektedir. NP'lerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir. NP'lerin bağlanmasından sonra, ligant-reseptör kompleksi hücre içine girer ve NP'ler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. NP'leri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. Bu enzime en yüksek afiniteyi CNP gösterir, onu ANP ve BNP izler. Bununla birlikte, nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP'nin baskın metabolik yolu olduğu görölmektedir (77, 81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı almış toplam 45 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile yapıldı. Hastalardan BASDAI skoru ≥ 4 olan 23 hasta klinik olarak aktif, BASDAI skoru <4 olan 22 hasta inaktif kabul edildi. Başlangıçta aktivasyon döneminde olan 23 hastadan 3 ay sonraki kontrolde, inaktif hale gelmiş olan 13 hasta; remisyona girmiş olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak; hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ özellikleri taşıyan bireyler arasından seçilen 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi bütün hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma; Helsinki bildirgesine göre yürütüldü, 09/200 nolu etik kurul onayı alındı. Çalışmamız; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (Proje No: TST – 091097).

Malignitesi, aktif enfeksiyonu, diğer inflamatuvar hastalığı, diabetes mellitusu (DM), aktif karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olanlar, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik kor pulmonale, ciddi kalp kapak hastalığı, bilinen kalp ritim bozukluğu ve hipertansiyonu olanlar ve herhangi bir nedenle antihipertansif ilaç kullananlar ile diğer metabolik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaş, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç yaşları, hastalık süresi, lokalizasyonu, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü, periferik eklem tutulumları ve ekstraartiküler bulgular yönünden sorgulandı. VKİ değeri, $\text{vücut ağırlığı/boy}^2$ (kilogram/m²) formülü uygulanarak hesaplandı. Hastaların hiçbiri son 10 gün içinde steroid almıyordu, NSAİİ alan hastaların ilaçları

vizite gelmeden 72 saat önce stoplandı. Çalışmamızda kullanılan klinik değerlendirme metodları aşağıdaki gibi belirlendi.

1. Ağrının değerlendirilmesi: VAS (Vizüel Analog Skala): Tüm olgularda ağrı 0'dan 100'e kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanı ise 100 olduğunu düşünerek 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretleyerek ağrılarının şiddetini değerlendirmeleri istendi (83).

VAS Ağrı Skoru (son iki gün)

(0) _____ (100)

2. Sabah tutukluğu: Hastalardan "Geçen hafta sabah uyandıktan itibaren tutukluğunuz ne kadar sürdü?" sorusuna cevap vermeleri istendi ve dakika olarak kaydedildi.

3. BASDAI: Hastaların klinik olarak hastalık aktivitelerini değerlendirmek için; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI) kullanıldı (EK-1). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 soru içermektedir (84, 85). Sorular; yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır. Hastaların geçen haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplandırmaları, çizgi üzerinde uygun bir noktayı işaretlemeleri istendi. Başlangıç ve bitişinde "yok-çok şiddetli" kelimeleri ile ifade edilmiş olan; ilk 5 sorunun 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Son soru, sabah tutukluğunun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesidir, sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan soru çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgi üzerindeydi. Maksimum süre 2 saate göre belirlenmişti. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor sağlandı. Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu. Ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi (0-10). $BASDAI \geq 4$ hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilir (84). BASDAI örneği EK-1'de gösterilmektedir.

4.BASFI: Hastaların fonksiyonel aktiviteleri; Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ile değerlendirildi (EK-2). Bu indeks günlük aktiviteler ile ilgili 8 madde ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 madde içermektedir (86). Her madde 10 cm görsel analog skala üzerinden değerlendirilir. Skala başlangıç ve sonunda "kolay-mümkün değil" kelimeleri yer almaktaydı. Hastalardan geçen hafta

boyunca işleri yaparken ne derece zorlandığını düşünerek çizgi üzerinde işaretlemesi istendi. 10 skalanın ortalaması total BASFI skorunu verdi. Total skor 0-10 arasındaydı. BASFI örneği EK-2’de gösterilmektedir.

5. Kısa Form-36: Hastaların yaşam kaliteleri Kısa Form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, mental sağlık, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması, vitalite (enerji) gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir (EK-3).

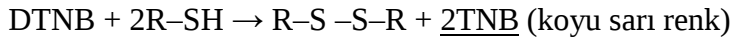
SF 36 ölçeği; kendini değerlendirme ölçeğidir. Hasta tarafından çok kısa sürede doldurabildiği belirtilmektedir. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir ve puanlar 0-100 arasında değişmektedir. 100 puan iyi sağlık durumunu gösterirken, 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir (87, 88). Kısa Form -36 örneği EK-3’te gösterilmektedir.

6. Laboratuvar değerlendirme: Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde biyokimya ve seroloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Hastalardan bir gün önce saat 24:00' dan sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. ESH, CRP, tam kan sayımı, biyokimya parametreleri çalışıldı.

Proatrial natriüretik peptid, BNP, NTproCNP, neopterin, AOPP, tiyol, LHP, MPO, TOK, TAOK ve TNF- α için hastalardan alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifuj edildi. Elde olunan serumlar 2 cc'lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°CMe Sanyo ®-Japan buzdolabında saklandı.

Serum TNF- α seviyesi Biosource marka human ELISA kit (katolog nu:KAP-1751), serum neopterin seviyesi DRG marka human ELISA kit (katolog nu:EIA-1476), serum BNP fragment seviyesi Biomedica marka human ELISA kit (katolog nu:BI-20852), serum MPO seviyesi Immun diagnostik marka human ELISA kit (katolog nu:K-6631), serum proANP (1-98) seviyesi Biomedica marka human ELISA kit (katolog nu:BI-20892), serum NTproCNP seviyesi Biomedica marka human ELISA kit (katolog nu:BI-20872), serum TAOK (katolog nu:709001) ve LHP seviyeleri (katolog nu:705002) Cayman marka; serum TOK seviyesi Rel Assay marka kolorimetrik kitler ile çalışılmıştır. Serum AOPP düzeyleri, Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi. Metodun prensibi, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile

proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm’de ölçülmesi esasına dayanır (56). Serum tiyol seviyeleri, Hu ve arkadaşları (66) tarafından modifiye edilen metoda göre tayin edildi. Metodun prensibi, reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, Ellman reaktifi [5.5’- ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]’nin, serbest tiyol gruplarıyla redüklenmesi sonucu oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)’in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır:



Yukarıdaki tüm biyokimyasal parametreler, tüm hasta gruplarında ve kontrol grubunda çalışıldı. Böylece tüm hastalarla kontrol hastalarının; aktif, inaktif ve kontrol hastalarının; klinik ve biyokimyasal parametreleri ayrıca; başlangıçta aktifken 3 ay sonraki kontrolde remisyona giren hastaların, başlangıç ve sonraki klinik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Bunun dışında; tüm grupların kendi içerisinde klinik ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (15.0) for windows programı kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler $\bar{X} \pm \text{SS}$ olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa ise Oneway Anova kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Scheffe prosedürüne uygun olarak bakıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise; student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Banferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye Pearson ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı. İki farklı zamanda yapılan ölçümler arasındaki farklılığa ise Wilcoxon rank testi ile bakıldı. Regresyon eğrileri oluşturuldu. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa ise χ^2 (Chi-square) testi kullanılarak bakıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya AS tanısı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde takipte olup kontrol amacıyla başvuran ardı sıra gelen hastalar alındı. Hastaların hiçbirinde periferik eklem tutulumu yoktu. Çalışmaya alınan aktivasyon dönemindeki 23 hastanın; 19'u erkek (%82,6), 4'ü kadındı (%17,4). İnaktivasyon döneminde olan 22 hastanın; 19'u erkek (%86,4), 3'ü kadındı (%13,6). Remisyon dönemindeki 13 hastanın; 11'i erkek (%84,6), 2'si kadındı (%15,4). Total hasta grubunu oluşturan 45 AS'li hastanın; 38'i erkek (%84,4), 7'si kadındı (%15,6). Kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı gönüllünün ise 17'si erkek (%85), 3'ü kadındı (%15). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Aktif gruptaki 23 hastanın yaş ortalaması $34,7\pm9,2$ yıl, inaktif gruptaki 22 hastanın yaş ortalaması $34,8\pm8,8$ yıl, remisyon grubundaki 13 hastanın yaş ortalaması $34,7\pm10$ yıl, total hasta grubundaki 45 hastanın yaş ortalaması $34,8\pm8,9$ yıl, kontrol grubundaki 20 hastanın yaş ortalaması ise $34,3\pm7,2$ yıl idi. Aktif, inaktif, remisyon, total hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Total hasta, aktif, inaktif, remisyon ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ özellikleri tablo 2 'de sunulmaktadır.

Tablo 2. AS'li total hasta, aktif, remisyon, inaktif gruplar ile kontrol grubunun temel özellikleri.

		Aktif (n=23)	İnaktif (n=22)	Remisyon (n=13)	Total Hasta (n=45)	Kontrol (n=20)
Yaş (yıl) ($\bar{x} \pm SS$)		34,7 $\pm$ 9,2	34,8 $\pm$ 8,8	34,7 $\pm$ 10	34,8 $\pm$ 8,9	34,3 $\pm$ 7,2
Cinsiyet	Kadın n(%)	4 (17,4)	3 (13,6)	2 (15,4)	7 (15,6)	3 (15)
	Erkek n(%)	19 (82,6)	19 (86,4)	11 (84,6)	38 (84,4)	17 (85)
VKİ (kg/m ²) ($\bar{x} \pm SS$)		27,0 $\pm$ 6,0	25,1 $\pm$ 5,0	25,9 $\pm$ 6,8	26,1 $\pm$ 5,6	25,5 $\pm$ 2,7

VKİ: Vücut Kitle indeksi n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma

Aktif grubun ortalama VKİ 27,0 $\pm$ 6,0 kg/m², inaktif grubun ortalama VKİ 25,1 $\pm$ 5,0 kg/m², remisyon grubunun ortalama VKİ 25,9 $\pm$ 6,8 kg/m², total hasta grubunun ortalama VKİ 26,1 $\pm$ 5,6 kg/m² ve kontrol grubunun VKİ ise 25,5 $\pm$ 2,7 kg/m² olarak bulundu. Aktif, remisyon, total hasta ve kontrol grubunun VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hastalar ilaç kullanımına göre standardize edilmedi. Hastaların hiçbirisi son 10 günde steroid kullanmıyordu ve NSAİİ alan hastaların ilaçları vizite gelmeden 72 saat önce stoplandı. 3 gün öncesine kadar NSAİİ alan, yavaş etkili antiromatizmal ilaç (DMARD) ve anti-TNF ajan kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların dağılımı tablo 3'de sunulmaktadır.

Tablo 3. Hastaların ilaç kullanım durumları

	Aktif (n=23) ($\bar{x} \pm SS$)	İnaktif (n=22) ($\bar{x} \pm SS$)	Remisyon (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	Total Hasta (n=45) ($\bar{x} \pm SS$)
İlaç kullanmayanlar n(%)	3 (13)	1 (4,5)	—	4 (8,9)
NSAİİ n(%)	4 (17,4)	3 (13,6)	—	7 (15,6)
anti-TNF ajan n(%)	2 (8,7)	6 (27,3)	5 (38,5)	8 (17,8)
DMARD + NSAİİ n(%)	11 (47,8)	8 (36,4)	6 (46,2)	19 (42,2)
anti-TNF ajan + NSAİİ n(%)	3 (13)	1 (4,5)	2 (15,4)	4 (8,9)
DMARD + anti-TNF ajan n(%)	—	1 (4,5)	—	1 (2,2)
DMARD + anti-TNF ajan + NSAİİ n(%)	—	2 (9,1)	—	2 (4,4)

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma NSAİİ=Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar DMARD=hastalık modifiye edici ilaçlar anti-TNF=anti-tümör nekrozing faktör

Çalışmaya alınan aktif 23 hastanın hastalık süresi ortalama $7,7 \pm 6,2$ yıl, inaktif 22 hastanın hastalık süresi ortalama $4,4 \pm 4,6$ yıl, remisyon dönemindeki 13 hastanın hastalık süresi ise ortalama $7,4 \pm 5,0$ yıldır. Aktif ve inaktif grubun hastalık süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,051$).

Aktif ve inaktif grup arasındaki klinik parametrelerin ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4’de, aktifken remisyona giren hastaların klinik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5’de gösterildi. Aktif grupta, inaktif gruba göre ve ilk vizitte aktifken, inaktif duruma gelen olgulara göre; BASDAI ve BASFI skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Gruplar arasında, sabah tutukluğu ve VAS değerleri için karşılaştırma yapıldığında, aktif grupta inaktif gruba göre ve aktifken remisyona giren olgularda bu değişkenler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4. AS’li aktif ve inaktif grup arasında klinik parametrelerin ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması.

	Aktif (n=23) ($\bar{x} \pm SS$)	İnaktif (n=22)($\bar{x} \pm SS$)	P
Sabah tutukluğu (dk)	56,3 $\pm$ 32,9	19,4 $\pm$ 15,9	0,000
VAS	6,1 $\pm$ 2,0	2,3 $\pm$ 1,9	0,000
BASDAI	5,8 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,1	0,000
BASFI	5,3 $\pm$ 1,7	1,5 $\pm$ 1,4	0,000
Hastalık Süresi (yıl)	7,7 $\pm$ 6,2	4,4 $\pm$ 4,6	0,051

n=olgu sayısı x=ortalama değer SS=standart sapma VAS= visüel analog skala BASDAI= Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru BASFI= Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

Tablo 5. AS’li aktifken 3 ay sonra remisyona giren hastaların klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	Remisyona giren aktif grup (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	Remisyon (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	P
Sabah tutukluğu	54,2 $\pm$ 29,5	18,5 $\pm$ 15,9	0,001
VAS	5,3 $\pm$ 1,8	3,2 $\pm$ 1,9	0,006
BASDAI	5,6 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 1,1	0,001
BASFI	5,2 $\pm$ 1,9	3,1 $\pm$ 1,3	0,002

n=olgu sayısı x=ortalama değer SS=standart sapma VAS= visüel analog skala BASDAI= Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru BASFI= Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

Total hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; akut faz reaktanları ESH ve CRP'nin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı (her ikisi için; $p < 0.05$). Serum BNP, AOPP, MPO, LHP düzeyleri AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Serum tiyol ve albümin düzeyleri ise AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0.001$). Serum proANP, TNF- α , NTproCNP, neopterin, TOK ve TAOK düzeyleri iki grupta farklılık göstermedi (sırasıyla, $p=0,345$; $p=0,054$; $p=0,116$; $p=0,776$; $p=0,406$; $p=0,931$). (Tablo 6)

Tablo 6. AS'li total hasta grubu ile kontrol grubu arasında ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Total Hasta (n=45) ($\bar{x} \pm SS$)	Kontrol (n=20) ($\bar{x} \pm SS$)	P
ESH (mm/h)	27,9 $\pm$ 32,1	10,8 $\pm$ 9,4	0,02
CRP (mg/l)	16,8 $\pm$ 27,5	3,8 $\pm$ 2,4	0,042
Albumin (g/dl)	4,1 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,3	0,000
AOPP (μ mol/L)	86,2 $\pm$ 25,7	58,9 $\pm$ 18,5	0,000
Tiyol (μ mol/L)	280,0 $\pm$ 54,5	408,0 $\pm$ 88,4	0,000
ProANP (nmol/L)	1,1 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,9	0,345
BNP (fmol/ml)	158,3 $\pm$ 32,7	135,0 $\pm$ 37,0	0,014
NTproCNP (pmol/L)	3,1 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,5	0,116
Neopterin (ng/ml)	2,6 $\pm$ 2,1	2,5 $\pm$ 1,2	0,776
LHP (μ mol/L)	5,3 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 0,5	0,000
MPO (ng/ml)	176,5 $\pm$ 99,0	124,6 $\pm$ 65,4	0,036
TNF- α (pg/ml)	13,8 $\pm$ 16,5	5,5 $\pm$ 5,1	0,054
TOK (mmol trolox Eqv./L)	6,7 $\pm$ 2,4	6,4 $\pm$ 3,1	0,406
TAOK (mmol trolox Eqv./L)	5,5 $\pm$ 0,8	5,6 $\pm$ 0,8	0,931

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma ESH= eritrosit sedimentasyon hızı CRP= C reaktif protein proANP= atrial natriüretik peptid BNP= beyin natriüretik peptid NTproCNP= N terminal C tip natriüretik peptid LHP=lipid hidro peroksit MPO= myeloperoksidaz TNF- α = tümör nekrozis alfa TOK= total oksidan kapasite TAOK= total anti oksidan kapasite AOPP : İleri oksidasyon protein ürünleri

Ayrıca AS'li hastalardan aktif, inaktif grup ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması tablo 7'de gösterildi. ESH ve CRP için yapılan istatistiksel analizde ESH, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekken ($p < 0.05$), inaktif grupla kontrol grubu arasında bu değerlerde anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). ESH'ye benzer şekilde CRP'de, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekken ($p < 0.05$), inaktif grupla kontrol grubu arasında bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Serum AOPP seviyeleri, aktif grupta inaktif grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p < 0.05$) bulundu ancak inaktif grup ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$). Serum MPO seviyeleri de, AOPP'ye benzer şekilde aktif grupta inaktif grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p < 0.05$) bulundu ancak inaktif grup ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$). Serum LHP seviyeleri, aktif ve inaktif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p < 0.05$) bulundu ancak aktif grup ile inaktif grup arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Serum tiyol seviyeleri, aktif ve inaktif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ($p < 0.05$) bulunurken; aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Serum albümin seviyeleri, aktif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0.05$) fakat aktif ve inaktif grupları arasında ve inaktif ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Serum BNP seviyelerinde, aktif ve kontrol grubu ile aktif ve inaktif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken ($p > 0.05$), inaktif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerler izlendi ($p < 0.05$). Diğer serum parametrelerinde (Serum proANP, TNF- α , NTproCNP, neopterin, TOK ve TAOK düzeyleri) aktif, inaktif, kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 7. AS'li aktif, inaktif grup ile kontrol grubu arasında ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Aktif (n=23) ($\bar{x} \pm SS$)	İnaktif (n=22) ($\bar{x} \pm SS$)	Kontrol (n=20) ($\bar{x} \pm SS$)	P
ESH (mm/h)	42,0±38,8 ^{+bc}	13,1±11,4 ^{+a}	10,8±9,4 ^{+a}	0,001
CRP (mg/l)	27,2±35,5 ^{+bc}	6,0±5,3 ^{+a}	3,8±2,4 ^{+a}	0,010
Albumin (g/dl)	3,4±0,5 ^{*c}	4,2±0,2	4,4±0,3 ^{*a}	0,000
AOPP (μmol/L)	101,8±13,9 ^{*bc}	70,0±25,2 ^{*a}	58,9±18,5 ^{*a}	0,000
Tiyol (μmol/L)	271,9±58,0 ^{*c}	288,6±50,4 ^{*c}	408,0±88,4 ^{*ab}	0,000
ProANP (nmol/L)	1,1±0,6	1,0±0,6	1,1±0,9	0,568
BNP (fmol/ml)	155,2±22,8	161,6±41,0 ^{*c}	135,0±37,0 ^{*b}	0,040
NTproCNP (pmol/L)	3,2±1,4	3,0±1,3	2,5±1,5	0,263
Neopterin (ng/ml)	3,0±2,8	2,3±0,8	2,5±1,2	0,797
LHP (μmol/L)	5,6±1,4 ^{*c}	4,9±1,0 ^{*c}	2,3±0,5 ^{*ab}	0,000
MPO (ng/ml)	214,4±108,5 ^{*bc}	136,8±70,6 ^{*a}	124,6±65,4 ^{*a}	0,001
TNF-α (pg/ml)	11,0±16,4	16,8±16,5	5,5±5,1	0,069
TOK (mmol trolox Eqv./L)	6,7±2,2	6,8±2,6	6,4±3,1	0,703
TAOK (mmol trolox Eqv./L)	5,7±0,9	5,4±0,8	5,6±0,8	0,423

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma ESH= eritrosit sedimentasyon hızı CRP= C reaktif protein proANP= atrial natriüretik peptid BNP= beyin natriüretik peptid NTproCNP= N terminal C tip natriüretik peptid LHP=lipid hidro peroksit MPO= myeloperoksidaz TNF-α= tümör nekrozis alfa TOK= total oksidan kapasite TAOK= total anti oksidan kapasite AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri

a: aktif grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

b: inaktif grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

c: kontrol grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

*: anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alınmıştır.

+ = anlamlılık seviyesi 0.016 olarak alınmıştır (Banferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir).

Aktifken remisyona geçmiş 13 hastanın; aktif dönemde ve 3 ay sonra remisyon dönemindeki biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Aktif durumda serum NTproCNP,

AOPP, LHP seviyeleri remisyona girmiş oldukları döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p= 0.006$; $p=0.019$; $p=0.009$). Yine aynı olgularda serum tiyol ve albümin seviyeleri remisyonda oldukları dönemde aktif oldukları döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer serum parametrelerinde (Serum proANP, TNF- α , BNP, neopterin, MPO, TOK ve TAOK) aktif ve remisyon grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). (tablo 8)

Tablo 8. AS’li aktifken 3 ay sonra remisyona giren hastaların ESH, CRP, proANP, BNP, NTproCNP, AOPP, MPO, LHP, TOK ve TAOK, MPO, neopterin, tiyol, albümin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Remisyona giren aktif grup (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	Remisyon (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	P
ESH (mm/h)	34,6 $\pm$ 37,6	26,9 $\pm$ 23,5	0,345
CRP (mg/l)	19,8 $\pm$ 22,8	12,0 $\pm$ 11,3	0,152
Albumin (g/dl)	4,0 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3	0,028
AOPP (μ mol/L)	103,2 $\pm$ 16,6	85,8 $\pm$ 17,9	0,019
Tiyol (μ mol/L)	272,7 $\pm$ 61,6	373,4 $\pm$ 40,8	0,004
ProANP (nmol/L)	1,1 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,7	0,861
BNP (fmol/ml)	154,5 $\pm$ 25,5	135,3 $\pm$ 38,2	0,108
NTproCNP (pmol/L)	3,0 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 1,2	0,006
Neopterin (ng/ml)	3,3 $\pm$ 3,6	3,0 $\pm$ 2,6	0,272
LHP (μ mol/L)	5,4 $\pm$ 1,3	4,3 $\pm$ 1,2	0,009
MPO (ng/ml)	244,2 $\pm$ 130,3	207,7 $\pm$ 74,0	0,249
TNF- α (pg/ml)	13,9 $\pm$ 21,0	17,2 $\pm$ 19,2	0,529
TOK (mmol trolox Eqv./L)	6,5 $\pm$ 2,4	5,6 $\pm$ 1,4	0,506
TAOK (mmol trolox Eqv./L)	6,0 $\pm$ 1,0	5,9 $\pm$ 1,1	0,726

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma ESH= eritrosit sedimentasyon hızı CRP= C reaktif protein proANP= atrial natriüretik peptid BNP= beyin natriüretik peptid NTproCNP= N terminal C tip natriüretik peptid LHP=lipid hidro peroksit MPO= myeloperoksidaz TNF- α = tümör nekrozis alfa TOK= total oksidan kapasite TAOK= total anti oksidan kapasite AOPP : İleri oksidasyon protein ürünleri

Hastaların SF-36 skalalarının aktif ve inaktif gruplarındaki dağılımı Tablo 9’da gösterildi. Fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü yani SF-36 skalalarının tüm parametreleri aktif grupta inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 9. AS’li aktif ve inaktif grup arasında kısa form-36 parametrelerinin karşılaştırılması

	Aktif (n=23) ($\bar{x} \pm SS$)	İnaktif (n=22) ($\bar{x} \pm SS$)	P değeri
Fiziksel fonksiyon	45,2 $\pm$ 23,7	78,4 $\pm$ 15,5	0,000
Fiziksel Rol Güçlüğü	10,9 $\pm$ 24,8	80,7 $\pm$ 36,9	0,000
Ağrı	25,9 $\pm$ 13,7	66,8 $\pm$ 21,0	0,000
Mental sağlık	44,0 $\pm$ 14,2	69,1 $\pm$ 14,8	0,000
Genel Sağlık Algısı	32,5 $\pm$ 11,5	54,5 $\pm$ 20,1	0,000
Vitalite	40,0 $\pm$ 19,6	66,4 $\pm$ 19,7	0,000
Sosyal İşlevsellik	48,4 $\pm$ 15,7	71,6 $\pm$ 21,2	0,000
Emosyonel Rol Güçlüğü	26,1 $\pm$ 41,4	74,2 $\pm$ 37,0	0,001

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma

Aktifken 3 ay sonra remisyona giren hastaların; aktif ve remisyon durumları arasındaki kısa form-36 parametrelerinin karşılaştırılması tablo 10’da verilmektedir. Fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü parametreleri de olgularda aktifken remisyona geçmiş oldukları duruma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0.05$) ancak mental sağlık ve emosyonel rol güçlüğü parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p= 0,307$; $p=0,064$).

Tablo 10. AS’li aktifken 3 ay sonra remisyona giren hastalar arasında kısa form-36 parametrelerinin karşılaştırılması

	Remisyona giren aktif grup (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	Remisyon (n=13) ($\bar{x} \pm SS$)	P değeri
Fiziksel fonksiyon	50,4 $\pm$ 22,9	67,7 $\pm$ 16,8	0,007
Fiziksel Rol Güçlüğü	11,5 $\pm$ 28,2	50,0 $\pm$ 35,3	0,017
Ağrı	27,8 $\pm$ 12,6	56,5 $\pm$ 12,9	0,002
Mental sağlık	46,5 $\pm$ 12,3	51,1 $\pm$ 16,8	0,307
Genel Sağlık Algısı	34,9 $\pm$ 9,2	45,9 $\pm$ 16,0	0,027
Vitalite	42,7 $\pm$ 18,7	55,8 $\pm$ 13,0	0,032
Sosyal İşlevsellik	49,0 $\pm$ 18,0	74,0 $\pm$ 14,8	0,002
Emosyonel Rol Güçlüğü	30,8 $\pm$ 41,8	56,4 $\pm$ 31,6	0,064

n=olgu sayısı $\bar{x}$ =ortalama değer SS=standart sapma

Tüm hasta grupları ve kontrol grubuna ait klinik ve biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tüm korelasyonlar tablo 11’de gösterildi.

Buna göre; total AS hasta grubunun; serum LHP seviyeleri ile NTproCNP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; serum AOPP seviyeleri ile hem BASDAI, BASFI skorları arasında hem de sabah tutukluğu ve VAS arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunda AOPP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki korelasyon şekil 3’de gösterilmiştir. Total hasta grubunun; serum AOPP seviyeleri ile SF-36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, mental sağlık arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; sabah tutukluğu ile BASDAI, BASFI skorları arasında pozitif, SF36 parametreleri; fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; BASDAI, BASFI skorları, VAS ve MPO seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; BASDAI skoru ile SF36 parametreleri; fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık

algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; BASFI skoru ile SF36 parametreleri; fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü ve albümin seviyeleri ile arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; VKİ ile BASFI skoru arasında pozitif yönde, VKİ ile albümin seviyeleri ve SF-36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; VAS ile BASFI pozitif, SF36 parametreleri; fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı.

Total hasta grubunda, SF-36 parametrelerinden ağrı ile hastalık süresi arasında negatif yönde, fiziksel fonksiyon ile albümin seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon vardı. Total hasta grubunun; SF-36 parametrelerinden fiziksel rol güçlüğü ile AOPP seviyeleri arasında negatif yönde, albümin ile ise pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; SF-36 parametrelerinden emosyonel rol güçlüğü ile AOPP seviyeleri ve ESH arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; ESH değerleri ile CRP, proANP, AOPP seviyeleri arasında pozitif yönde, albümin seviyeleri ile negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; ESH seviyeleri ile BASDAI, BASFI skorları, VAS, sabah tutukluğu arasında pozitif yönde, SF-36 parametrelerinden ağrı ve mental sağlık ile arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; CRP ile AOPP seviyeleri, VAS ile sabah tutukluğu arasında pozitif, VAS ile SF-36 parametrelerinden ağrı arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; proANP seviyeleri ile neopterin seviyeleri, yaş ve VKİ arasında pozitif, albümin seviyeleri ile arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; TOK seviyeleri ile NTproCNP seviyeleri arasında ise pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Total hasta grubunun; neopterin seviyeleri ile hastalık süresi arasında pozitif yönde, tiyol ve albümin seviyeleri ile arasında ise negatif bir korelasyon saptandı.

Aktif hasta grubunda; SF-36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon ile BASDAI, BASFI skorları, VKİ arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; SF-36 parametrelerinden genel sağlık ile TAOK seviyeleri arasında pozitif yönde, vitalite ile VAS arasında negatif bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; SF-36

parametrelerinden mental sağlık ile VAS arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; BASDAI skorları ile BASFI skorları arasında pozitif yönde ve SF-36 parametrelerinden ağrı ile ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; CRP seviyeleri ile ESH, neopterin, proANP ve TOK seviyeleri arasında pozitif, tiyol ve albümin arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda CRP seviyeleri ile sabah tutukluğu arasında pozitif, SF-36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon ile arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; ESH seviyeleri ile neopterin, TOK, AOPP seviyeleri arasında pozitif, albümin seviyeleri ile arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; ESH seviyeleri ile BASDAI, BASFI skorları ve sabah tutukluğu arasında pozitif yönde, SF-36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon ile arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; proANP seviyeleri ile neopterin seviyeleri (Şekil 5), ESH ve BASDAI skorları (Şekil 4) arasında pozitif yönde, albümin seviyeleri ile (Şekil 6) arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; TNF- α seviyeleri ile BASFI skorları ve TOK ile BNP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda; total hasta grubuna benzer şekilde serum LHP seviyeleri ile NTproCNP seviyeleri arasında ve BNP seviyeleri ile MPO seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Aktif hasta grubunda NTproCNP ve LHP seviyeleri arasındaki korelasyon Şekil 7’de gösterilmiştir.

İnaktif grupta; serum NTproCNP seviyeleri ile LHP seviyeleri arasında pozitif yönde, albümin seviyeleri ile ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; serum TAOK seviyeleri ile VAS, VKİ arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; VAS ile sabah tutukluğu arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; BASDAI skorları ile BASFI skorları arasında pozitif yönde, SF-36 parametrelerinden, genel sağlık ve ağrı ile arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; BASFI skorları ile SF-36 parametrelerinden, mental sağlık ve fiziksel fonksiyon arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; SF36 parametrelerinden ağrı ile sabah tutukluğu arasında, genel sağlık ile sabah tutukluğu arasında ve sosyal işlevsellik ile hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; serum proANP seviyeleri ile BNP seviyeleri ve yaş arasında pozitif yönde, bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; CRP seviyeleri ile ESH seviyeleri, VAS, SF-36 parametrelerinden; fiziksel rol gçlğu, sosyal fonksiyon arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; SF-36 parametrelerinden; emosyonel rol ve

fiziksel rol güçlüğü ile BASFI arasında negatif, VKİ ile arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. İnaktif grupta; serum neopterin seviyeleri ile hastalık süresi arasında ve TOK ile NTproCNP arasında pozitif yönde, bir korelasyon saptandı.

Remisyon grubunda; SF36 parametrelerinden fiziksel rol güçlüğü ile BNP ve CRP seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda; SF36 parametrelerinden fiziksel fonksiyon ile BNP ve ESH seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda BASDAI skorları ile BASFI skorları arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda; ESH ile albümin seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda; neopterin seviyeleri ile proANP, BNP, AOPP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda; TOK ile NTproCNP seviyeleri arasında negatif yönde, LHP seviyeleri ile NTproCNP seviyeleri arasında ise pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda; sabah tutukluğu ile CRP seviyeleri, AOPP ile BNP seviyeleri ve MPO seviyeleri ile AOPP, proANP ve BNP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Remisyon grubunda, SF36 parametrelerinden; genel sağlık algısı ile NTproCNP ve LHP seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda; LHP seviyeleri ile AOPP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Kontrol grubunda; serum TOK seviyeleri ile VKİ, TNF- α seviyeleri ile CRP seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

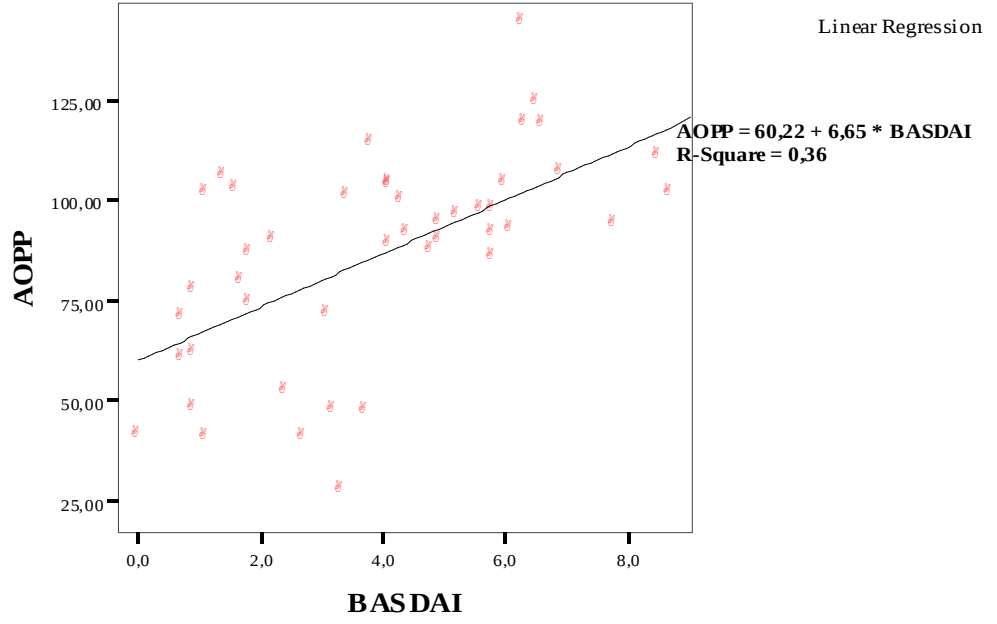
Tablo 11. Tüm gruplara ait anlamlı bulunan tüm klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları.

PARAMETRELER	TOTAL HASTA	KONTROL	AKTİF	İNAKTİF	REMİSYON
LHP-NTproCNP	0,825**		0,976**	0,639**	0,698**
LHP-AOPP		0,502*			
Tiyol-CRP			-0,484*		
AOPP-BASDAI	0,597**				
AOPP-BASFI	0,498**				
AOPP-VAS	0,465**				
AOPP-Sabah Tutukluğu	0,428**				
AOPP-Fiziksel Fonksiyon	-0,443**				
AOPP-Ağrı	-0,427**				
AOPP-Genel Sağlık Algısı	-0,351*				
AOPP-Vitalite	-0,312*				
AOPP-Mental Sağlık	-0,415**				
AOPP-ESH	0,336*		0,466*		
AOPP-CRP	0,357*				
AOPP-BNP					0,687*

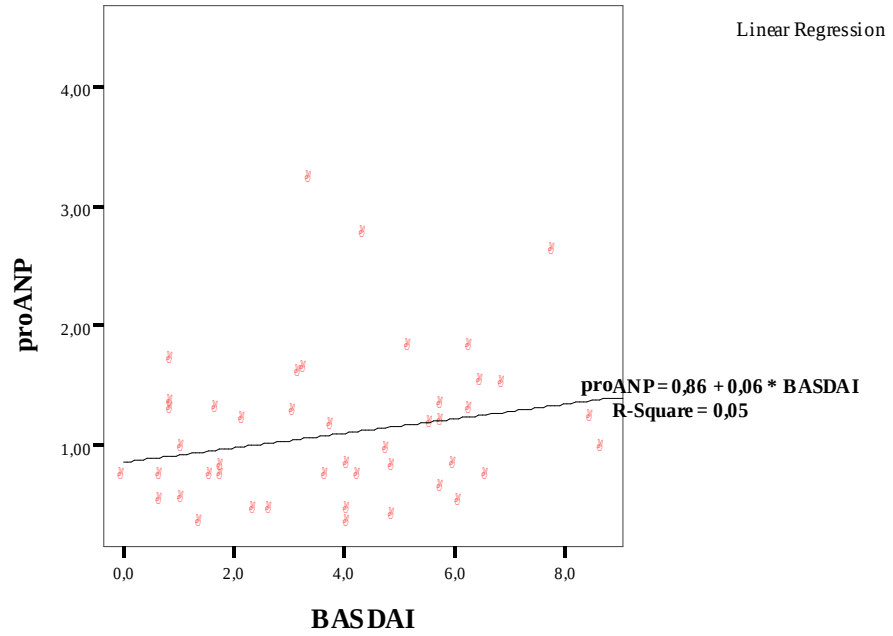
AOPP-MPO					0,626*
Sabah Tutukluğu-BASDAI	0,585**				
Sabah Tutukluğu -BASFI	0,464**				
Sabah Tutukluğu -Fiziksel Fonksiyon	-0,606**				
Sabah Tutukluğu -Ağrı	-0,588**			-0,427*	
Sabah Tutukluğu -Genel Sağlık Algısı	-0,519**			-0,576**	
Sabah Tutukluğu -Vitalite	-0,387**				
Sabah Tutukluğu -Sosyal İşlevsellik	-0,451**				
Sabah Tutukluğu -Mental Sağlık	-0,438**				
Sabah Tutukluğu-ESH	0,534**		0,788**		
Sabah Tutukluğu-CRP	0,573**		0,554**		0,701**
BASDAI-BASFI	0,850**		0,612*	0,506*	0,733**
BASDAI-VAS	0,730**				
BASDAI-MPO	0,320*				
BASDAI-Fiziksel Fonksiyon	-0,725**		-0,550**		
BASDAI-Ağrı	-0,813**		-0,597**	-0,426*	
BASDAI-Genel Sağlık Algısı	-0,638**			-0,537*	
BASDAI-Vitalite	-0,530**				
BASDAI-Sosyal İşlevsellik	-0,494**				
BASDAI-Mental Sağlık	-0,707**				
Fiziksel Rol Güçlüğü-AOPP	-0,452**				
Fiziksel Rol Güçlüğü-Albümin	0,294*				
Fiziksel Rol Güçlüğü-BASDAI	-0,732**				
Fiziksel Rol Güçlüğü-BASFI	-0,760**			-0,586**	
Fiziksel Rol Güçlüğü-VAS	-0,575**				
Fiziksel Rol Güçlüğü-Sabah Tutukluğu	-0,615**				
Fiziksel Rol Güçlüğü-BNP					-0,638*
Fiziksel Rol Güçlüğü-VKİ				0,490*	
Emosyonel Rol Güçlüğü-ESH	-0,353*				
Emosyonel Rol Güçlüğü-AOPP	-0,412**				
Emosyonel Rol Güçlüğü-BASDAI	-0,577**				
Emosyonel Rol Güçlüğü-BASFI	-0,637**			-0,486*	
Emosyonel Rol Güçlüğü-VAS	-0,543**				
Emosyonel Rol Güçlüğü-Sabah Tutukluğu	-0,557**				
Emosyonel Rol Güçlüğü-VKİ				0,678**	
ESH-CRP	0,691**		0,545**	0,570**	
ESH- proANP	0,391**		0,596**		
ESH-Albümin	-0,389**		-0,552**		-0,636*
ESH-BASDAI	0,506**		0,488*		
ESH-BASFI	0,479**		0,515*		
ESH-Ağrı	-0,398**				
ESH-Mental Sağlık	-0,309*				
ESH-VAS	0,476**				
CRP-Ağrı	-0,361*				
CRP-VAS	0,386**			0,435*	
CRP-Fiziksel Rol Güçlüğü					-0,638*
BASFI-Fiziksel Fonksiyon	-0,840**		-0,740**	-0,650*	
BASFI-Ağrı	-0,737**				
BASFI-Genel Sağlık Algısı	-0,551**				
BASFI-Vitalite	-0,551**				

BASFI-Sosyal İşlevsellik	-0,509**				
BASFI-Mental Sağlık	-0,667**			-0,446*	
BASFI-TNF- α			0,436*		
VKİ-Albümin	-0,376*				
VKİ-BASFI	0,299*				
VKİ-Fiziksel Fonksiyon	-0,319*		-0,504*		
VAS-BASFI	0,676**				
VAS-Fiziksel Fonksiyon	-0,573**				
VAS-Ağrı	-0,640**				
VAS-Genel Sağlık Algısı	-0,465**				
VAS-Vitalite	-0,579**		-0,466*		
VAS-Sosyal İşlevsellik	-0,407**				
VAS-Mental Sağlık	-0,661**		-0,589**		
VAS-Sabah Tutukluğu	0,578**			0,542**	
TAOK-Genel Sağlık Algısı			0,466*		
TAOK-VAS				-0,589**	
TAOK-VKİ				-0,669**	
Ağrı-Hastalık Süresi	-0,336*				
Fiziksel Fonksiyon-Albümin	0,309*				
Fiziksel Fonksiyon-ESH	-0,445**		-0,479*		-0,852**
Fiziksel Fonksiyon-CRP	-0,369*		-0,420*		
Fiziksel Fonksiyon-BNP					-0,575*
proANP-Yaş	0,467**			0,594**	
proANP-Neopterin	0,314*		0,503*		0,604*
proANP-Albümin	-0,346*		-0,489*		
proANP-VKİ	0,355*				
proANP-CRP			0,438*		
proANP-BASDAI			0,443*		
proANP-BNP				0,507*	
TOK-CRP			0,484*		
TOK-ESH			0,589**		
TOK-BNP			0,426*		
TOK- NTproCNP	0,324*			0,459*	-0,597*
TOK-VKİ		0,468*			
Neopterin-Tiyol	-0,334*				
Neopterin-Albümin	-0,355*				
Neopterin-Hastalık Süresi	0,307*			0,592**	
Neopterin-ESH			0,417*		
Neopterin-CRP			0,478**		
Neopterin-BNP					0,577*
Neopterin-AOPP					0,582*
BNP-MPO			0,473*		0,626*
Albümin-CRP			-0,493*		
NTproCNP-Albümin				-0,456*	
Sosyal İşlevsellik-Hastalık Süresi				-0,478*	
Genel Sağlık Algısı - NTproCNP					-0,559*
Genel Sağlık Algısı -LHP					-0,623*
MPO- proANP					0,775**
TNF α -CRP		0,541*			

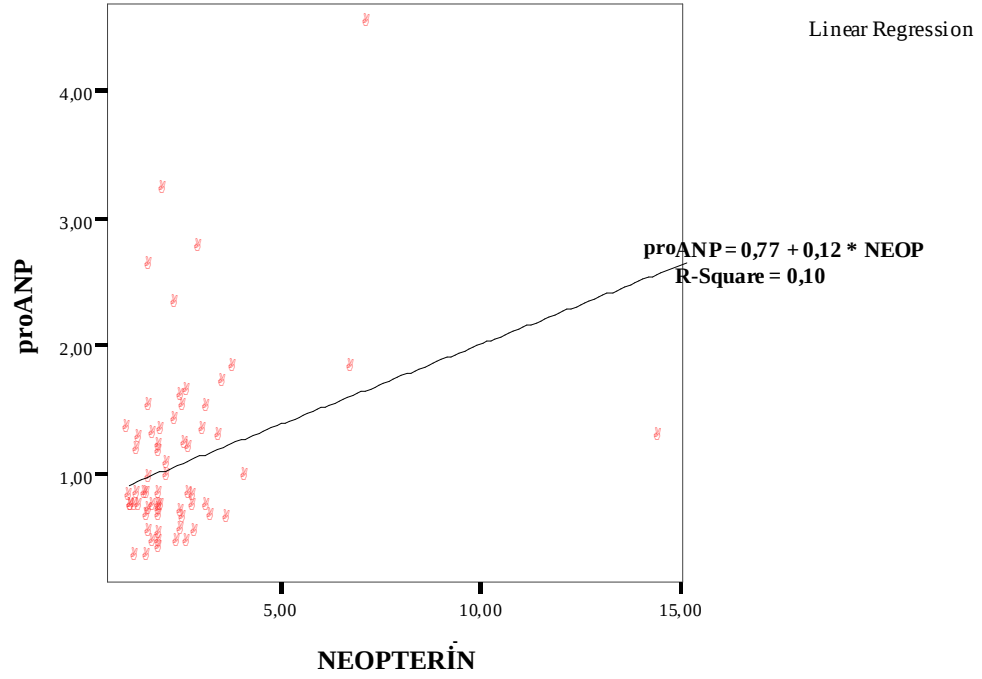
Tablodaki değerler “r” değerlerini göstermektedir * : p<0.05, ** : p<0.01.



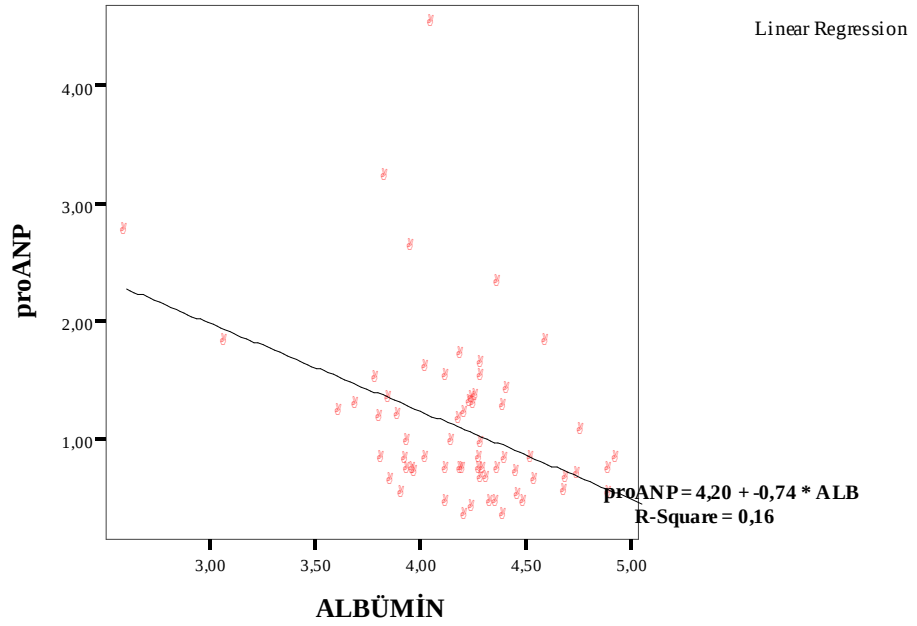
Şekil 3. Hasta grubunda AOPP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki korelasyon



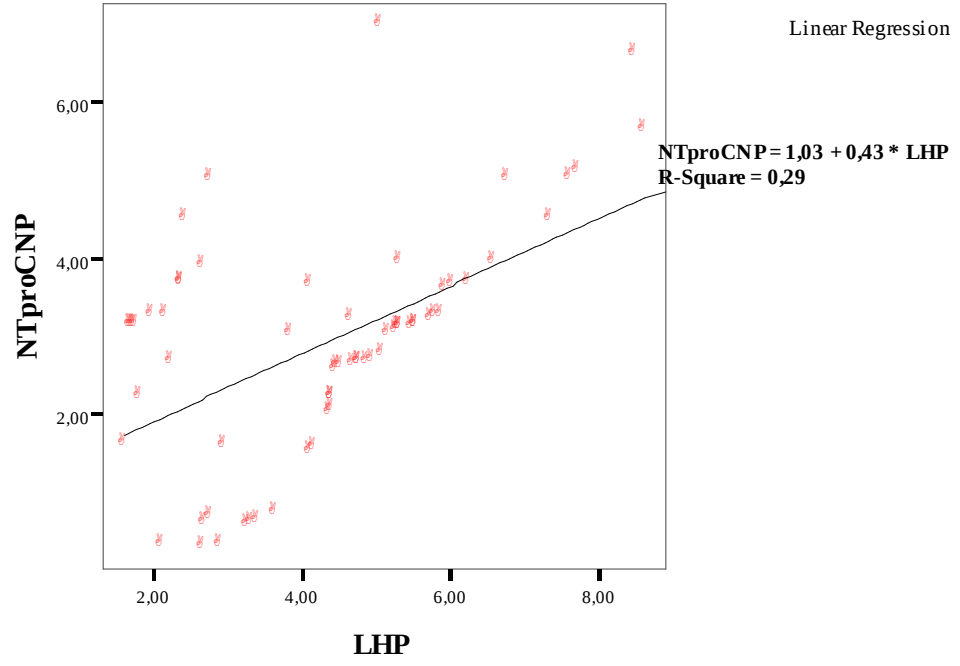
Şekil 4. Aktif hasta grubunda proANP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki korelasyon



Şekil 5. Aktif hasta grubunda proANP ve Neopterin seviyeleri arasındaki korelasyon



Şekil 6. Aktif hasta grubunda proANP ve albümin seviyeleri arasındaki korelasyon



Şekil 7. Aktif hasta grubunda NTproCNP ve LHP seviyeleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, HLA-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır (1).

Kronik hastalıklarda, yaşam kalitesi kesitlerinden hangisinin hastalıktan önemli derecede etkilendiğinin tesbit edilmesi, tıbbi ve rehabilitatif tedavinin önceliklerinin de tesbitinde yarar sağlar. AS' de hastaların ana yakınmaları ağrı, tutukluk ve vücut fonksiyonlarındaki kısıtlılıktır. Hastalık nedeniyle kişinin yaşam kalitesi ve emosyonel durumu yanında yaşam alanlarında da etkilenme olur (88). Özgül ve arkadaşlarının (89) AS'li hastalarda yaptığı çalışmada, yaşam kalitesi ölçütlerinden en fazla etkilenen alt işlevlerin fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık değerlendirmesi ve ağrı olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise genel sağlık dışındaki tüm SF 36 parametreleri ile BASDAİ ve BASFI skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (90). Kaya ve arkadaşları (91), hastalık aktivitesi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı korelasyon bulamamışlardır. Çalışmamızda, tüm AS'li hastaların hastalık aktivitesine (BASDAI) göre, fonksiyonel durum (BASFI) ve SF 36 parametreleri (fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık, mental sağlık, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü gibi alt grupları) arasındaki korelasyona bakıldığında; BASDAI ile BASFI skorları arasında ileri derecede anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon varken, BASDAI skorları ile tüm SF 36 parametreleri arasında yine ileri derecede anlamlı olarak negatif yönde korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Çalışmamız, hastalık aktivitesini belirlemek için seçilmiş eşik düzeyin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi için belirleyici olduğunu gösterdi.

Ankilozan spondilit tanı ve izleminde ESH ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESH ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAİİ tedavisi ile indüklenen değişim sensitivitelerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı, laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir. RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında, akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda, akut faz reaktanları periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (92). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu, aktif ve inaktif grup, aktif ve kontrol gruplarının ortalama serum ESH ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi. Aktif hasta grubunda ESH ve CRP düzeylerinin BASDAI skorları ile pozitif korele çıkması; ESH ve CRP'nin hastalığın seyrinde ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklere bağlı yükseldiğini desteklemektedir.

Natriüretik peptid; sıvı ve elektrolit dengesini içeren birçok vasküler parametrede; vazodilatasyon, düz kas proliferasyonu ve immün hücrelerin reaktivitesinde önemli rol oynar. NP'nin asıl olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatötör etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Son zamanlarda NP'lerin immün sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. NP'lerin doğal inflamatuvar cevabın endojen bir regülatuarı olduğu düşünülmekte; artmış fagositik aktivite ve fagositlerin SOR üretimi ile defansın ilk basamağını oluşturduğu bilinmektedir. Timopoiezisi ve dendritik hücreler üzerinden T hücre matürasyonunu etkiler. NP; TH1 ve TH2 cevabı arasındaki dengeyi düzenler(4).

Literatürde ANP'nin lenfoid organlarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Farelerdeki kemik iliğinden derive makrofajlarda olduğu gibi timus, dalak, tonsiller, çeşitli dokuların lenfoid nodüllerinde ANP ve reseptörlerinin saptanması, ANP'nin immün sistemdeki yerini doğrular. ANP'nin; doğuştan ve kazanılmış immün cevap olarak iki formda etkisi bulunmuştur (93). ANP, flowsitometri ile ölçülen fagositik indeksi NPRA aracılı cGMP aracılığı ile olduğu düşünülen mekanizma ile artırır (94). ANP ve BNP'nin artmış sekresyonları ile IL6 ile ilişkili aile üyelerinin de arttığı gösterilmiştir (79). ANP, insan nötrofillerinin migrasyonunu stimüle eder ve artmış SOR üretimi için PMNL'leri tetikler (93). Fagositler mikropları SOR ile öldürür. Wiedermann ve

arkadaşları (95), PMNL'lerin süperoksit anyon sekrete etmesinde ANP'nin önemli bir sinyal olduğunu rapor etmişlerdir. ANP'nin SOR üretimini indükleyen Lökotrien B4 (LTB4) ve CD11b ekspresyonunun upregülasyonu ile PMNL mobilizasyonunu potansiyelize ettiği gösterilmiştir (96). Phorbol-myristate (PMA) ya da formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) ile aktive edilmiş J774 makrofaj kültürlerinde ANP'nin artmış oksijen radikal üretimine yol açtığı da gösterilmiştir (94). Bu etkinin hücre bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü PMA ile aktive edilmiş karaciğer makrofaj hücrelerine ANP maruziyeti ile SOR artışı gözlenmemiştir. İnsan monosit ve makrofajları, ANP maruziyetine farklı davranır sonucuna varılmıştır (93). ANP'nin makrofajların fagositik aktivitesini doz bağımlı, çan eğrisi şeklinde etkilediği gözlenmiştir (94). NK hücreleri bir çeşit lenfosit olup, virüsler gibi intraselüler mikroplara cevap olarak salınırlar ve apoptozisi indüklerler. Stimüle NK'ler interferon gama (INF- γ) sekrete eder ve bunlar da fagosit mikroorganizmaları öldürmek amaçlı makrofajları aktive eder. ANP'nin *in vivo* olarak NK hücre aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (97). Belki de bundan dolayı viral enfeksiyonlara karşı doğal immün cevapta yararlı olabilir.

Tüm bunlar ANP'nin birincil defans cevabındaki rolünü desteklemektedir. Özetle ANP bu görevi doz bağımlı olarak; fagositler ve makrofajlar aracılığıyla SOR üretimi ile ilişki içerisinde yürütmektedir. Sonuçta bu bulgular ANP'nin, AS'de rolü olduğu düşünülen viral enfeksiyonlar ve intraselüler mikroorganizmalara cevap olarak salınan NK'lara karşı koruyucu özelliği olabileceğini ve AS patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda hasta ile kontrol grubu ve subgruplar arasında proANP seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Elde edilen bu sonuç çalışmamızda; hasta sayısının az olması ve hastaların büyük çoğunluğunun medikal tedavi alıyor olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarla, ANP'nin AS patogenezindeki rolü tekrar sorgulanabilir.

Atrial natriüretik peptidin bazal prostaglandin E2 (PGE2) üretimini etkilemediği, COX-2'nin fizyolojik regülatuarı olduğu ancak COX-1'i etkilemediği bulunmuştur. Lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş PGE2 sekresyonunun azalması transkripsiyonel seviyede olup; indüklenebilir siklooksijenaz için spesifiktir. ANP, plazma seviyelerinin arttığı rapor edilen artrit ve sepsis gibi inflamatuvar durumlarda COX-2 ekspresyonunun modülasyonunda önemli olabilir (98).

Nitrik oksit sentetaz (NOS); L-arjininden NO sentezini sağlayan, doku dağılımında 3 farklı formda bulunan kalsiyum (Ca) bağlı bir enzimdir. Formları; nöronal (nNOS veya NOS-1), indüklenabilir (iNOS veya NOS-2) ve endotelial (eNOS veya NOS-3) şeklindedir. NOS sentezi posttranskripsiyonel seviyede ve uygun uyarı veya nükleer faktör Kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyonel faktörlere cevap olarak sentezlenir. NO, aktive makrofajlardan yüksek seviyede üretilir ve ev sahibi hücrelerde hasar meydana getirebilir. Septik şok, artrit gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezeine katkıda bulunabilir. Hedef hücrelerde NO; solübl guanilat siklaz aktivasyonu, azalmış sitozolik Ca konsantrasyonları ile ilişkilidir. ANP'nin mürin makrofajlarda NOS indüksiyonu için gerekli bir transkripsiyonel faktör olan NFκB bağlanma aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. ANP'nin, host hücrelerine zarar vermeden host defansında antimikrobial aktivite için optimal NO konsantrasyonlarının oluşmasına neden olabileceği sanılmaktadır. ANP ve NO arasındaki ilişkiye dair farklı yayınlar vardır. ANP, rat kültür myosit ve düz kas hücrelerinde IL1β ile indüklenen NO üretimini artırırken, LPS ile stimüle edilen makrofajlarda NO üretimini inhibe eder (5). Tsukagoshi ve arkadaşları (99) yaptıkları çalışmada, RAW264.7 makrofajlarda, ANP'nin; IFN-γ ile indüklenmiş TNF-α üretimini -NO üretimini etkilemeden- inhibe ettiğini göstermişlerdir. ANP; İNOS ve COX-2'yi inhibe eder ve aynı zamanda endotelial hücrelerin adhezyonu ve çekimini önleyerek; TNF sentezini, etkisini ve TNF ile indüklenen endotelial permeabiliteyi etkileyerek proinflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltır (6).

İnsan monositlerinde ANP'nin TNF-α üretime etkisi olmadığı, bu durumun fonksiyonel NPRA reseptör eksikliği ile açıklanabileceği ve ANP tedavisi sonrası beklenen cGMP cevabının oluşmadığı rapor edilmiştir (100). Ancak mürin makrofajlarında NPRA'nın tüm tiplerinin eksprese edildiği ve ANP tedavisi sonrası intraselüler cGMP artışı olduğu da ileri sürülmüştür (5).

Tümör nekrozis faktör alfa; adhezyon moleküllerinin artışı ile sonuçlanan vasküler endoteliumu da aktive eder ve başka inflamatuvar hücreleri de çeken monosit kemotaktik protein 1 (MCP1) gibi kemokinlerin salınımını stimüle eder. ANP, TNF-α indüklü endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve proinflamatuvar etkilerini azaltır (93). Çalışmamızda proANP seviyeleri ve TNF-α seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, hastaların anti TNF ajanları da içeren DMARD kullanmaları nedeni ile TNF-α seviyelerinin azalmasına bağlı olabilir.

ANP ve TNF- α ilişkisinin ortaya konulması için, grupların medial tedavi yönünden iyi standardize edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Morgenthaler ve arkadaşları (101); ANP değerlerinin sepsiste CRP, IL6, prokalsitoninden daha değerli bir prognositik yaklaşım olduğunu belirtmişlerdir. Kalp yetmezliği, astım ve akut akciğer injurisinde ANP seviyeleri yüksek ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. İnflame akciğerlerde aktive makrofajların ANP sentez ve sekrete etmeleri, artmış ANP'nin kaynağı olabileceklerini düşündürmektedir (79, 99). Literatürde ANP ile ilgili çok sayıda invitro çalışma olmasına rağmen, az sayıda invivo çalışma olup bunların da çoğu; sepsis ve kalp yetmezliği ile ilgilidir.

Romatizmal hastalıklarda ANP'nin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte AS'de yapılmış çalışmaya rastlanılmamıştır; çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Shichiri ve arkadaşlarının (102) SLE, RA, progresif sistemik sklerozlu (PSS) 21 hastadan oluşan çalışması; KKY olmayan KDH'lı olgularda β -hANP'nin gösterildiği ilk çalışmadır. KKY olmayan KDH'lı olgularda major ANP'nin β -hANP olduğu gösterilmiş ancak total plazma hANP ile her zaman ilişkili olmadığı bildirilmiştir. β -hANP ile hastalık aktivitesi ve tedavisi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada β -hANP'nin kalp yetmezliğine spesifik bir fenomen olmadığı ortaya konulmuştur ve KDH'lı hastalarda myokardial hastalığın erken bir belirtici olabileceği düşünülmüştür.

Yasuda ve arkadaşları (103); 20 RA'lı, 33 SLE'li, 10 PSS'li ve 36 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada hANP değerlerini izlemişler. Sadece kardiyotoraksik indeks (CTR) ile ANP'nin korele olduğunu yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı ile korelasyon olmadığını bulmuşlardır. Renal hasarı olan SLE'li olgularda daha yüksek ANP değerleri bulunmuştur. SLE'li aktif hastalarda ANP düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha yüksekken, aktif hastalığı olan hastalara >40 mg prednizolon ile remisyon indüksiyonu yapılırca ANP seviyesinin anlamlı olarak arttığı ve 10-40 mg prednizolon ile devam edilen remisyon sürecinde ise ANP seviyesinin düştüğü izlenmiştir. ANP seviyeleri ile NSAİİ alımı arasında korelasyon bulunmamıştır. PSS'de, X ray'e göre pulmoner fibrozisi olanlarda, olmayanlara göre anlamlı ANP artışı yokken; FEV1 ile ANP arasında ters korelasyon bulunmuştur. RF pozitifliği ile korelasyon bulunmamışken, serum Cr ile ANP korele bulunmuştur.

Yağcı ve arkadaşlarının (4) 28 aktif, 25 inaktif olmak üzere 53 behçet hastası ve 26 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada; ortalama serum ANP konsantrasyonları, aktif hastalarda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda AS'li hasta grubu ile kontrol grubu ve diğer subgruplar arasında pro ANP seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak aktif grupta izlenen proANP ile ESH, CRP seviyeleri ve BASDAI skorları arasındaki ilişki de düşünüldüğünde, çalışma limitasyonlarından ötürü anlamlı sonuç bulunamamış olabilir. Bu sonuçla ANP'nin hastalık aktivitesi ve inflamasyon şiddeti ile ilişkisi ortaya konuldu. Daha fazla hasta sayısı ile bu teorimizin doğruluğu ispatlanabilir.

Literatürdeki bazı araştırmaların sonuçlarına göre; steroidlerin hızlı bir kan basıncı artışı ile NP salınımına neden olduğu ileri sürülmektedir. ANP ile adrenal bez, böbrek ve hipofiz hormonları arasında bir etkileşim olduğu gösterilmesine rağmen, ANP yüksekliğinin direk prednizolondan mı yoksa atriumdan ANP salınımını taklit eden başka faktörlerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir (104).

Atrial natriüretik peptid ve NSAİİ'lere yönelik farklı sonuçlar içeren yayınlar mevcuttur. NSAİİ'lerin siklooksijenaz inhibisyonu ve PG üretimini azalttıkları ve böylece hücrel ANP ve mRNA arttırdıkları gösterilmiştir. İn vitro astrosit kültürlerinde, NSAİİ'lerin ANP sekresyonunu suprese ettiği ve in vivo volüm yüklenmesine cevaben ANP sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (105). Atrial gerilime bağlı ANP düzeyi prostaglandin ve angiotensin 2 (Ang2)'den bağımsızdır ve ilk stimulus daha etkilidir. NSAİİ'lerin etkisiyle renal PG sentezinin inhibisyonu, renal kan akımında azalma ve sodyum retansiyonu olur ve bunlar da atrial gerilime neden olabilir.

Gordon ve arkadaşları (106), indometazin ve aspirinin bazal ANP'yi suprese ettiğini ancak atrial gerilimle prokovatif ANP artışının suprese edilemediğini göstermişlerdir. ANP salınımına; sıvı retansiyonu ile ortaya çıkan atrial gerilimin etkisinin, NSAİİ'lerin suprese edici etkisinden daha baskın olduğu ileri sürülmüştür.

Literatürde DMARD'larla NP ilişkisine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (107, 108, 109). Kronik bir hastalık olan AS'li hastalarımızın çoğu DMARD kullanmaktaydı, hastalıkları süresince de NSAİİ ve steroid kullanmış olmaları doğaldır. Çalışmamızda hastaların kullandıkları DMARD, NSAİİ ve steroidlerin ANP'yi etkilemiş olabileceği ve bu nedenle ANP seviyelerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş olabileceği düşünüldü.

AS'li hastalarda ANP değerlerindeki değişikliği saptamak için, bu etkilerin dışlandığı bir hasta grubu ile yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Atrial natriüretik peptidin; böbrekler, karaciğer ve kalbi iskemi ve reperfüzyon injurisine karşı koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca ANP renal hücreleri, gentamisin indüklü nefrotoksisiteden ve siklosporin toksisitesinden korur. ANP ile indüklenen sıcak şok proteinlerinin (HSP32, HSP70) sitoprotektif harekete katkıda bulunduğu düşünülmektedir (93). ANP'nin hücre proliferasyonu ve büyümesinde de düzenleyici olarak rol aldığı ve bütün bu etkilerinin SOR üretimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ANP, vasküler hücrelerde ve kardiyomiyositlerde antioksidan mekanizmayı stimüle ederken, deneysel koşullarda hücre içeriğine bağlı olarak hepatoblastom ve makrofajlarda antioksidan ya da prooksidan davranış sergilemektedir. ANP ve SOR üretimi arasındaki ilişkiye dair veriler kısıtlıdır (110). Artmış endojen SOR üretimi; mitokondri, ksantin oksidaz, süperoksit dismutaz, araşidonik asit metabolizmasının aktivasyonu, fosfoinositidler, NADH/NADPH oksidaz aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. SOR; reaktif nitrojen ürünleri, reaktif nitrojen oksijen ürünleri, bağlanmış metal iyonları gibi ürünlerin birikimi ile ilişkilidir (44, 49).

Hipertansif hayvan modellerinde, antioksidan tedavi (vitamin C/E) ile kan basıncı ve vasküler remodellingin azaldığı gösterilmiştir (111). Oksidatif stresin, kardiyak hipertrofi, kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (112). Shono ve arkadaşları (6), insan ANP infüzyonunun (Carperitide) kalp yetmezlikli hastalarda hemodinaminin gelişmesine katkıda bulunduğunu ve antioksidan etki gösterdiğini ayrıca kardiyomiyositlerde H_2O_2 eklenmesi ile indüklenen süperoksit seviyelerinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tüm vücutta NPRA reseptörlerinin ekspresyonundan dolayı carperid; böbrek, kan damarları, kalp gibi birçok organda etki göstermektedir. Düşük konsantrasyonlardaki eksojen ANP'nin izole kardiyomiyositlerde tioredoksin ekspresyonunu hızlı ve güçlü bir şekilde suprese ettiği gösterilmiş ve infüze carperidin invivo kalp yetmezliğinde direk antioksidan etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır.

Literatürde AS'li hastalarda NP seviyeleri ve romatizmal hastalıklarda NP'ler ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'li hastalarda NP seviyelerinin ve oksidatif stresle ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Oksidatif stresle ortaya çıkan NO ve Ca salınımı, NP seviyelerini etkileyen

bir modölatör gibi davranmaktadır. Tüm bu verilere göre ANP'nin, oksidatif stresin hücre üzerindeki asidoz ve Ca salınımı gibi negatif etkilerinden de koruyucu olabileceği düşünüldü. Belki de literatürdeki çalışmalarda belirtilen sepsiste inflamasyona cevap olarak salınan NP'ler, inflamasyona ek olarak ortaya çıkan olası oksidatif stres aracılığı ile bu mekanizmaların devreye girmesi sonucu artmakta; bu da bizim hipotezimizi desteklemektedir.

Literatürde ANP ile oksidatif stres arasındaki ilişki ile ilgili daha önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'li hastalarda ANP ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda; hasta ve tüm subgruplarda proANP seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Ancak hasta grubunda; proANP seviyeleri ile ESH, neopterin, albümin seviyeleri arasında, aktif hasta grubunda; proANP seviyeleri ile ESH, CRP, neopterin, albümin seviyeleri ve BASDAI skorları arasında, remisyon grubunda ise proANP seviyeleri ile neopterin ve MPO seviyeleri arasında ilişki bulundu. Her ne kadar gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamasa da, elde edilen bu sonuçlar proANP ile akut faz reaktanları, hastalık aktivitesi ve oksidatif stres belirteçleri arasında ilişki olduğunu gösterdi. AS patogenezinde nötrofillerin yeri bilindiğinden proANP ile MPO ve neopterin ilişkisi ANP'nin patogeneizde rolü olduğuna işaret eder. Ayrıca hastalık aktivitesi ile proANP korelasyonu da; belki de ANP'nin ileride hastalık aktivite belirteci olarak kullanılmasını olanaklı kılacaktır. Çalışmamız bu konuda da öncül bir çalışmadır.

Literatürde BNP'nin daha çok sepsis ve kalp yetmezliği ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut olup, KDH'larında kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AS'de BNP düzeyleri ile ilgili de literatürde daha önceden bir çalışma rapor edilmemiştir.

Witthaut ve arkadaşları (113), septik şokta ANP ve BNP seviyelerinde anlamlı artış bulmuşlardır. Ayrıca şiddetli sepsis ya da septik şok olmadan da BNP seviyelerinin septik hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (114). Verdier ve arkadaşlarına (115) göre, NTpro BNP sekresyonu renal yetmezlik, respiratuar, kardiyak, hepatik komorbiditelerden etkilendiğinden septik şokta kullanımı önerilmemektedir. Rivers ve arkadaşları (116); BNP seviyelerinin, yüksek riskli hastalarda erken tanı, sınıflama, tedavi ve prognozda kullanılabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak BNP seviyelerinin sepsiste erken tanı, sınıflama, tedavi ve prognozda çok iyi bir araç olabileceği fakat sağ/sol kalp yetmezliği ya da diastolik/sistolik disfonksiyon ayırımında yararlı

olmayacağı bildirilmiştir. NTpro BNP şiddetli sepsis moratalitesinin bağımsız prognositik belirleyicilerindendir (78) .

Yapılan bir çalışmada natriüretik peptid ölçümlerinin stroke hastalarında risk sınıflamasında kullanılabilirliği araştırılmış ve sonuçta artmış natriüretik peptid seviyelerinin stroktan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceği gösterilmiştir (117). Sviri ve arkadaşlarının (118) yapmış oldukları bir çalışmada da, yüksek plazma BNP konsantrasyonları ile serebral iskemi gelişimi ve nörolojik defisitler arasında ilişki saptanmıştır.

Doran ve arkadaşları (119), sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyonun erken evrelerinde ve prognozla korele olarak artan serum proBNP ya da NT proBNP'nin kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Provan ve arkadaşlarının (107) yaptıkları çalışmaya 238 Romatoid artritli (RA) hasta alınmış olup 10 yıl süren bir longitudinal analiz yapılmıştır. Bu çalışma NT-proBNP değerleri ile RA hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuar belirteçlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. CRP ve NTproBNP arasında önemli ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. NSAİİ, DMARD (TNF inhibitörlerini ve MTX'ı içeren), steroid kullanımı, sigara içimi, hipertansiyon varlığı ile NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Radyografik progresyon, yaşam kalitesi (HAQ skoru) ile NTproBNP arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada hastalık süresinin NTproBNP ile anlamlı ilişkisi bulunmuş ancak uzun süreli bir çalışma olduğundan bu sonuç tartışmalıdır. Bu çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda; BNP değerleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişkili bulunamadı ancak hasta ile kontrol grubu arasında BNP değerleri açısından anlamlı fark vardı. BNP'nin, AS de hastalık aktivitesini belirlemede olmasa da; hastalıkta yüksek çıktığı sonucu elde edildi. Bu sonuç ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Peters ve arkadaşlarının (109), KKY olmayan 171 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada, hastalar 16 hafta boyunca adalimumab tedavisi almıştır. Tedavi öncesi ve sonrası NTproBNP seviyeleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu çalışma 2 konuda bize yol gösterdi. Birincisi; inflamasyon baskılandığında NTproBNP seviyeleri de düşmektedir, BNP ile inflamasyon ilişkisini destekler. İkincisi ise; anti TNF'yi de içeren DMARD kullanımının NP seviyelerini etkilemesi olasıdır. Tüm bunlara rağmen çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında BNP seviyeleri

anlamalı derecede farklı bulundu. Çalışmamız medikal tedavi yönünden daha iyi standardize edilmiş olsaydı belki de gruplar arasında da farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Yağcı ve arkadaşları (4) Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada, serum BNP seviyelerini aktif ve inaktif grubun her ikisinde de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamalı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda BNP seviyeleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamalı şekilde daha yüksek bulundu. Wallen ve arkadaşları (120), yaşlılarda ve kadınlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. AS'li hastalarda yaptığımız çalışmada Behçet hastalarında yapılan çalışmanın tersine, erkek ve genç yaş ağırlıkta idi ve hasta sayımız daha azdı. Ayrıca Behçet hastalığının aktif peryodundaki olası trombotik reaksiyonlar da aktif ve inaktif gruplar arasında BNP seviyelerindeki farklılığa neden olmuş olabilir oysa AS'de böyle açık bir ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda belki de bu limitasyonlardan ve farklılıklardan ötürü diğer gruplar arasında anlamalı farklılık gözlenmedi.

Chung ve arkadaşlarının (121) MI, KKY öyküsü olan ve koroner arter hastalığı nedeni ile girişim geçirmiş olguları çalışmadan çıkararak yaptıkları çalışmada, SLE'li olgularda kontrollere göre daha yüksek NT-proBNP değerleri bulunmuştur. NT-proBNP ile hasar skoru (SLICC) ve hastalık süresi ilişkili ancak hastalık aktivitesi (SLEDAI) ve akut inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP, TNF- α , IL6) ilişkili değildir sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi MI, KKY, aritmi öyküsü olan ve koroner arter hastalığı nedeni ile girişim geçirmiş olgular çalışma dışı bırakıldı. Yine bu çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda; BNP değerleri ile ESH ve CRP değerleri arasında ilişkili bulunamadı, farklı olarak da hastalık süresi ile BNP seviyeleri arasında ilişki gözlenmedi.

Scolletta ve arkadaşları (122), ekstrakorporal sirkülasyonla (ECC) aort kapak replasmanına giden aort stenozlu sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda iskemi reperfüzyon injurisi sonrası, NT-proBNP değişiklikleri ile oksidatif stres ve hipertrofik miyokardın enerji durumlarını anlamalı ilişkilendirmemişlerdir. Fakat NO değerlerinin ECC öncesi ve sonrasında değişmemesine rağmen NTproBNP ile pozitif korele olduğu ve myokardial injuri sonrası myokardial hipertrofinin derecesi ile korele olarak daha yüksek NTproBNP seviyeleri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda, AS'de periferik kanda nötrofil fonksiyonlarının değişikliği kemotaksis, fagositoz ve SOR artışı ile gösterilmiştir. Nötrofil fonksiyonlarının stimülasyonunun AS patogenezinde yer

alabileceği düşünölmüş ve AS patogeneğinde oksidatif stresin rolünü destekleyen çalışmalar yapılmıştır (3). Literatürde romatizmal hastalıklarda BNP ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada; hasta grup ile kontrol grubu BNP seviyeleri arasında anlamlı değışiklik gözlendi ve aktif hasta grubunda; BNP seviyeleri ile MPO ve TOK seviyeleri arasında, remisyon grubunda ise BNP seviyeleri ile MPO ve AOPP seviyeleri arasında ilişki bulundu. Bu sonuç; AS’de BNP ile oksidatif stres arasında ilişkiyi doğrulamaktadır. AS’li hastalarda oksidatif stres açığa çıkmış ve o da BNP artışını sağlamış olabilir sonucuna varıldı. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ileri çalışmalarla bulgularımız desteklenebilir.

C tip natriüretik peptidin’in endotelial hücrelerdeki bol lokalizasyonu; özellikle immün hücreler ve plateletler gibi dolaşımdaki hücrelerin aktivitesindeki modölasyon için ideal bir lokalizasyondur. CNP, invivo olarak, ven greftleri ile ilişkili olarak vasküler inflamasyonu inhibe eder ve antiinflamatuvar, antilökosit ve antiplatelet etki gösterir. CNP, endotelin 1 sekresyonunu inhibe edebilir ve kısmen solubl P selektin ekspresyonu aracılığı ile inflamasyonda immün hücrelerin toplanmasında supresördür (123). Endotelial CNP, NO gibi; koruyucu antiinflamatuvar etki gösterir. Dahası trombüs formasyonu CNP varlığında önemli derecede suprese olur, vasküler koruyuculuğu içeren bir mekanizmanın parçası olarak koagölasyonun inhibisyonunu destekler. CNP’nin damar duvarındaki inflamasyona önemli etkileri vardır, çeşitli vasküler hastalıklarda angiogenezis ve kan akımını arttırarak (promoting) inflamatuvar hücrelerin toplanmasını, düz kas migrasyonu, proliferasyonu, angiogenezisi ve kan akımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Son çalışmalarda, CNP’nin NO gibi endotelial vazodilatatör davranışların bütünleyicisi ve yeni bir endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör olduğu gösterilmiştir (124). Wrigt ve arkadaşları (125), CNP ve diğer endotel kaynaklı faktörler arasında bir etkileşim olduğunu belirtmişlerdir. NO mediatörleri; vazodilatasyon yapar, platelet ve lökosit adhezyonunu önler ve bundan dolayı trombozu önlemede önemli bir rol oynar. CNP ve NO arasında önemli geçişler olduğu farz edilir. Endotelial hücrelerin lüminal yüzeyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan nötral endopeptidaz enzimi ile NP’nin dolaşımdan temizlendiği rapor edilmiştir. NPRC’ye bağlanma yolu ile inaktivasyon sağlar. NPRC, NPR’de en fazla yoğunlukta eksprese edilir. Nötral endopeptidaz diğer NP lere kıyasla daha yüksek oranda CNP hidrolizi sergiler ve CNP bu deaktivasyona en sensitif olandır (76, 124).

Literatürde KDH'da CNP ile ilgili yalnızca birkaç çalışma olmakla birlikte AS'de CNP ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'li hastalarda CNP seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Hama ve arkadaşları (126) sepsiste TNF- α , İNOS, endotoksin gibi mediatörlerin arttığını ve endotelial hücrelerden CNP salınımı için potent stimulus etkisiyle CNP artışına yol açabileceğine değinmişlerdir. Çalışmamızda, CNP seviyeleri aktifken remisyona girmiş hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu, bu da Hama ve arkadaşlarının teorisini desteklemektedir. Yani sepsiste olduğu gibi AS'de de TNF- α , İNOS ve çeşitli mediatörlerin artışı söz konusu olup bu da endotelial hücrelerden potent stimulus etkisiyle CNP artışına yol açmış olabilir. Makrofajların da CNP kaynağı ve hedefi olduğu gösterilmiştir. Böylece CNP'nin de tıpkı ANP gibi inflamasyonla ilişkisi kurulabilir.

Olewicz-Gawlik ve arkadaşlarının (108) enfeksiyon ya da başka bir inflamatuvar hadise olmayan KDH'lı 24 difüz SSc ve 6 sınırlı SSc'li hastada yaptıkları çalışmada; hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla ve difüz SSc ile sınırlı SSc arasında ve immünsüpresif tedavi alıp alınmamasına göre NT-proCNP seviyelerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. NT-proCNP ile CRP ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. SSc'de NT-proCNP'nin dolaşan selektin seviyeleri ile gösterilen endotel hasarı ya da aktivasyonundan değil hastalık süresinden etkilendiği ve inflamatuvar durumu yansıttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda aktifken remisyona giren olgularda NTproCNP değerlerinde anlamlı azalma izlendi, ancak diğer gruplar arasında bu farklılık gözlenmedi. AS patogenezinde ve hastalık sürecinde diğer KDH'larında olduğu kadar damar endotel hasarı ve trombüs formasyonu olmadığından hastaların remisyona girmesi ile birlikte azalan NTproCNP değerleri inflamasyonla ilişkilendirildi. Diğer gruplar arasında NTproCNP değerlerinde fark izlenmemesi; remisyon grubunun yarıdan fazlasının anti TNF ajan kullanıyorken diğer gruplarda bu oranın çok daha düşük olması nedeni ile olabilir. Anti TNF'lerin antiinflamatuvar etkilerinin daha güçlü olması bunda etken olabilir. Hastaların aldıkları tedavilerin daha iyi standardize edildiği, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yağcı ve arkadaşları (4), Behçetli hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama serum CNP seviyelerini aktif grupta ve inaktif grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine, aktifken remisyona girmiş

hastalarda daha düşük NTproCNP seviyeleri bulundu. Yağcı ve arkadaşları'nın çalışmasında CNP seviyelerindeki farklılık Behçet'deki endotelial disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir, çalışmamızda ise bu farklılık inflamasyon ile ilişkilendirildi.

Chun ve arkadaşları (127), inek karotid arter endotelial hücrelerinde H_2O_2 indüksiyonunun CNP konsantrasyonlarında 9-10 kat artışa, CNP mRNA ekspresyonunda hızlı bir artışa neden olduğunu ve hipertansiyon ve aterosklerozda oksidatif stres altında NO bağlı vazorelaksasyonun bozulmasını kompanze etmek için endotelial cevaba bağlı H_2O_2 'nin endotelial CNP artışına neden olabileceğini rapor etmişlerdir. Literatürde romatizmal hastalıklarda CNP ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'de CNP ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda; total hasta, aktif, inaktif, remisyon gruplarında LHP seviyeleri ile NTproCNP seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ancak kontrol grubunda böyle bir korelasyon yoktu. Bu da AS'deki inflamasyon, oksidatif stres ve NTproCNP ilişkisini desteklemektedir. Elde edilen bu sonuçtan; CNP ile lipid kaynaklı oksidatif stres arasında ilişki olduğunu düşündürdü. İnaktif hasta grubunda; endojen bir antioksidan olan albümin ile NTproCNP seviyeleri arasındaki negatif korelasyon ve total hasta ile inaktif grupta gözlenen; NT-proCNP seviyeleri ile TOK seviyelerinin korelasyonu da oksidatif stres ile CNP ilişkisini desteklemektedir.

Bir transgenik fare modelinde, aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir. Hem AS'li olgular, hem de B27(+) sağlıklı yakınlarında; B27(-) kontrollere oranla TNF- α ve T hücre sayıları azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında (IL-2 ve IFN- γ), Th1 sitokin ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı ve barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu oto-immunité ve kronik inflamasyon ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme izlenmesi de bu bulguları destekler niteliktedir (112). AS hastalarında TNF- α ile yapılan çalışmalarda özellikle erken aktif hastalık döneminde hastaların sakroiliak eklemlerinde TNF- α tespit edilmiştir ve serum TNF- α düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak bulunmuştur. (128, 129). Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda AS hastalarında TNF- α düzeyleri yüksek olarak

bulunmakla beraber Vazquez ve arkadaşları (130), 27 AS hastası ve 24 sağlıklı kontrolde yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunun TNF- α değerleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da Vazquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde hasta ve kontrol arasında ve subgruplar arasında TNF- α seviyeleri arasında farklılık gözlenmedi. Bu durum AS'de TNF- α düzeylerini yüksek bulan çalışmaların daha geniş bir hasta grubunda yapılması ile ilişkili olabilir ve hastalarımızın büyük çoğunluğunun anti TNF ajan da içeren DMARD alıyor olmasından da kaynaklanabilir.

İnsan vücudunda metabolizmaya ait fizyolojik ve patolojik olaylar sırasında oksijen içeren moleküller olan SOR oluşur. Hasara sebep olan reaktif oksijen moleküllerinin miktarı bu molekülleri detoksifiye eden vücudun antioksidan savunmasının kapasitesini aşarsa oksidatif stres olarak bilinen durum ortaya çıkar (49). Oksidatif stresin varlığı, nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi temel hücre komponentlerinin, oksidanlarla etkileşimi sonucu oluşan toksik bileşiklerin birikimiyle yansıtılmakta ve ayrıca oksidanlar, enflamatuvar mediatörler olarak da kabul edilmektedir (47). SOR'un inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde rol alabileceğinden yola çıkarak RA ve SOR ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde AS ve SOR ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Kozacı ve arkadaşları (131), AS'li hastalarda makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF), IL10, MDA, NO aracılığı ile oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmada, serum IL10 seviyelerini hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük, MIF konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını aynı, MDA seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Stanek ve arkadaşları (132) AS'li hastalarda yaptıkları çalışmada, SOD ve izoenzimleri (SOD-Mn ve SOD-ZnCu), CAT, GSH-Px, GSH-Rx ve GST, TAOK, plazma ve eritrosit MDA düzeyini değerlendirmişlerdir. AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla plazma SOD, SOD-CuZn ve TAOK, eritrosit SOD, GPx, GST ve GSH-Rx aktivitesinde anlamlı azalma izlenirken, MDA seviyelerinde ise artış gözlenmiştir. Azalmış antioksidan durumun oksidatif strese yol açarak AS patogenezinde önemli rol alabileceğine değinmişlerdir. Bu iki çalışma bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada tek tek antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan

kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (73,74). Karkucak ve arkadaşları (133) BASDAI skorları, ESH ve CRP seviyeleri açısından uygun AS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, hastaları; NSAİİ ve anti-TNF ile tedavi alanlar olarak iki gruba ayırmışlardır. Anti-TNF kullananlarda; en yüksek serum TAOK ve en düşük TOK seviyeleri olduğu ve 2 grup arasındaki TOK seviyeleri farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular anti-TNF ajanlar ile tedavi edilen AS hastalarının oksidatif strese karşı korunabileceğini destekler. Belki de inflamasyonun neden olacağı olası aterogenezisten de koruyacaktır. Hastalarımızdan anti-TNF ajan tedavisi alanların da olması, TOK ve TAOK seviyelerini anlamlı bulamayışımızı açıklar niteliktedir. Başka bir çalışmada anti-TNF ajanların lökositlerin enflame eklemlere girişini ve SOR üretimini hızlıca azalttığı gösterilmiştir (134). İnflamatuar eklem hastalıklarında DMARD tedavisinin oksidan ve antioksidan sistemlere etkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (135, 136). AS tedavisinde NSAİİ kullanımının lipid peroksidasyonunu azalttığı da tespit edilmiştir (137).

Karakoç ve arkadaşları (138), oksidatif stresi değerlendirmek için TOK, TAOK ve oksidatif stres indeksini kullanmışlar ve AS hastalarında TAOK kontrol grubuna göre düşüklük, oksidan özellik gösteren diğer iki parametrede hasta grubunda anlamlı bir yükseklik olduğunu göstermişlerdir. Hastalık aktivitesi ile oksidatif ve antioksidatif parametreler arasında ise korelasyon bulmamışlardır. Çalışmamızda ise TAOK ve TOK seviyelerinde hasta ile kontrol grupları arasında ve subgruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak; aktif grupta TOK seviyeleri ile ESH ve CRP ile arasında pozitif korelasyon olması; TOK'un inflamasyonla ilişkisini desteklemektedir. Çalışmamızda hasta grubunun sayıca az olması ve hastaların büyük çoğunluğunun kullanmakta olduğu DMARD'ların oksidatif stresi etkileme olasılığı gibi dezavantajlardan ötürü, TAOK ve TOK seviyelerinde gruplar arasında fark bulunamamış olunabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamatuar sitokinlerin artmış üretimi, NADPH oksidaz, NOS, MPO gibi serbest radikal üreten çeşitli enzimleri indükler. AS'li hastalarda sistemik inflamasyonu indükleyen ve akut faz reaktanlarının üretiminden major sorumlu olan sitokin IL6'dır. AS'li hastalarda artmış SOR üretimi; sitokinlerin varlığı ve kanda nötrofil aktivasyonunun artışı ile açıklanabilir. AS'yi de içeren inflamatuvar hastaların kanlarında

ve sinovyal sıvılarında aktive PMNL'lerden NO ve O_2^- gibi uygunsuz SOR salınımı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. NO asıl olarak inflamasyonla ilişkili doku hasarında önemli rol oynar ve NO seviyelerinin SPA'lı hastalarda sistemik hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (139). Tunez ve arkadaşları (140), kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda oksidatif hasar oluştuğunu ve bu hasarın aktif hastalarda daha yoğun olduğunu bildirmişlerdir. Radon hipertermi tedavisi ya da meşe ağacı yapraklarından elde edilen fenolik bileşiklerle tedavi ile AS'li hastalarda artmış olan nötrofil solunum patlamasının azaldığı bulunmuştur (141, 142). RA'lı hastaların sinovyal sıvısında antioksidan kapasitenin düşük olduğu rapor edilmiştir. Aynı mekanizma AS'de de öngörülmüştür, sinovyal sıvının protein içeriğinin aslı albümindir. Plazmada olduğu gibi sinovyal sıvıda da serbest tiyolün asıl kaynağı olabilir (3).

Nötrofillere spesifik bir enzim olan MPO'nun plazmada yüksek düzeyde bulunması, nötrofil degranülasyonunu ve aktivasyonunu göstermekte; başka bir ifadeyle, oksidatif hasar oluşturabilen aktif nötrofillerin varlığını yansıtmaktadır (52, 143). Organizmada sadece MPO tarafından, H_2O_2 ve Cl^- varlığında oluşturulan HOCl, hem biyomolekülleri doğrudan oksitleyebilmekte hem de uzun ömürlü oksidanlar olarak tanımlanan kloraminlerin oluşumuna yol açmaktadır (39). Kan plazmasında bulunan SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik ajan olan HOCl için, başlıca hedefin proteinler olduğu; lipid ya da DNA gibi biyomolekülleri çok az modifiye edebildiği bildirilmektedir (52). Bu nedenle, SOR türevi olarak başlıca HOCl'nin üretildiği durumlarda, oksidatif stresin ortaya konulmasında protein oksidasyon ürünleri kullanılmalıdır (50).

Yüksek derecede okside proteinler olarak, ilk defa üremik hastaların plazmasında tanımlanan AOPP, oksidatif stresi göstermede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir. AOPP'nin yüksek oranda disülfid köprüleri ve ditirozin türevlerini içeren albumin agregatlarından oluştuğu ve hem saf albüminden hem de kontrol plazma albüminden farklı olduğu; bu nedenle oksidatif modifikasyona uğrayan albuminin son çapraz bağlanma ürünü olduğu bildirilmiştir (56). AOPP oluşumunda in vivo tek kaynağın, aktif nötrofillerden salınan HOCl ve kloraminler olduğu; HOCl'nin RNH-Cl'leri oluşturmak üzere endojen aminlerle reaksiyona girdiği ve kloraminlerle okside olan proteinler üzerinde AOPP oluştuğu bildirilmekte ve AOPP'nin nötrofil kaynaklı oksidatif hasarın gösterilmesinde, spesifik bir parametre olduğu öne sürülmektedir (56,

63). Behçet hastalarında, nötrofil aktivasyonuna bağlı olarak artan MPO-HOCl sisteminin oluşturduğu hasar; literatürde ilk defa Yazıcı ve arkadaşlarının (144) çalışmasında, yüksek plazma AOPP düzeyleriyle gösterilmiştir. Aynı çalışmada, plazma AOPP düzeylerinin ESH, CRP ve MPO seviyeleri ile pozitif yönde korele olması; aktif hastalarda inaktif hastalara göre, plazma AOPP seviyelerinin daha yüksek olması gibi diğer bulgular da, AOPP'nin nötrofil kaynaklı oksidatif hasarın göstergesi olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Yazıcı ve arkadaşları (3) AS'de oksidatif stresin rolünü araştırmak üzere; nötrofil kökenli oksidanların (MPO), AOPP ve tiyol düzeyleri üzerinden protein oksidasyonuna etkisini değerlendirmişlerdir. Total AS hastaları ve subgruplarında plazma MPO aktivitesi ve AOPP'de önemli artışlar, tiyolde ise azalma tespit etmişlerdir. Tiyol dışındaki tüm parametreleri aktif ve periferik etkilenimli gruplarda daha yüksek, periferik etkilenimli grupta en yüksek bulmuşlardır. Tüm hasta gruplarında AOPP'nin ESH, CRP ve BASDAI skorları ile, ayrıca BASDAI skorlarının VAS, ESH, CRP seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve MPO seviyelerinin tiyol/albumin oranı ile, albumin seviyelerinin de ESH ve CRP seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. AS patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir etken olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da Yazıcı ve arkadaşlarının bulgularını destekler şekilde hasta ve aktif grubun AOPP ve MPO seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Ayrıca aktif grubun AOPP ve MPO seviyeleri inaktif gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, aktifken remisyona geçmiş hastalarda AOPP seviyeleri daha düşük bulundu. Yine benzer şekilde AS'li hastalarda AOPP seviyeleri ile ESH, CRP seviyeleri, BASDAI ve BASFI skorları arasında, remisyon grubunda AOPP seviyeleri ile neopterin ve MPO seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Elde edilen bu sonuçlar; AOPP'nin, hastalık aktivitesi ve inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak AS'li hastalarda kullanılabileceğini göstermekte, hatta antioksidanların AS tedavisinde kullanımını gündeme getirmektedir. Yüksek MPO içeriklerinden dolayı, klorlu oksidanların başlıca kaynağını oluşturan nötrofillerin, AS hastalarının plazmasında AOPP oluşumundan sorumlu oldukları düşünülebilir. MPO aracılı oksidatif modifikasyon sonucunda, karbonil bileşiklerini taşıyan albumin gibi plazma proteinlerinin, aynı zamanda nötrofil aktivasyonunu başlatan proenflamatuvar mediyatörler oldukları ve inflamasyonun

şiddetini artırdıkları da bildirilmektedir (145). Örneğin, AOPP'nin nötrofiller ve monositler arasında sitokin benzeri mediyatörler olduğu öne sürülmektedir (63).

Monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde üretilen bir sitokin olan neopterin, hücrel aracılı immüitenin ve monosit aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Neopterin SOR'un sitotoksik etkilerini arttırarak konak savunmasında etkili olmakta ve monosit, makrofajlarda ekstraselüler sitotoksik savunma mekanizmalarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. RA, tiroidit, Tip 1 diyabet gibi oto immün hastalıklarda yükseldiği gösterilen neopterin düzeyleri (68) Behçet hastalarında da yüksek bulunmuştur ve yüksek neopterin düzeyleri muhtemel monosit aktivasyonu ile açıklanmıştır (146). Literatürde AS'de neopterin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'li hastalarda neopterin seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. AOPP'nin nötrofiller ve monositler arasında sitokin benzeri mediyatörler olduğu (63) dikkate alındığında; neopterin ile AOPP düzeyleri ilişkilendirilerek açıklanabilir. Şöyle ki; üremik hastalarda, yüksek plazma AOPP düzeyleri ile neopterin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık in vitro şartlarda neopterin ile inkübe edilen normal ve üremik plazmalarda AOPP düzeyinin değişmediği belirlenmiştir (56). Çalışmamızda, AS'li hastalarda ve subgruplarında, kontrol grubuna kıyasla neopterin düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Hasta sayısının az olması ve hastaların DMARD kullanmakta olduğu gerçeği neopterin seviyelerinde fark bulamayışımızın sebebi olabilir, bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak çalışmamızda aktif hasta grubunda; neopterin ile ESH ve CRP seviyeleri arasında ve remisyon grubunda; AOPP ile neopterin arasında pozitif ilişki, total hasta grubunda; neopterin ile tiyol ve albümin arasında ise negatif ilişki tespit edildi ve bunlar da inflamatuvar süreçte neopterin olaya dahil olduğunun kanıtı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda her ne kadar gruplar arasında neopterin seviyelerinde fark çıkmamış olsa da bu bulgular, üremik hastalarda olduğu gibi; AS'de de, in vivo nötrofil aktivasyonu sırasında MPO-aracılı oksidasyonla oluşan AOPP'nin, başlıca hedefi olan monositlerde solunum patlaması ve neopterin sentezini başlatabileceğini ve böylece inflamasyonun yayılmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun, primer ürünleri arasında en stabil ilk ürün olan LHP düzeyleri de tayin edildi ve AS'li hastalarının serumunda yüksek bulundu. Literatürde Behçet hastalarında total LHP düzeylerini ölçen iki çalışmada, plazma LHP

düzeyleri yüksek olarak bildirilmiş ve bu yüksek düzeylerin Behçet hastalarında lipid peroksidasyonundaki artışa bağlı olduğu öne sürülmüştür (147,148). Seven ve arkadaşları (149), 20 RA'lı ve 15 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada, lipid peroksidasyonu (thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), LHP ve conjugated diene), protein oksidasyonu (carbonil ve tiyol), DNA oksidasyonu (8-OHdG) ve antioksidan belirteçlerini (GSH, GSH Px, CuZn SOD ve CAT) kanda ve sinovyal sıvıda incelemişlerdir. Artmış lipid, protein ve DNA oksidasyon belirteçlerinin ve bozulmuş antioksidan durumun oksidatif strese rol alarak RA patogeneze katkıda bulunduğunu ve lipid peroksidasyonunun hastalık aktivitesini göstermede belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Literatürde AS'li hastalarda LHP düzeylerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız AS'li hastalarda LHP düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olup; hasta, aktif ve inaktif gruplarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek LHP seviyeleri, aktifken remisyona girmiş hastalarda ise daha düşük LHP seviyeleri tespit edildi. Literatürde, aktif nötrofillerden salınan MPO'nun; başta HOCl olmak üzere, O_2^- , H_2O_2 gibi SOR türevlerini üretebildiği (51) ve MPO-aracılı oluşan hipoklorit ve kloraminlerin lipid hidroperoksit oluşumuna yol açtığı bildirildiği gibi (59); HOCl için, başlıca hedefin proteinler olduğu; lipid ya da DNA gibi biyomolekülleri çok az modifiye edebildiği de rapor edilmiştir (52). Behçet hastalarında, başlıca SOR kaynağı nötrofil aktivasyonu olsa da, herhangi bir şekilde ve herhangi bir SOR türeviyle bir kere tetiklenen lipid peroksidasyonunun otokatalitik olarak yayılacağı ve yüzlerce yağ asidi zincirinin lipid hidroperoksitlerine çevrilebileceği de bilinmektedir (39, 61). Plazmada bulunan hidroperoksitlerin en az % 65'inin LDL'de; % 11'inin HDL'de ve % 17'sinin VLDL'de biriktiği deneysel olarak gösterilmiştir (150). Serumda serbest durumdaki LHP seviyesinin düşük olmasına rağmen çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi, sonucumuzun kuvvetli olduğunu göstermektedir. Bulgularımız AS'de de, Behçet hastalığında olduğu gibi patogeneze LHP'nin rolü olabileceğini göstermektedir. Başlangıçta aktif olan hastaların, remisyona geçtiklerinde LHP seviyelerinin azalması hastalık aktivasyonu ile LHP seviyelerinin olası ilişkisine dikkati çeker. Hasta sayısının daha geniş aralıkta tutulduğu ileri çalışmalarla bulgularımız desteklenmelidir. Bulgularımız; hem protein hem de lipid oksidasyonun AS patogenezinde rolü olabileceği yönündedir ve böylece AOOP, LHP hastalık ve inflamasyonu belirlemede kullanılabilir hipotezi doğmuştur.

İntraselüler antioksidanlardan farklı olarak, plazmada bulunan başlıca antioksidanlar; ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir (46). Plazmada bulunan serbest tiyolün, başlıca sistein artıkları şeklinde, albümin yapısında lokalize olduğu bilinmektedir (65). HOCl gibi, in vivo şartlarda sadece fagositik hücrelerce oluşturulabilen klorlu oksidanların, özellikle tiyol gruplarını oksitlediği ve bu nedenle plazma albüminini selektif olarak hedef seçtikleri öne sürülmektedir (66). Tiyol bileşiklerinin de selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir (39). Himmelfarb ve arkadaşları eşit konsantrasyonda H₂O₂ ve HOCl ile inkübe edilen normal plazma örneklerinde, in vitro tiyol seviyelerinin H₂O₂ ile %30 ve HOCl ile %97 oranında azaldığını göstermişlerdir. Bu nedenle plazmada HOCl'i yakalayan en önemli antioksidanın tiyol olduğu söylenebilir. Tiyol grubu oksidasyonu, aynı zamanda protein oksidasyonunun göstergesi olarak da düşünülebilir. Ayrıca oksidatif strese sekonder gelişen tiyol kaybı da yine Himmelfarb ve arkadaşları (151) tarafından “tiyol stres” olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle organizmada tiyol stres'in belirlenmesi, hem antioksidan gücün kaybını hem de protein oksidasyonunun derecesini yansıtacaktır. Nötrofil kaynaklı SOR üretiminin, antioksidan savunma sistemini zayıflatması kaçınılmaz olacaktır. Buna uygun şekilde, Başkol ve arkadaşları (152), RA'lı hastalarda AOPP, MDA, MPO, tiyol aracılığı ile protein ve lipid peroksidasyonunun rolünü araştırmışlardır. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla AOPP, MDA, MPO, tiyol seviyeleri yüksek bulunmuş ve yalnızca AOPP ile MDA'nın aktif grupta inaktif gruba kıyasla istatistiksel anlamlı yüksekliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda da lipid ve protein oksidasyonunun AS patogeneze katkıda bulunduğu sonucu elde edildi. Farklı olarak ise; hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla tiyol seviyeleri anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Behçet hastalarında plazma total antioksidan aktivitenin azaldığını gösteren çalışmalarda da plazma tiyol düzeyleri kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur (148). Yazıcı ve arkadaşları (3) ise, total AS hastaları ve subgruplarında, kontrol grubuna kıyasla plazma MPO aktivitesi ve AOPP'de önemli artışlar, tiyolde ise azalma tespit etmişlerdir. Tiyol ve tiyol/albümin seviyeleri total hasta grubunda ve subgruplarda, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ancak subgruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Albümin seviyeleri ile ESH ve CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızda da Yazıcı ve arkadaşlarının bulgularını destekler şekilde hasta ve aktif grubun albümin seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Tiyol seviyeleri ise hasta, aktif ve inaktif grupta kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Yazıcı ve arkadaşları subgruplar arasında, albümin ve tiyol seviyeleri bakımından fark bulamazken bizim çalışmamızda, albümin ve tiyol seviyeleri aktifken remisyona geçmiş hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Aktif hasta grubunda; CRP ile tiyol arasında negatif korelasyon bulunması inflamasyon ve oksidatif stres ilişkisini doğrulamaktadır. Hasta grubunda neopterin ile tiyol ve albümin arasında gösterilen negatif korelasyon da bu bulguları destekleyici niteliktedir. Oksidatif stres arttığında, tiyol seviyeleri azalmaktadır. Tiyol seviyelerindeki azalma, oksidatif stres şartlarında üretilen oksidanlara karşı, tiyolün tüketiliyor olmasına bağlanabilir. Plazmada albümin üzerinde bulunan tiyol gruplarının, plazmanın başlıca antioksidanları arasında yer aldığı düşünülürse; AS hastalarında artan SOR üretiminin plazmada ana hedefinin tiyol grupları olduğu söylenebilir. Bulgularımız AS'li hastalarda oksidatif stresin arttığı ve antioksidan mekanizmanın ise bu artışı önlemede yetersiz kaldığı sonucu ile AS patogenezinin yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

Özgöçmen ve arkadaşlarının (153) yaptığı ve AS'li hastalarda oksidatif değişkenlerin NO, CAT, SOD, MDA ile incelendiği bir çalışmada, aktif hastalarda kontrol grubuna kıyasla MDA ve CAT seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, buna karşın CAT dışındaki diğer parametrelerle hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; AS'li hastalarda, serum AOPP seviyesinin hastalığın klinik aktivitesini yansıtabileceği ve hastaları izlemede yardımcı olabileceği gösterildi. AS hastalığında aktif nötrofiller tarafından aşırı SOR üretiminin; protein ve lipid oksidasyonunun patogeneze rolü olduğu; proANP seviyesinin hastalık aktivitesini yansıtabileceği; BNP seviyelerinin AS hastalarında arttığı; NTproCNP'nin de inflamasyonu gösterebileceği bulundu. Bu bulgularla AS patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğu desteklendi ve NP'lerin de patogeneze katkı sağlayabileceği gösterildi. Her ne kadar gruplar arasında, NP değerleri ve oksidatif stres belirteçleri açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunamasa da, NP'lerle oksidatif stres belirteçleri arasında tespit edilen korelasyonlar patogeneze belki de bu iki mekanizmanın birbirini etkiliyor olabileceği sonucuna ulaştırdı.

6. SONUÇLAR

Ankilozan spondilitte NP seviyelerinin ve bu seviyelerin; artmış nötrofil aktivasyonu, protein ve lipid oksidasyon ürünleri ve azalmış antioksidan aktivite üzerinden gösterilen oksidatif stresle ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

1. Ankilozan spondilitli hastalarla sağlıklı kontroller arasında neopterin, TNF- α , TOK, TAOK ve proANP, NTproCNP konsantrasyonunda anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. AS hastalarında ESH, CRP, AOPP, MPO, LHP ve BNP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik; tiyol, albümin seviyelerinde ise düşüklük saptandı.
3. Aktif grup ile inaktif grubun ve kontrol grubunun akut faz reaktanları; ESH ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ancak aktifken remisyona giren hastalarda anlamlı farklılık izlenmedi.
4. Aktif grubun serum AOPP ve MPO seviyeleri; inaktif grup ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptandı .
5. İnaktif grup ile kontrol grubu arasında AOPP ve MPO konsantrasyonu için farklılık bulunmadı.
6. Aktif ve inaktif grubun serum LHP ve tiyol seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde farklılık gösterdi.
7. İnaktif grup ile kontrol grubu arasında BNP konsantrasyonu için anlamlı farklılık varken diğer subgruplar arasında bu farklılık izlenmedi.
8. Aktifken remisyona giren hastaların NTproCNP, AOPP ve LHP seviyelerinde anlamlı azalma saptanırken, tiyol ve albümin seviyelerinde anlamlı artış saptandı.

9. Total hasta grubunda serum AOPP seviyelerinin BASDAI, BASFI skorları, CRP ve ESH düzeyleri ile, serum proANP seviyelerinin neopterin düzeyleri ile, NTproCNP seviyelerinin LHP düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.
10. Total hasta grubunda olduğu gibi tüm subgruplarda da serum NTproCNP seviyeleri LHP düzeyleri ile anlamlı şekilde korele bulundu.
11. Aktif grupta serum proANP seviyelerinin BASDAI ve neopterin düzeyleri ile, serum BNP seviyelerinin de MPO ve TOK düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.
12. İnaktif grupta serum NTproCNP seviyelerinin TOK düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.
13. Remisyon grubunda serum proANP seviyelerinin MPO ve neopterin düzeyleri ile, serum BNP seviyelerinin AOPP, MPO ve neopterin düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.
14. Aktif hasta grubunda CRP seviyeleri ile albümin ve tiyol seviyeleri arasında anlamlı şekilde negatif korelasyon tespit edildi.
15. Total hasta grubunda neopterin seviyeleri ile albümin ve tiyol seviyeleri arasında anlamlı şekilde negatif korelasyon tespit edildi.
16. İnaktif hasta grubunda NTproCNP seviyeleri ile albümin seviyeleri arasında anlamlı şekilde negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda serum AOPP ve proANP seviyelerinin hastalığın klinik aktivitesini yansıtabileceği ve hastaları izlemede yardımcı olabileceği, AS hastalığında aktif nötrofiller tarafından aşırı SOR üretiminin, protein ve lipid oksidasyonunun patogeneizde rolü olduğu ve NP'lerin de patogeneizde rolü olabileceği, NP'lerle oksidatif stres arasında ilişki olduğu bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology çeviri: Sivrioğlu K. çeviri ed: Arasıl T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006
2. Maksymowych WP. In: Özgöçmen S (ed). Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008.
3. Yazıcı C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kimap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxf) 2004;43(10):1235-9
4. Yağcı R, Totan Y, Özlük E, Özyurt H. Serum levels of natriuretic peptides in patients with behcet disease. Clin Rheumatology 2008; Sep;27 (9):1153-8.
5. Kierner AK, Vollmar AM; Autocrine regulation of inducible nitric-oxide synthase in macrophages by atrial natriuretic peptide. J Biol Chem 1998; 273 (22) : 13444 – 51
6. Shono M, Yoshimura M, Nakayama M et al. Predominant effect of A-type natriuretic peptide on reduction of oxidative stress during the treatment of patients with heart failure. Circ J 2007 Jul;71(7):1040-6
7. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000; 1577-91.
8. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 pp.1319-33.
9. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of İzmir, Turkey. J Rheumatol 2008; 35: 305-9.
10. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40(10): 1823-8

11. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3(25): 1-12
12. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2000; 59: 135-40.
13. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. Arthritis Rheum 2004; 50: 1611-23.
14. Martin TM, Zhang G, Luo J et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. Arthritis Rheum 2005;52(1):269-74
15. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? Arthritis Rheum 2001; 44(6): 1396-400
16. 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 Rheum 1984; 27(4): 361-8.
17. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
18. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. Ann Rheum Dis 2008; 67(2): 233-7
19. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1995, 54: 128-130.

20. Thomsen NH, Horslev-Peterson K, Beyer JM. Ambulatory 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in 54 patients with ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1337-40
21. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977, 52: 641-9.
22. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18: 277-81.
23. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2008 pp. 1109-14.
24. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 20-9.
25. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-8.
26. Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Yüce Dağıtım, İstanbul 2002; 622-36.
27. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1998;57(4):263-4
28. Atagunduz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 39-49.
29. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 628-31
30. D'agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 523-33.
31. Wendling D, Blagosklonov O, Streit G, Lehuede G, Toussirot E, Cardot JC. FDG-PET/CT scan of inflammatory spondylodiscitis lesions in ankylosing spondylitis, and short term evolution during anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1663-5.

32. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:73
33. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1761-4.
34. Toussirost E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 340-5.
35. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 557-63.
36. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9):1218-21
37. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R439-44.
38. Braun J, Landewe R, Hermann KG et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646-52.
39. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* (2nd ed). Clarendon Press, Oxford 1996, pp 10-19, 86-130, 196.
40. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
41. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 479-93.
42. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izaković M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1- 40.

43. Çavdar C, Sifil A, Camsarı T. Hastalıkların patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3(4): 96-101.
44. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya: 1995.
45. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4), 405-412.
46. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
47. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291-5.
48. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 181-200. 29.
49. Çavdar C, Sifil A, Camsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3(4): 92-95.
50. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169-76.
51. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 93: 480-9.
52. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92: 3007-17.
53. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-63.
54. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-16.
55. Hidalgo FJ, Alaiz M, Zamora R. A spectrophotometric method for the determination of proteins damaged by oxidized lipids. *Anal Biochem* 1998; 262: 129-36.

56. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-13.
57. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
58. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe *J Leukoc Biol* 2005;77:598- 625.
59. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-76.
60. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
61. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129-35.
62. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids* 1995; 30: 277-90
63. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: 108-13.
64. Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 11-4.
65. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Gardner DK, Slone DS, Craun ML. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Crit Care Med* 2005; 33: 1638-41.
66. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-62.
67. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies Mj. Biochemistry and pathology of radicalmediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
68. Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: a mediator of the cellular immune system. *Pteridines* 2004; 15: 107-12.
69. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167-76.

70. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007; 26: 211-5.
71. Berkoz M, Yalin S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2008; 1: 1 -9.
72. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood (eds). Beşinci Baskıdan Çeviri. Çeviri Editörü: Prof.Dr. Diler Aslan. Palme Yayıncılık, Ankara 2005; 329-330
73. Erel Ö. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005; 38(12): 1103–11
74. Ghiselli A, Serafini M, Natella F et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med 2000; 29: 11, 1106-14.
75. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. Life Science 1981; 28: 89-94.
76. Woodard GE, Rosado JA. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. Int Rev Cell Mol Biol 2008; 268: 59-93.
77. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. N Engl J Med 1998;339:321-8.
78. Piechota M, Barylski M, Hunnam S, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. Natriuretic peptides in septic patients. Curr Med Chem 2009;16(30):4020-31.
79. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. Crit Care 2004 Oct;8(5):342-9.
80. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 87: 464-469.
81. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential and risk stratification ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.

82. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
83. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 242-8.
84. 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: 2286-91.
85. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-4.
86. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 41-7.
87. Kocyigit H, Aydemir O, Fisek G, Olmez N, Memis A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:102-6.
88. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma* 2005; 20: 55-63.
89. Özgül A, Peker F, Taşkınatan MA, Tan K, Dinçer K, Kalyon TA. Ankilozan spondilitte hastalığın yaşam kalitesi ve yaşam alanlarına etkisi. *Romatizma* Cilt: 18, Sayı: 2, 2003
90. Özdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status: 2010 Jan 5 (Epub ahead of print) (Accepted article)
91. Kaya T, Karatepe AG, Günaydın R, Ürper S. Ankilozan Spondilit'li olgularda, hastalık aktivitesinin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini belirlemedeki rolü. *Türkiye Romatizma* 2006; 21: 9-12

92. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74(3):249-53.
93. Vollmar AM. The role of atrial natriuretic peptide in the immune system. *Peptides* 2005 Jun;26(6):1086-94.
94. Vollmar AM, Förster R, Schulz R. Effects of atrial natriuretic peptide on phagocytosis and respiratory burst in murine macrophages. *Eur J Pharmacol* 1997 Jan 29;319(2-3):279-85.
95. Wiedermann CJ, Niedermuhlbichler M, Braunsteiner H. Priming of polymorphonuclear neutrophils by atrial natriuretic peptide in vitro. *J Clin Invest* 1992; 89: 1580-6
96. Biselli R, Farrace S, De Simone C, Fattorossi A. Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte activation by atrial natriuretic peptide. Inhibitory effect of carnitine congeners. *Inflammation* 1996; 20(1): 33-42.
97. Moss RB, Golightly MG. In vitro enhancement of natural cytotoxicity by atrial natriuretic peptide fragment 4-28. *Peptides* 1991 Jul-Aug;12(4):851-4.
98. Kierner AK, Lehner MD, Hartung T, Vollmar AM. Inhibition of cyclooxygenase-2 by natriuretic peptides. *Endocrinology* 2002 Mar;143(3):846-52.
99. Tsukagoshi H, Shimizu Y, Kawata T et al. Atrial natriuretic peptide inhibits tumor necrosis factor-alpha production by interferon-gamma-activated macrophages via suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B activation. *Regul Pept* 2001 May 5;99(1):21-9.
100. Sprender H, Beck J, Nain M, Wesemann W, Gemsa D. The lack of receptors for atrial natriuretic peptides on human monocytes prevents a rise of cGMP and induction of tumor necrosis factor-alpha synthesis. *Immunobiology* 1991 Sep;183(1-2):94-101.
101. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005 Feb;9(1):R37-45.

102. Shichiri M, Miyasaka N, Hirata Y, Ando K, Marumo F. Appearance of beta-human atrial natriuretic peptide in collagen disease. *J Endocrinol* 1991 Jul;130(1):159-61.
103. Yasuda M, Yasuda D, Tomooka K, Nobunaga M. Plasma concentration of human atrial natriuretic hormone in patients with connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1993 Jun;12(2):231-5.
104. Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, Schenk D, Baxter JD. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 139(3): 1047-54.
105. Gardner DG, Schultz HD. Prostaglandins regulate the synthesis and secretion of the atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1990; 86(1): 52-9.
106. Gordon RD, Tunny TJ, Klemm SA, Hamlet SM. Elevated levels of plasma atrial natriuretic peptide in Bartter's syndrome fall to normal with indomethacin: implications for atrial natriuretic peptide regulation in man. *J Hypertens Suppl* 1986; 4(6): S555-8.
107. Provan SA, Angel K, Odegard S, Mowinckel P, Atar D, Kvien TK. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(3):R70. Epub 2008 Jun 23.
108. Olewicz-Gawlik A, Danczak- Pazdrowska A, Klama K et al. Blood serum levels of amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis. *Connect Tissue Res* 2010 Apr;51(2):83-7.
109. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB et al. Tumour necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr 7
110. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P. Atrial Natriuretic Peptide and oxidative stress. *Peptides* 2010 Apr 9.

111. Chu Y, Iida S, Lund DD et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats: role of heparin-binding domain. *Circ Res* 2003; 92(4): 461-8.
112. Suematsu N, Tsutsui H, Wen J et al. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation* 2003 Mar 18;107(10):1418-23.
113. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003 Oct;29(10):1696-702.
114. Nikolaou NI, Goritsas C, Dede M et al. Brain natriuretic peptide increases in septic patients without severe sepsis or shock. *Eur J Intern Med* 2007 Nov;18(7):535-41.
115. Verdeier B, Chauvet JL, Tamion F et al. Evaluation of NT-proBNP as an early biological marker of cardiac dysfunction in septic shock. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 Feb;27(2):135-40.
116. Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007 Nov-Dec;22(6):363-73.
117. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen T et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36: 1016-1020. .
118. Svirgi GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 2003; 145: 851-860.
119. Doran JP, Veale DJ. Biomarkers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxf)* 2008; 47(5): 36-8.
120. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Saito Y, Masuda I, Nakao K. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997;242:307-11.
121. Chung CP, Solus JF, Oeser A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1314-9.

122. Scolletta S, Carlucci F, Biagioli B et al. NT-proBNP changes, oxidative stress, and energy status of hypertrophic myocardium following ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2007 Feb-Apr;6(2-3):160-6.
123. Scotland RS, Cohen M, Foster P et al. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Oct 4;102(40):14452-7.
124. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther.* 2005; 105:85–93
125. Wright RS, Wei CM, Kim CH et al. C-type natriuretic peptide-mediated coronary vasodilation: role of the coronary nitric oxide and particulate guanylate cyclase systems. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:1031–1038
126. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Detection of C-type natriuretic peptide in human circulation and marked increase of plasma CNP levels in septic shock patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;198:1177-82. doi: 10.1006/bbrc.1994.1166.
127. Chun TH, Itoh H, Saito T et al. Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens* 2000; 18(5): 575-80.
128. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6): 713-20
129. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214(2): 149-60
130. Vazquez-Del MM, Garcia-Gonzalez A, Muñoz-Valle JF et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002 ; 29(3):522-6

131. Kozacı LD, Sari I, Alacacioglu A, Akar S, Akkoc N. Evaluation of inflammation and oxidative stress in ankylosing spondylitis: a role for macrophage migration inhibitory factor. *Mod Rheumatol* 2010 Feb;20(1):34-9.
132. Stanek A, Cieslar G, Romuk E et al. Decrease in antioxidant status of plasma and erythrocytes from patients with ankylosing spondylitis. *Clin Biochem* 2010 Apr;43(6):566-70.
133. Karkucak M, Capkin E, Alver A ve ark. The effect of anti-TNF agent on oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2010; 29:303–307.
134. den Broeder AA, Wanten GJ, Oyen WJ, Naber T, van Riel PL, Barrera P. Neutrophil migration and production of reactive oxygen species during treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(2): 232–37
135. Prónai L, Ichikawa Y, Ichimori K, Nakazawa H, Arimori S. Association of enhanced superoxide generation by neutrophils with low superoxide scavenging activity of the peripheral blood, joint fluid, and their leukocyte components in rheumatoid arthritis: effects of slow-acting anti-rheumatic drugs and disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:149–155.
136. Pullar T, Zoma A, Capell HA, Khan MF, Brown DH, Smith WE. Alteration of thiol and superoxide dismutase status in rheumatoid arthritis treated with sulphasalazine. *Br J Rheumatol* 1987; 1 26(3):202–206.
137. Pay S, Musabak U, Erdem H et al. Chimerical anti-TNF-alpha, infliximab, inhibits neutrophil chemotaxis and production of reactive oxygen species by blocking the priming effect of mononuclear cells on neutrophils. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005;27(2):187–198
138. Karakoc M, Altındag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis. *Rheumatol Int* 2007 Oct;27(12):1131-4.
139. Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D, Zeidler H, Frolich JC. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995; 34:616–619

140. Túnez I, Feijóo M, Huerta G et al. The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease. *Curr Med Res Opin* 2007;23(6):1259-67
141. Reinisch N, Mur E, Herold M et al. Decrease of respiratory burst in neutrophils of patients with ankylosing spondylitis by combined radon-hyperthermia treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:335–8.
142. Sheu SY, Tsuang YH, Hsu FL, Lu FJ, Chiang HC. Superoxide anion scavenge effect of *Quercus glauca* Thunb. in whole blood of patients with ankylosing spondylitis. *Am J Chin Med* 1997;25:307–5.
143. Guilpain P, Servettaz A, Batteux F, Guillevin L, Mouthon L. Natural and disease associated anti-myeloperoxidase (MPO) autoantibodies. *Autoimmunity Reviews* 2008;7: 421-5.
144. Yazici C, Kose K, Calis M, Demir M, Kirnap M, Ates F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol* 2004; 151: 105-11.
145. Körmöcz G, Wölfel UM, Rosenkranz AR, Hörl WH, Oberbauer R, Zlabinger GJ. Serum proteins modified by neutrophil-derived oxidants as mediators of neutrophil stimulation. *J Immunol* 2001; 167: 451-60.
146. Kökçam İ, Naziroglu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 633-39.
147. Işık A, Koca SS, Üstündağ B, Selek S. Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 133- 41.
148. Orem A, Yandi YE, Vanizor B, Cimsit G, Uydu HA, Malkoç M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 217-24.

149. Seven A, Güzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Lipid, protein, DNA oxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2008 May;41(7-8):538-43.
150. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods Enzymol* 1999; 300: 58-62.
151. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-8.
152. Baskol G, Demir H, Baskol M et al. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2006; 24(4): 307-11.
153. Ozgocmen S, Sogut S, Ardicoglu O, Fadillioglu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2004;24(2):80-3

EK 1. BASDAI

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10
yok çok şiddetli

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10
yok çok şiddetli

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizi ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10
yok çok şiddetli

4. Dokunmaya veya basıya hassas bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10
yok çok şiddetli

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10
yok çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 _____ 10
yok 2 saat veya daha fazla

EK 2. BASFI

1. Bir kişinin yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giymek.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

2. Yardım almaksızın yerden bir kalem almak için, belden öne doğru eğilmek.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

3. Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

4. Ellerinizi kullanmadan ya da başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

5. Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

6. Rahatsızlık hissetmeden 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

7. Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzan kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

8. Gövde ile dönmeden omuzlar üzerinden bakmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

9. Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fiziksel güç gerektiren işleri yapmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

10. Tüm gün boyunca evde ve işteki günlük aktiviteleri yapmak.

0 _____ 10
kolay _____ mümkün değil

EK 3. SF-36 (Kısa Form-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla.

1. Genel olarak sağlığınızdaki aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

O Mükemmel O Çok iyi O İyi O Orta O Kötü

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızdaki nasıl değerlendirirsiniz?

O Bir yıl öncesine göre çok daha iyi

O Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi

O Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı

O Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü

O Bir yıl öncesine göre çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınızdaki şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

Evet, oldukça	Evet, biraz	Hayır, hiç
kısıtlı	kısıtlı	kısıtlı değil

a. Koşmak, ağır kaldırmak,

ağır sporlara katılmak gibi O O O

ağır etkinlikler

b. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	O	O	O
c. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma	O	O	O
d. Merdivenle çok sayıda kat çıkma	O	O	O
e. Merdivenle bir kat çıkma	O	O	O
f. Eğilme veya diz çökme	O	O	O
g. Bir iki kilometre yürüme	O	O	O
h. Birkaç sokak öteye yürüme	O	O	O
i. Bir sokak öteye yürüme	O	O	O
j. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme	O	O	O

4. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınızın sonucu olarak isiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a. İş veya diğer etkinlikleriniz için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	O	O
b. Hedeflediğinizden daha azını mı basardınız?	O	O

c. İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu? ☐ ☐

d. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi) ☐ ☐

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak isiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a. İş veya diğer etkinlikleriniz için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	☐	☐
b. Hedeflediğinizden daha azını mı basardınız?	☐	☐
c. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	☐	☐

6. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komsularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

☐ Hiç etkilemedi	☐ Biraz etkiledi	☐ Orta derecede etkiledi
☐ Oldukça etkiledi	☐ Aşırı etkiledi	

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

☐ Hiç	☐ Çok hafif	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
---------------------------	---------------------------------	-----------------------------	----------------------------	--------------------------------	------------------------------------

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal isinizi (hem ev işlerinizi hem de ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

☐ Hiç etkilemedi

☐ Biraz etkiledi

☐ Orta derecede etkiledi

☐ Oldukça etkiledi

☐ Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c. Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d. Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f. Kendinizi kederli ve hüznü hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

☐ Her zaman

☐ Çoğu zaman

☐ Bazen

☐ Nadiren

☐ Hiçbir zaman

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Esra SONBAHAR'a ait "Ankilozan Spondilitli Hastalarda Natriüretik Peptid Seviyeleri ve Oksidatif Stresle İlişkisi" jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza