

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR ARTRİTLİ HASTALARDA
SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. CENGİZ KARACAER

BOLU
2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR ARTRİTLİ HASTALARDA
SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. CENGİZ KARACAER

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET SOY

BOLU
2010

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Soy, Uz. Dr. Cemal Bes, Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Harika Çelebi, Doç. Dr. Ali Tamer, Doç. Dr. Yasemin Balaban, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kanat, Yrd. Doç. Dr. Muhittin Ertılav, Yrd. Doç. Dr. Oğuz Dikbaşı ve Yrd. Doç. Dr. Uğur Özensoy, Yrd. Doç. Dr. Gürsel Özgür ve Prof. Dr. Ülkü Dağlı'ya; tezimin laboratuvar çalışmaları için yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Erdiñ Serin, Dr. Fatih Özcan, Dr. Esra Zor ve tüm biyokimya laboratuvarı ekibine;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm değerli asistan, hemşire ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Cengiz Karacaer
2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR		İİİ
İÇİNDEKİLER		IV
SİMGE VE KISALTMALAR		V
ŞEKİLLER		VII
TABLolar		VIII
ÖZET		IX
İNGİLİZCE ÖZET		XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ		1
2. GENEL BİLGİLER		3
2.1. RA		3
2.2. SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER		8
2.3. HİPOTALAMO-PİTÜİTER AKS-SİTOKİNLER		12
3. HASTA VE YÖNTEM		16
4. BULGULAR		19
5. TARTIŞMA		26
6. SONUÇLAR		32
7. KAYNAKLAR		33

KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankilozan Spondilit
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
CD	Cluster of differentiation
CRH	Corticotropin releasing hormon
DAS	Disease activity score (Hastalık aktivite skoru)
DIP	Distal interphalangeal
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GAS	Görsel analog skoru
GM-CSF	Granulosit makrofaj Koloni stimule eden faktör
HAQ-S	Health assessment questionnaire (sağlık değerlendirme anketi)
Hb	Hemoglobin
HES	Hassas eklem sayısı
HLA	Human leukocyte antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)
HPA	Hipotalamo-pituiter-adrenal
HSP	Heat-shock protein
Htc	Hematokrit
IFNγ	Interferon gamma
IL	Interlökin
MCP	Metakarpofalangeal
MHC	(Major Histocompatibility complex (Doku uygunluk antijen kompleksi)
MTP	Metatarsophalangeal
NK:	Naturel killer lenfosit
PIP	Proximal interphalangeal
PSA	Psöryatik artrit
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör

SK	Sağlıklı kontrol
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SNSPA	Seronegatif spondiloartropati
ŞES	Şiş eklem sayısı

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1	14
Şekil 2.2	14
Şekil 4.1	21
Şekil 4.2	21
Şekil 4.3	22
Şekil 4.4	22

TABLÖLÄR

Tablo 2.1.....	9
Tablo 2.2.....	10
Tablo 4.1.....	20
Tablo 4.2.....	25

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Melatonin öncelikle pineal glanddan ışığa duyarlı olarak sirkadyen ritimde salgılanan bir hormon olup serum seviyeleri gün içinde değişim gösterir. Melatonin, immün sistemdeki reseptörleri aracılığı ile immünmodülatör etkileri olan bir hormondur. Romatoid artrit olgularında sabah saatlerinde daha belirgin olan eklem tutukluğu ana özelliklerden biridir. Bu hastalarda serum melatonin düzeyleri sabah erken saatlerde ve akşam saatlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, romatoid artritteki sabah tutukluğu gibi sirkadyen özelliklerin melatoninin sirkadyen salınımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Öte yandan romatoid artrit olgularında proinflamatuvar sitokinler de bu ritme uygun değişiklikler göstermektedir. Ayrıca RA olgularında hipotalamohipofizoadrenal aksda da etkilenme olduğu iddia edilmiştir. Diğer inflamatuvar artritlerde konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada romatoid artrit ve diğer inflamatuvar artrit grubu olan seronegatif spondiloartrit (ankilozan spondilit ve psöriatik artrit) olgularında diüurnal ritme uygun olarak serumda melatonin, Th-1 kökenli sitokin olan interferon gama ve Th-2 kökenli sitokin olan IL-10 ve serum kortizol düzeyleri bakılarak klinik parametrelerle ilişkilerine bakılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Romatoloji kliniğinde yatarak tedavi görmekte olan 20 romatoid artrit (RA), 17 seronegatif spondiloartrit (SNSPA) (9 AS, 8 Psöriatik artrit), 20 sağlıklı kontrolde akşam saat 20:00, gece yarısı saat 03:00 ve sabah saat 08:00 de serum melatonin, İnterferon- γ , IL-10 ve kortizol düzeylerine bakıldı. Eş zamanlı olarak RA olgularında hastalık aktivite skoru (DAS28) ve ankilozan spondilit olgularında BASDAI indeksleri hesaplandı. Bulunan serum melatonin ve sitokin düzeyleri bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ve klinik bulgular ile ilişkilerine bakıldı.

Bulgular: RA'lı hastalarda saat 20:00 de ve 03:00 te bakılan melatonin değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$; $p= 0,001$). RA olgularında sabah 08:00 de ölçülen kortizol değerlerinin SNSPA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırası ile $p:0.047$ ve $p:0.006$).

SNSPA hastalarda da saat 03:00 de bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,017$). Ölçülen parametreler bakımından kortizol hariç, RA ile SNSPA arasında fark saptanmamıştır (hepsi için $p>0.05$). SNSPA olgularında da kortizol düzeyleri sabah 08:00 de diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.001$).

Sonuç: RA olgularında melatonin gece saatlerinde SNSPA ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmamıştır. RA’de kortizol SNSPA olgularına ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. SNSPA olgularında ise kortizol düzeylerinde etkilenme saptanmamıştır; ancak gece yarısı 03:00 de ölçülen melatonin düzeyleri sağlık kontrol grubuna göre SNSPA olgularında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular, SNSPA patogenezinde hipotalamo pitüiter adrenal aksın etkilenmediğini ancak gece salınan melatonin salgısında azalmanın hastalığın ana yakınması olan gece ortaya çıkan bel ağrısı gibi yakınmaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, seronegatif spondiloartropati, Hipotalamo Pitüiter Adrenal aks, diüurnal ritm, melatonin, interferon gama, IL-10, kortizol

ABSTRACT

Background and aim: Rheumatoid arthritis is one of the most frequent inflammatory arthritis the most prominent feature of this disease is morning stiffness of the affected joints. Serum melatonin levels that measured early in the morning and in the evening time has been found significantly higher in patients with rheumatoid arthritis when compared with those of the healthy controls. This finding suggests that some circadian features of rheumatoid arthritis such as morning stiffness may be related to circadian secretion of melatonin. On the other hand, secretion of proinflammatory cytokines also shows some appropriate changes with this rhythm in the rheumatoid arthritis. So far, there has been no study applied concerning serum melatonin levels in the other inflammatory arthritis such as seronegative spondyloarthropathies

This study aims to measure the serum levels of melatonin, a Th-1 derived cytokine- interferon gamma, a Th-2 derived cytokine interleukin-10 and cortisol by an ELISA method and to investigate their relation with the clinical parameters.

Patients and Methods: 20 patients with rheumatoid arthritis, 17 patients with seronegative spondyloarthropathies (SNSPA) (9 AS, 8 Psoriatic Arthritis) that followed at the Department of Internal Medicine division of rheumatology, and 20 healthy controls were included to the study serum melatonin, interferon gama, IL 10 and cortisol measurement were made both in the patients and healthy controls at 8 pm, 3 am and 8 am. DAS28 Activity scores in patients with RA and BASDAI indexes in patients with SA indexes were calculated. It was also analyzed whether there is difference between the groups in terms of the serum melatonin and cytokine levels; additionally, their relations with the clinical findings were investigated.

Findings: Melatonin levels of the patients with RA drawn at 8 pm, 3 am and were compared with the healthy control groups. The findings suggested that melatonin level of patients with RA was significantly lower than the control group ($p=0,003$; $p= 0,001$;, respectively). Level of cortisol in RA patients at 8 am were significantly lower than SNSPA patient and healthy control groups ($p: 0.047$ and $p: 0.006$; respectively).

MLT values of SNSPA patients were statistically lower ($p=0,017$) than healthy groups at 3 am. Except for the cortisol, there was no difference between RA and SNPSA in terms of the measured parameters (for all, $p>0.05$). Cortisol levels in SNSPA patients which is measured at 8 am was significantly higher ($p: 0.001$) from the other measurement in day.

Discussion: The melatonin level in RA patients which is measured at night time was not higher than SNSPA and healthy control groups. Cortisol levels in RA patients were lower than SNSPA patients and the healthy control groups. There was no effect realized in cortisol levels of SNSPA patients; however, the melatonin levels at 3 am were significantly lower in patients with SNSPA than healthy control groups. These findings suggested that hypothalamic pituitary adrenal axis is not affected in SNSPA pathogenesis. Yet, backache which is seen midnight can be related to decrease in melatonin secretion.

Key Words: Rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropaties, hypothalamopituitary adrenal axis, diurnal rhythm, melatonin, cortisol, IL-10

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), patogeneğinde otoimmün reaksiyonların rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA etyolojisinde, infeksiyöz ajanlar, genetik faktörler, hormonlar ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir¹. RA'nın immün mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Sistemik hastalığın birçok bulgusuyla seyretmesine rağmen esas bozukluk sinovyal yapılarda ve fonksiyonlarındadır. CD4+ T hücreler tarafından başlatılan ve idare edilen immün cevap RA'nın karakteristik özelliğidir. Makrofajlar, B lenfositler, sinovyal fibroblast benzeri hücreler, dentritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve çeşitli sitokinler bu sürece katkıda bulunurlar.

Seronegatif spondiloartropatiler, klinik, immünogenetik, etyolojik birçok ortak özelliği olan bir grup heterojen hastalığı kapsar. Sınıf I MHC antijenlerinden HLAB27 ile güçlü ilişkileri vardır. Erkeklerde daha sık ve ağır seyrederler. Çevresel, genetik faktörler başta olmak üzere birçok faktör bu grup hastalığın gelişiminde rol alabilir. Sakroiliak sinoviyal biyopsilerde ön planda CD4+ olmak üzere T hücre ve CD68+ makrofajlar yoğundur. Sinoviyada yoğun TNF- α ve IL-6 saptanır²⁻⁴.

Melatonin öncelikle pineal glanddan salgılanan ve son zamanlarda romatoid artrit başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta etkin rol aldığı saptanan bir nörohormondur. Işığa duyarlı olarak salgılanan bir hormon olup serum seviyeleri diüurnal değişim gösterir. İmmün sistemdeki reseptörleri aracılığı ile immünmodülatör etkileri de vardır⁵.

Romatoid artrit olgularında, sabah saatlerinde daha belirgin olan eklem tutukluğu, ana özelliklerden biridir. Bu hastalarda serum kortizol düzeyleri daha düşük saptanırken; melatonin düzeyleri sabah erken saatlerde ve akşam saatlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır⁶. Bu bulgu, romatoid artritteki sabah tutukluğu gibi sirkadyen özelliklerin melatoninin sirkadyen salınımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür^{6,7}. Öte yandan romatoid artrit olgularında proinflamatuvar sitokinler de bu ritme uygun değişiklikler göstermektedir^{7,8}. Ancak diğer inflamatuvar artritlerde bu konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada romatoid artrit ve diğ er inflamatu ar artrit grubu olan seronegatif spondiloartrit (ankilozan spondilit ve psöriatik artrit) olgularında diüurnal ritme uygun olarak serumda melatonin, Th-1 kökenli sitokin olan interferon gama (IFN- ), Th-2 kökenli sitokin olan interlökin-10 (IL-10) ve serum kortizol düzeylerini ölçmeyi ve bulduğumuz sonuçları klinik parametrelerle mukayese etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), bütün dünyada genel nüfusun % 0,5 ile 1'ini etkileyen ve erişkinler arasında en sık rastlanan otoimmün mekanizmalarla oluşan, kronik inflamatuvar artrit türüdür. Eklemlerde simetrik ağrı ve şişme, sabah katılığı, halsizlik ve yorgunlukla karakterizedir.

Tarihçe

Romatoid Artrit (RA) teriminin ilk kez ne zaman kullanıldığı konusunda fikir birliği yoktur. Soranus'un yazılarında ikinci yüzyılda RA'lı bir hastanın tanımlandığı ileri sürülmüştür. Tarih öncesi çağlara ait Yerli Amerikan iskeletlerinde eroziv poliartrite ait belirtiler saptanmışsa da Asya ve Avrupa kökenli iskeletlerde bu gösterilememiştir. Avrupa'da 15 yy. dan sonra RA benzeri hastalığı olan kişilere klasik ressamın yaptığı tablolarında rastlanmaktadır. Bu bilgiler, muhtemelen ilk önceleri Amerika'ya kısıtlı iken daha sonraları dünyanın diğer bölgelerine yayılan enfeksiyöz bir ajanın RA'ya neden olduğunu düşündürmektedir⁹. Ancak, bazı Yerli Amerikan gruplarında %5-6 gibi yüksek prevalansta saptanması nedeni ile enfeksiyonun yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynaması kuvvetle muhtemeldir. Sanayileşme ile birlikte de RA ortaya çıktığı ya da daha sık görülmeye başladığı düşünülmektedir¹⁰. İngiliz genetikçi ve klinisyen olan Sir Alfred Garrot 1876'da ilk kez Romatoid Artrit terimini kullanmıştır. Patoloji biliminin 18. yüzyılın ikinci yarısında ilerlemesiyle sinovyal pannus oluşumu ve kıkırdağın ilerleyici invazyonuyla granülasyon dokusunun kıkırdağın yerini aldığı gösterilmiştir. İnflamatuvar poliartrit tanımı eklenmesi 1922 yılında olmuştur. Sınıflama ölçütleri 1957 yılında kullanılmaya başlanmış ve 1988 yılında güncellenmiştir¹¹.

Epidemiyoloji

Hastalık dünyanın her bölgesinde ve her etnik grupta görülmektedir. RA prevalansının çoğu toplumlarda yaklaşık %1 civarında olduğu ve kadınlarda insidansın erkeklere oranla en az iki kat fazla olduğu kabul edilmektedir^{12,13}. Çalışmalar arası oranlar %0,3-1,5 arasında değişmektedir. Son zamanlardaki bulgular

RA'nın Kuzey ve UV ışığını az alan bölgelerde daha fazla olduğunu düşündürmektedir¹⁴.

Etyoloji

RA'nın nedeni bilinmemektedir. Hastalığın genetik olarak yatkın bir konakçıda infeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA, Dünya çapında yaygın bir hastalık olduğu için mikoplazma, Ebstein-Barr (EBV), sitomegalovirus, parvovirus ve rubella virus gibi ajanlar neden olarak ileri sürülmüştür. Ancak, infeksiyöz ajanların neden olduğuna dair net kanıt elde edilememiştir. Son çalışmalar stafilokoklar, streptokoklar gibi bir dizi mikroorganizma tarafından üretilen "süper antijenlerin" olası rolü üzerinde durulmuştur. Sigaranın RA etyolojisi ile direk ilişkili olduğu düşünülmektedir¹⁵.

Genetik Faktörler

Aile çalışmaları, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalarda RA kompleks genetik hastalıkların tipik birçok özelliğini göstermektedir. Birinci derece akrabaları arasında RA'lı hasta bulunan bir kişide, romatoid artrit gelişme riski, genel topluma göre 16 kez artmış bulunmaktadır. Romatoid artritli bir kişinin birinci derece akrabaları arasında hastalık bulunma sıklığı ise %10 kadardır. Tek yumurta ikizleri arasında hastalığın birlikte görülme sıklığı %30, çift yumurta ikizlerinde ise %5 oranındadır. RA'nın HLADR4 haplotipleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu gen, romatoid faktörü pozitif olan hastalarda %60–70 oranında bulunurken, normal toplumda yaklaşık %25 oranında bulunmaktadır¹⁶. Hastalık HLADR B1 geninin 67–74. aminoasit pozisyonundaki aminoasitlerce salınan dizilerle D bölgesinde sınırlandırılmıştır^{17,18}. HLA-DR4(HLADRB1*04) sınıf II majör histokompatibilite kompleksi alleli ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. RA ile ilişkili olan her bir HLA-DR molekülü, molekülün β zincirinin üçüncü çok değişken bölgesinde aynı ya da çok benzer aminoasit dizisi içermektedir. Buna shared (ortak) epitop denmektedir.

Genetik risk faktörleri tek başına RA'nın ortaya çıkmasını tam olarak belirlememekte, bu da hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerin de rolü olduğunu

düşündürmektedir. Kadınlarda RA insidansının daha yüksek oluşunun seks hormonları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Östrojenlerin immün sistem üzerine genel olarak uyarıcı etkisi vardır. Kadın/erkek oranındaki risk artışı için bir faktör olabilir. Oral kontraseptif kullanımının, kadınları daha şiddetli hastalık gelişiminden koruduğu gösterilmiştir^{19,20}. RA'lı kadınların en az %75'inde hamilelik sırasında yakınmalarda önemli rahatlama olduğu, ancak postpartum dönemde hastalık aktivitesinin sıklıkla tekrarladığı bilinmektedir²¹.

Patoloji

Histolojik değişiklikler hastalık için spesifik değildir. Primer inflamatuvar eklem lezyonu sinoviyum tutulumudur. Buradaki en erken değişiklikler ışık mikroskobu ile incelendiğinde sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi; mikro-vasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal ve segmental damarsal değişiklikler, ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır. Romatoid sinoviyumun endotel hücreleri, lenfoid organların yüksek endotelial venüllerinin görünümüne sahiptir ve dokuya hücrelerin girişini kolaylaştırmak için sitokine maruziyet sonucunda değişmişlerdir. Romatoid sinoviyumun endotel hücreleri, bu süreçte kullanılan çok miktarda değişik adhezyon molekülleri ekspres ederler. Bu patolojik görünüm RA için tipik olsa da diğer birçok kronik inflamatuvar artritte de görülebilmektedir. İnfiltrasyonu yapan temel hücreler T lenfositlerdir. CD4+ T hücreler yalnız nodüler agregasyonda rol alırken, CD8+ T lenfositler diffüz infiltrasyonda rol alır. T lenfositler ekspresyonunun küçük bölümü IL 2 reseptörü, CD25 ve daha az bölümü proliferatif markerlar taşır²². Birçok RA'lı hastada romatoid sinovitis, diffüz lenfositik infiltrasyonlu folikülsüz veya psödo-foliküller ile kendini gösterebilir. İnflamasyonun ileri evresinde sıklıkla plazma hücreleri ve multinükleer dev hücre ve mast hücreler ile kendini gösterir. İnflamasyon sonucunda sinoviyumda kan hücre proliferasyonu ve multiplikasyon ve sinoviyal tabakalarda genişleme sonunda hipertrofi meydana gelir. Kıkırdakta granülasyon dokusunun genişlemesi pannus olarak bilinir. CD4+ T hücreleri CD8+ T hücrelerine göre daha hâkimdir ve sıklıkla HLA-DR+ makrofajlara ve dendritik hücrelere çok yakın olarak bulunurlar.

Klinik

RA'nın klinik özellikleri hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Akut poliartiküler artrit birkaç gün içerisinde meydana gelirken akut monoartiküler artrit başlangıçta çok nadirdir. Hastalığın erken haftalarındaki tanı, tipik serolojik özellikleri ile güçlü olarak RA'yı destekleyen simetrik steril sinovitis yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. RA'da klasik klinik tablo genellikle hastalığın başlangıcından sonraki birkaç ay içinde görülmekle birlikte birkaç hafta veya birkaç yıl içinde de ortaya çıkabilir. Genelde klinik tablo el bileği, elin proksimal interfalangeal (PIP) ve metakarpofalangeal (MCP) eklemlerin bilateral, simetrik ağrılı şişmesidir. En çok tutulan eklemlerin başında MCP, el bilekleri ve PIP eklemler gelir (%70–90). El parmaklarında sabahları bir saati aşan tutukluk önemlidir. Dizler, dirsekler, metatarsofalangeal (MTP) eklemler de %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılır. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölge, özellikle C1 ve C2, %40–50 oranında tutulan eklemlerdir. Temporomandibuler eklem tutulduğu daha az oranda görülmesine karşın başlangıç bulgusu da olabilir. RA'da dorsal ve lumbal vertebraların, sakroiliak ve distal interfalangeal (DIP) eklemlerin tutulması olağan değildir²³.

Eklemlerin yanı sıra eklem dışı bulgular da olabilir. Sjögren Sendromu en sık rastlanan eklem dışı bulgudur. Plörezi ve intertisyel akciğer tutulumu ve daha az olarak perikardit saptanabilir. Romatoid nodül diğer sık görülen bir eklem dışı bulgudur. Romatoid nodül ve diğer birçok eklem dışı bulgular, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş Avrupa Ülkelerine göre daha az görülür ve genelde daha ağır hastalık tablosu ile ilişkilendirilmişlerdir²⁴.

American College of Rheumatology (ACR) RA tanısı için klasifikasyon kriterleri oluşturmuştur¹¹. Sınıflama bir kısmı radyolojik, bir kısmı fonksiyonel sınıflama ve remisyonun tanımlanmasından oluşmaktadır. Bu sınıflama hastaya özel yönetim sağlamamaktadır, kriterlerden klinik fenomeni tariflemek ve referans çerçevesi oluşturmak için faydalanılır. Tanının temelinde inflamatuvar sinovitisin gösterilmesi vardır ancak bazı hastalarda eklem dışı bulgular ön planda yer almaktadır.

Laboratuvar Bulgular

RA'ya özgü bir laboratuvar testi yoktur. Bu gün için tanıda en çok kullanılan akut faz yanıtları ile RF ve anti-CCP gibi otoantikorlardır.

Romatoid Faktör: IgG Fc kısmına karşı oluşan bir anti-antiimmünglobindir. Sıklıkla IgM yapısındadırlar. RF, RA hastalarının %85'inde bulunmaktadır. Bazı hastalarda RF titrelerinin prognostik değeri çok düşüktür. RF pozitif olduğu bilinen hastalarda testin daha sonra tekrarlanması sonucunda elde edilecek değerlerin herhangi bir anlamı yoktur. Fakat bu tekrarlanan ölçümler başlangıçta RF negatif olan hastaların RF pozitif olduğu zaman hastalığın ilerlediğini ve hastaların klinik özelliklerini ayrıca erken dönem RF pozitif hastaların prognozuyla paralellik olduğunu göstermektedir. RF negatif olanlarda hastalık genelde daha az ağır ve daha az ciddi olmaktadır. Ekstra artiküler bulgular olan romatoid nodüller, romatoid vaskülit, sıklıkla yüksek titrede RF pozitif olanlarda olmaktadır. Yaşlı RA'lı hastalarda yüksek titrede RF pozitifliği kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. RF, esasen normal bağışıklık sisteminin bir elemanıdır. İnfeksiyöz ajanların ve yaşlanmış hücrelerin dolaşımdan temizlenmesinde rol alırlar. Serum seviyesinde artışın olduğu durumlar: Romatoid Artrit başta olmak üzere oto immün kollajen doku hastalıkları; Kronik-Akut İnflamasyon ile seyreden birçok hastalıklar: Tüberküloz, Bruselloz, Bakteriyel Endokardit, lepra, sifiliz, Lyme hastalığı, viral infeksiyonlar, leişmanyazis, sarkoidoz, intertisyel fibrozis, kronik karaciğer hastalıkları, kronik renal hastalıklar kryoglobinemi, malignansiler gibi. Yine çok yüksek lipit düzeyleri de RF pozitifliğine yol açabilir. RF sağlıklı erişkin popülasyonun %5, yaşlıların %15'inde herhangi bir neden olmaksızın pozitif saptanabilir²⁵.

Anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) antikorlar: Filagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize peptidlere karşı oluşmuş antikorlara denir. RA'de bilinen anti-keratin antikor, anti-perinükleer faktör (APF), anti-filagrin antikor gibi çeşitli antikorların da, günümüzde anti-CCP antikorlar grubuna dahil oldukları

anlaşılmıştır. RA'in erken tanısında önemlidirler ve hastalığın ciddi seyredeceğini gösterirler. Bu antikorların duyarlılığı %82, özgünlüğü %98,5 civarındadır²⁵.

ESR sinoviyal inflamasyonun derecesi ile koroledir, fakat hastadan hastaya değişiklik gösterir, hatta bazı aktif inflamatuvar RA hastalarında normal düzeyde tespit edilebilmektedir. CRP bir diğer akut faz reaktanıdır ve inflamasyonun seviyesi hakkında bilgi verir. RA'de gözlenen diğer laboratuvar anormallikler ise hipergamaglobulinemi, hipokomplementemi, trombositoz ve eozinofilidir. Bu bulgular diğer bazı hastalıklarda da tespit edilebilir.

2.2 SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER

Tanım ve Terminoloji

Seronegatif spondiloartropatiler, birçok klinik, immünogenetik ve laboratuvar ortak özellikleri olan heterojen bir grup hastalığı kapsar. Bu grupta yer alan başlıca hastalıklar: Primer ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PSA), enteropatik artritler, Reiter Sendromu dâhil reaktif artritler ve sınıflandırılmayan spondiloartritlerdir. Bu hastalıkların bir takım ortak özellikleri vardır (Tablo2.1). AS, bu hastalıkların prototipi olup birçok ortak özelliği taşır. AS tanısı koymadan önce diğer seronegatif spondiloartropatilerin ekarte edilmesi gereklidir.

Tablo 2.1 Seronegatif Spondiloartropatilerin Ortak Özellikleri ²³

Spinal eklem tutulumu ile sakroiliitis ve spondilit oluşumu: İnflamatuvar türde bel ağrısı olarak kliniğe yansır.
Periferel artrit oligoartiküler ve asimetrik olması: sıklıkla alt ekstremitelerde yer alan artrit saptanır.
Tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma noktalarında inflamasyon ile entesit veya entesopati bulunması: Epin kalkanei, vertebralarda osteofitler ve bambu kamışı görünümü.
Genellikle genç yaşta başlaması: Sıklıkla 40 yaş altında başlarlar.
Deri Mukoza bulgularının sık olması: Oral ülserler, aknelar, balanitis sirsinata, keratoderma blenorajika, Psöriatik plaklar, intestinal ülserler...
Üveit: sıklıkla tek taraflı ve anterior üveit
Romatoid faktör testlerinin negatif olması
Ailesel predispozisyon olması ve HLA-B27 ilişkisi

Tarihçe

AS için uzun yıllar farklı isimler kullanılmıştır. Bunlar: Marie-Strümpel Hastalığı, Von Bechterev Hastalığı, Pelvospondilitis ossifikans ve Romatoid spondilit'tir²³. İlk kez 1693'de İrlandalı Dr. Bernard Connor patolojik tanımını yapmıştır. 1897'de Strümpell, 1898'de Marie, 1893'de Von Bechterev hastalığa ait ilk klinik raporları yayınlamışlardır. 1930'da Krebs, Scott, Forrestier eş zamanlı olarak sakroiliiti radyolojik olarak tanımlamışlardır. 1973'de Brewerton ve Schlosstein HLA-B27 ilişkisini tanımlamış, 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiştir²⁰. AS tanısında ortak bir görüş birliği sağlanması açısından 1961'de Roma AS kriterleri, 1966'da New York kriterleri yayınlamış ve bu kriterler uzun süre kullanılmıştır^{23,26}. 1984 yılında ise modifiye New York kriterleri geliştirilmiş ve günümüzde hala bu kriterler kullanılmaktadır (Tablo2.2)^{23,27}.

Tablo 2.2. Modifiye New York kriterleri ²³

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2–4 sakroiliitis
5. Bilateral Evre 3–4 sakroiliitis

Kesin AS: 4., 5. Madde +1 klinik kriter

Epidemiyoloji

AS prevalansı beyaz Amerikalılarda %0,2, Kuzey Avrupa'da %1,4 olarak bildirilmiştir. AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği oranı %90 civarındadır. Sağlıklı bireylerde HLA-B27 pozitifliği görülme sıklığı ise %8–14. HLA-B27 pozitif bireylerde AS prevalansı %2, AS'li hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında AS prevalansı % 20 civarındadır. İkizlerde AS sıklığı % 60'a kadar varabiliyor. HLA-B27 ve HLA Bw60 kombinasyonu olanlarda risk 3 kat artar. İnsidans yılda 100.000 kişide 7,3 olarak bildirilmiştir²⁷. Kadın: erkek oranı 1:3'dür²³. Başlangıç yaşı adolesandan 40 yaşa kadar değişir, ortalama 28 yaşta pik yapar. HLA-B27 definitif AS tanısı konulan olguların %95'inde pozitif saptanır ancak tanısal bir test olarak kabul edilmemelidir. HLA-B27 negatif olsa bile yakınmalı sakroiliitis varsa, bu test, AS'i ekarte ettirmez.

Patogenez

Hastalığın etiyolojisi tam bilinmemekle beraber genetik yatkınlığı olan kişilerde uygun çevresel faktörlerin eklenmesi ile hastalığın oluştuğu düşünülmektedir. HLA B27 yaklaşık 40 yıldır bilinen en önemli risk faktörüdür. Hayvan ve insan kaynaklı çalışmalar göstermiştir ki hem doğal hem de kazanılmış immün sistem bu hastalıkta oluşan inflamasyon sürecinde yer almaktadır. Gastrointestinal sistemdeki normal flora ya da patojenlere karşı oluşan subklinik ya da aşikâr immün yanıt bu hastalığın başlatılmasında önemli olabilir. Son zamanlarda artrojenik peptidleri tanıyan HLAB27 komplekslerinin ya da HLAB27 taşımayan anormal beta-2 mikroglobulin fragmanlarının otoreaktif T hücreleri tarafından tanınması öne sürülmüştür. Bu işlemler esnasındaki immün mekanizmalar henüz açığa kavuşmamıştır. Ayrıca, HLA B27 ağır zincirinin oluşum esnasında yanlış katlanması sonucu endoplazmik retikülumda strese yol açması ve katlanmamış protein yanıtına yol açması da öne sürülen diğer bir mekanizmadır. HLAB27 genetik

yatkınlığın %20–40 kadarını sağlar ve muhtemelen başka faktörler de burada rol almakta. Aile öyküsü olmayan HLAB27 pozitif kişilerin en fazla %5 kadarı AS geliştirmektedir. Diğer SNSPA’lerde HLAB27 daha az sıklıkta pozitif saptanmakta. Bu bulgular HLA B27 dışında faktörlerin de burada rol aldığını düşündürmektedir. Özellikle reaktif artritlerde öncelik eden infeksiyonlar sıklıkla bildirilir. HLAB27 varlığının bakteri invazyonu ya da intrasellüler süregenliğine izin verdiği iddia edilmiştir^{28,29}.

Sakroiliak eklem sinoviyası en çok etkilenen bölgedir. Burada yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda CD4+ T hücrelerinin ve CD68+ makrofajların hakim olduğu hücresel infiltrasyon ve erken dönemlerde TNF- α ve IL-6’dan geç dönemde ise TGF β ’dan zengin sitokin profili göze çarpar. T hücrelerini hedef alan çalışmalarda HLA-B27 pozitif SNSPA olgularında Th1 yanıtında azalma saptanmıştır. T hücreleri Klamidya antijenleri ile muamele edildiğinde, INF- γ ve TNF- α salgısında yeterli artış saptanmamıştır³⁰. Bu bulgu, infeksiyon ajanının yetersiz T hücre yanıtı nedeni ile elimine edilmesinde sorun olduğu yönündeki bulguları desteklemektedir. Öte yandan bazı çalışmalarda anti TNF- α tedavisi ile azalmış Th1 yanıtında düzelme olduğu iddia edilmiştir³¹.

Klinik Özellikler

Hastalığın başlangıcında hastalardaki ilk yakınma sıklıkla kronik bel ağrısı ve sabahları belirgin olan tutukluktur. Hastaların 3/4’ü sabahları daha belirgin olan egzersizle azalan bel ağrısı ile başvurur³². Başlangıç sinsi ve yavaştır. Sabah tutukluğu 3 saate kadar uzayabilir. Sıcak bir duş, egzersiz ve fizik aktivite ile azalır^{27,33, 34}. Gece ağrısı sıklıkla görülür ve hasta kalkıp hareket etme gereksinimi duyar. Bazen tipik radyolojik bulgulara karşın yakınmalar nonspesifik olabilir. Hastaların bir kısmında bambu kamışı omurga gelişir. Periferik artrit mono veya oligoartiküler artrit şeklindedir. Kalça ve omuz tutulumu %15 ilk belirtidir, hastalık seyri boyunca %35’e çıkar²⁷. Juvenil başlangıçlı AS hastalarında kalça tutulumu daha siktir. İlk 10 yıl içinde kalça tutulumu yok ise genellikle tutulum olmaz^{26,32}. Bir veya iki dizi etkileyebilir. Temporomandibular eklem disfonksiyonu %10 hastada görülür.

Periferal artrit HLA-DR4 ile ilişkilidir³⁴. Bu hastalarda entezitler özellikle aşı ve plantar tendon yapışma noktalarında sıktır ve topuk ağrısına neden olur²³.

Ankilozan spondilitte fonksiyonel değerlendirme

Ankilozan Spondilitli hastalar için, hastanın hastalık aktivitesini ve fonksiyonel durumunu kendisinin değerlendirdiği sonuç ölçüm indeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) fonksiyonlardaki bozulmayı, BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ise hastalık aktivitesini ölçer^{35,36}. Ayrıca, öncelikli olarak romatoid artritli olgular için geliştirilmiş olan Sağlık Değerlendirim Anketinin (HAQ) spondilartropatili hastalar değerlendirebilecek şekilde modifiye edilmesiyle geliştirilen Sağlık Değerlendirme Anketi-Spondilartropati (HAQ-S) de bu grup olguların fiziksel kısıtlılıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır³⁷.

2.3 HİPOTALAMO PİTÜİTER ADRENAL AKS

Adrenal kortikosteroidlerin salınımı, hipofizden salgılanan ve CRH ve AVP gibi iki önemli sekretogogun kontrolünde olan ACTH tarafından kontrol edilir. Bu diüurnal ritm hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus tarafından idare edilir. Ayrıca normal diüurnal regülâsyona ilaveten paraventriküler nükleusa dolaşımdaki kortikosteroidlerden direkt negatif feedback; amigdala, hipokampus, stria terminalis, hipotalamik dorsomedial nukleus ve daha birçok merkeze uyarıcı ya da baskılayıcı çok sayıda uyarı gelir. Bu çok sayı ve çeşitlilikteki uyarılar paraventriküler nukleusun HPA aksda değişiklik yaparak psikolojik, fizyolojik ve immünolojik çok sayıdaki uyarana yanıt vermesine olanak sağlar.

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks ile Melatoninin Romatoid Artritteki Rolü

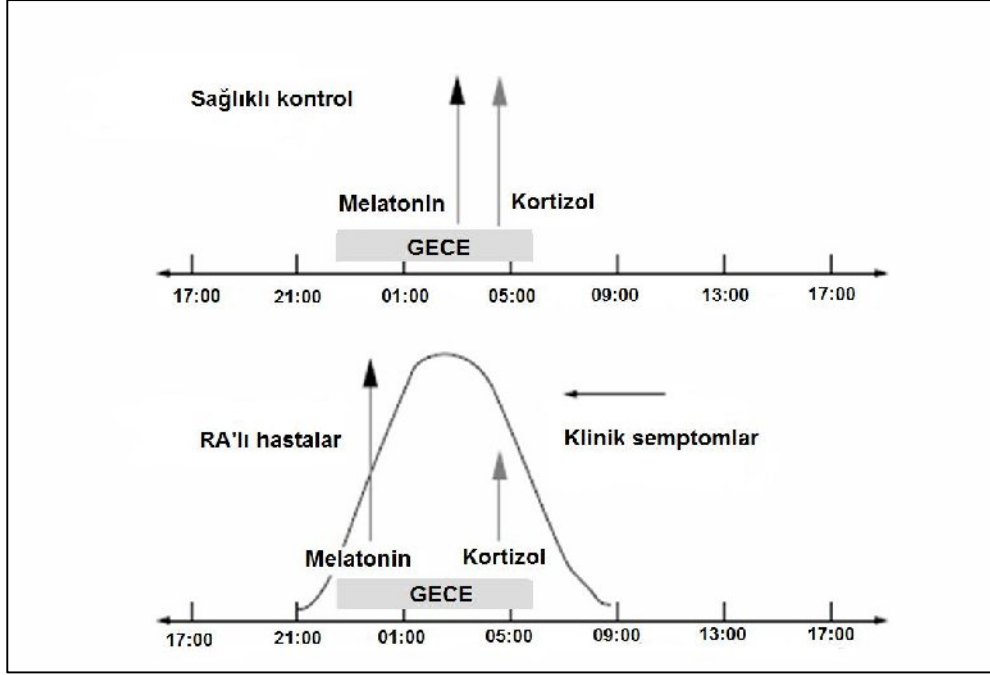
Sirkadyen ritim insan fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde majör rol oynamaktadır. RA hastalarında metabolizmadaki sirkadyen değişiklikler veya noktürnal endojen kortikosteriod salınımındaki azalma hastalığın sabah erken klinik yakınmaları ile ilişkili gibi görünmektedir³⁸. Bilindiği üzere RA'da ağrı ve tutukluk

sabah saatlerinde daha belirgindir. Öte yandan düşük kortizol sekresyonu RA olguları için tipiktir³⁹.

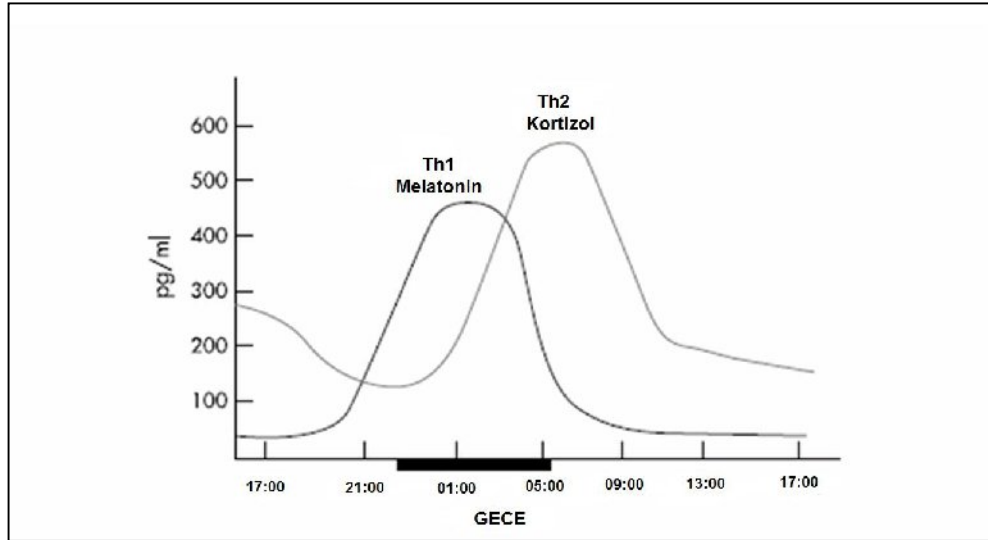
RA'lı olgularda ve sağlıklı kişilerde MLT akşam 20:00 den sonra sabah saatlerine kadar progressif olarak artar. Ancak, RA'lı olgularda kortizoldan yaklaşık 2 saat önce pik değerlere ulaşır. Bu yüzden MLT düzeyleri gece- sabaha karşı RA'lı olgularda, sağlıklı kişilerde görülmeyen 2–3 saatlik bir plato çizerler (Şekil 2.1). Bu, sağlıklı bireylere göre RA'lı olgularda daha erken ve daha uzun süren MLT piki ve düzeylerine neden olur⁶. Saat 02:00 den sonra MLT düzeyleri RA ve sağlıklı bireylerde düşmeye başlar. İlginç olarak MLT düzeylerinin en yüksek, kortizol seviyesinin en düşük olduğu gece yarısı ve sabah saatlerinde INF- γ , IL-2, TNF- α gibi Th1 kökenli sitokinler de pik düzeylere ulaşırlar. Ayrıca, sabah saatlerindeki MLT yükselmesi, sabah tutukluğu ile ilişkili bulunmuştur^{7,8,40}. Fizyolojik olarak MLT, INF- γ /IL-10 oranı, diğer bir deyişle Th1/Th2 oranı, ile korelasyon gösterir⁴¹⁻⁴³ (şekil 2.1. ve şekil 2.2.). MLT, periferik mono nükleer hücrelerde IL-6 ile Th1 türü sitokinler olan IL-2 ve INF- γ salınımını arttırdığı ancak IL-4 salgısını arttırmadığı saptanmıştır⁴⁴. MLT deneysel kollajen induced artritini şiddetini arttırabilir ve RA'lı olgulardan elde edilen sinoviyal makrofajlardan IL-12 ve nitrik oksit salınımını arttırmak yolu ile uyandırabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar UV ışığının RA'den koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, yükseklikle RA olasılığının arttığı iddia edilmiştir⁴⁵. Cutolo ve Arkadaşları⁴⁶ Kuzey ülkesi olan ve güneşten daha az yararlanan Estonya ve Güney ülkesi olan ve güneşten daha fazla yararlanan İtalya'daki RA hastaların her ikisi de benzer yaş ve cinsiyetli sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. Kan örnekleri, akşam 20:00, 22:00, 03:00 ve 24:00 ve sabaha karşı, 04:00 ile 08:00'de Ocak ve Şubat ayında alınmış. Bu çalışma göstermiştir ki Estonyalı RA hastalarında İtalyanlar ile karşılaştırıldığında melatonin konsantrasyonu ölçüm yapılan her saatte Estonyalı hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, Estonyalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın olarak daha düşük kortizol düzeyleri saptanmıştır. Estonyalı RA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum kortizol seviyeleri arasında fark saptanmamıştır ancak RA

olgularında kortizol piki 2 saat daha geç saptanmıştır. İlginç olarak, RA prevalansı da Kuzey Avrupa ülkelerinde Akdeniz ülkelerinden daha fazladır. Finlandiya’da %1,96, İngiltere’de %1,1, İsveç, Danimarka, Hollanda ve İsrail’de % 0,9 iken Yunanistan’da %0,2 İtalya ve İsrail’de %0,3’tür^{47, 48}.



Şekil 2.1 RA hastalarında ölçülen kortizol seviyelerinin beklenenden düşük olması, bu inflamatuvar süreçte rölatif adrenal yetmezlik olduğunu düşündürmektedir^{41, 42}.



Şekil 2.2 Sağlıklı insanlarda Th1 veya Th2 immüncavaplarının diüurnal ritminin bulunduğu, sırasıyla kortizol ve melatoninin immünmodülatör etkileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴¹⁻⁴³.

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal aks ile melatoninin Ankilozan Spondilit hastalarında hastalık yakınmaları üzerinde oynadığı rol:

AS olgularında HPA durumu hakkında literatürde az sayıda yayın vardır. Imrich ve ark.⁴⁹ AS olgularında HPA aksda bozulma olmadığını iddia etmişlerdir. Kirnap ve arkadaşları da benzer olarak AS'de HPA'nın etkilenmediğini saptamışlardır⁵⁰. Kebapçılar ve ark.⁵¹ ise bazal kortizol düzeylerinin AS olgularında değişmediğini ancak stimule edilmiş kortizol düzeylerinin sağlıklılara göre daha düşük düzeylerde kaldığını; anti TNF- α tedavisi alanlarda da bunun değişmediğini saptamışlardır. Pubmed taraması sonucu SNSPA hastalarında melatonin değerleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

3.HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma prospektif bir çalışma olup 2008–2009 yılları arasında AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalı kliniğinde yatırılarak takip edilen, ACR ölçütlerine⁵² göre Romatoid artrit, Avrupa spondiloartropati çalışma grubu⁵³ ölçütlerine göre seronegatif spondiloartrit (AS ve PSA) tanısı konmuş olan hastalar ile herhangi bir hastalığı olmayan hastane çalışanları ve hasta refakatçilerinden oluşan sağlıklı kontrollerde yapıldı. Çalışmaya toplam 60 kişi alınması planlandı. Bunların 20'si RA, 10'u AS, 10'u PSA, 20'si sağlıklı kontrol grup alınması düşünüldü. Hasta grubumuz 20 yaş üstü cinsiyet ayrımı yapılmadan seçildi.

Malignite, diyabet, hipertansiyon, görme azalması, KOAH gibi hastalığı olan sigara ve/veya alkol kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hasta ve kontrollerin yaş cins ve genel demografik özellikleri kaydedilerek fizik muayeneleri yapıldı.

RA'lı hastaların hastalık aktivitesinin tespiti için 28 eklemi değerlendiren hastalık aktivite skorlaması (Disease Activity Score 28: DAS28) kullanıldı⁵⁴. Bu indeks için hastaların iki taraflı omuz, dirsek, el bileği, MCP, PIP, 1. karpometakarpal (CMC), başparmak interfalangeal ve diz eklemlerinden hassas (hassas eklem sayısı: HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) olanlar belirlenerek total sayı kayıt edildi. Hastalıktan dolayı olan şikâyet düzeyi, 100 milimetrelik düz çizgi üzerinde hasta tarafından işaretlenerek görsel analog skoru (GAS) milimetre cinsinden ölçüldü. Hastaların aynı dönemde bakılmış Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve CRP düzeyleri kayıt edildi. Bu veriler kullanılarak aşağıdaki formül ile DAS28 skoru her hasta için bilgisayarda hesaplandı:

$$DAS28 = 0.56X\sqrt{(HES)} + 0.28X\sqrt{(\text{ŞES})} + 0.70 \ln(ESH) + 0.014X(GAS)$$

SNSPA'lı hastaların hastalık aktivitesini belirlemek için Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) indeksi kullanıldı. Soruların ilk 5'i yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı, ve şişmesi, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunun şiddetini içerir ve hasta 10 cm'lik GAS cetveli üzerine işaretleme

yaparak bunların şiddetini bildirir. Sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan son iki sorunun ortalaması alınarak tek skor bulunur. Elde edilen total değer 5'e bölünerek total BASDAI skoru saptanır⁵⁵. Her hastanın ESH, CRP düzeyleri ve RA olguları için RF düzeyi bakıldı.

Akşam saat 20:00(1)'de, gece saat 03:00(2)'te ve sabah saat 08:00(3)'de olmak üzere günde üç kez antekübital brakiyal venden enjektörle yavaş bir şekilde kanın hemolize olmamasına dikkat edilerek 10 ml periferik kan örneği alındı. Alınan kan örneği K3EDTA %7,5 'luk, 2 ml EDTA'lı hemogram tüpüne ve jelli vakumlu tüpe alındı. Kan örneği buz kalıbı ile yaklaşık 10 dakika içinde laboratuara ulaştırıldı. 4°C'de 20 dakika 3000 devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma ve serum örnekleri 1,5 cc'lik şeffaf kapaklı serum saklama tüplerine ayrılarak çalışılma gününe kadar -70 °C'de saklandı. Eş zamanlı alınan periferik kan örneklerinde tam kan sayımı, ESH, CRP ve RF tayini yapıldı. Hemogram tayini, antikoagulan olarak K3EDTA içeren tüp içerisinde, Abbott CELL-DYN 3700 analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak yapıldı. ESH, % 3,2 sodyum sitrat içeren 1,6 ml ESH tüpü kullanılarak, Sed Rate Vacuette (greiner bio-one) sedimentasyon cihazında çalışıldı. CRP ve RF düzeyi jelli vakumlu tüp kullanılarak Dade Behring BN-piospec cihazında çalışıldı. Tüm testler AİBÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

Serum Melatonin Düzeyi Ölçümü

Serum melatonin düzeyi IBL Hamburg melatonin kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası; RE54021, IBL, HAMBURG, GERMANY). Test sonuçları 0.0, 3.0, 10, 30, 100, 300 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 405 nm'de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 300 pg/ml, gün içi tekrarlanabilirliği %3–11,4 ve günler arası tekrarlanabilirliği % 6,4–19,3 arasında analitik duyarlılığı ise 1,6 pg/ml'nin altındadır.

Serum kortizol düzeyi ölçümü

Serum kortizol düzeyi Abbott kiti kullanılarak Abbott C8000 otoanalizöründe çalışıldı (Katalog no: 7D62–20, Chicago, IL, USA). Testin

doğrusallığı 59,8 mcg/dl'ye kadardır. Ölçüm aralığı 0 ile 59,8 mcg/dl, gün içi tekrarlanabilirliği % 2,6, günler arası tekrarlanabilirliği %3,7'dir. Analitik duyarlılık 0,8 mcg/dL' nin altındadır.

Serum IFN- γ düzeyi ölçümü

Serum IFN- γ düzeyi Biosource invitrogen IFN- γ kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası; KHC4021, Invitrogen Corporation Carlsbad, California, USA). Test sonuçları 0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500, 1000 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulak kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm'de yapıldı. Testin ölçü aralığı 0 ile 1000 pg/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 5,5, günler arası tekrarlanabilirliği % 6, analitik duyarlılığı ise 4 pg/ml'nin altındadır.

Serum IL-10 Düzeyi Ölçümü

Serum IL-10 düzeyi Assay Max Human Interleukin-10 (IL-10) kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası: EI3010-1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm'de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 8 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 5, günler arası tekrarlanabilirliği % 7,2, analitik duyarlılığı 100 pg/ml'nin altındadır.

Çalışma AİBÜ BAP tarafından desteklenmiştir (BAP NO: BAP-2008.08.03.281). Yerel etik kurul onayı alınmıştır (12.05.2008-43).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 16 kullanıldı. Nicel veriler için iki grup ortalamasının karşılaştırılması, normal dağılım gösterenler student-t testi ile normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı, ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ya da Kruskal Wallis testleri ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılması için ki-kare testinden yararlanıldı. Verilerin aralarındaki ilişkinin gösterilmesi için korelasyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 kişi alındı. Ancak teknik nedenler ile 3 kişi çalışma dışı bırakıldı (kit yetişmemesi nedeni ile) Bunların 20'si RA, 9'u AS, 8'i PSA, 20'si sağlıklı kontrol grup olarak seçildi. RA'lı hastaların 8'i (%40) erkek, 12'si (%60) kadın; AS'li hastaların 7'si (%77,77) erkek, 2'si (%22,23) kadın; PSA'lı hastaların 3'ü (%33,3) erkek, 6'sı (%66,7) kadınlardan oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubunun 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kadındı. RA'lı hastaların ortalama yaşı $54,08 \pm 12,19$ (Aralık:29–73); AS'li hastaların ortalama yaşı $41,33 \pm 12,80$ (21–65), PSA'lı hastalar ortalama $50,62 \pm 14,90$ (25–73) ve sağlıklı kontrol grubundakiler ise ortalama $37,80 \pm 6,10$ (29–49) yaşında olarak bulunmuştur.

RA, SNSPA ve Sağlıklı kontrol grubunun bazı demografik özellikleri ve MLT, IL-10, IFN- γ ve kortizol düzeyleri tablo 4.1 de verilmiştir. İstatiksel hesaplamalarda önce RA, SNSPA ve sağlıklı kontrollerin birbiri ile karşılaştırma ve korelasyonları yapılmıştır. İkinci aşamada ise RA, SNSPA ve sağlıklı kontrollerin kendi içinde farklı saatlerde yapılan ölçümlerinin istatiksel hesaplamaları yapılmıştır.

RA olgularından 17'si ortalama 6.75 ± 4.05 (4-16) mg metil prednisolona eşdeğer kortikosteriod tedavisi almakta idi. Kortikosteriod tedavisi almayan hastaların MLT, IFN- γ , IL-10 ve kortizol düzeyleri kortikosteriod tedavisi alanlardan farklı değildi ($p > 0.05$).

1. RA, SNSPA ve SAĞLIKLI KONTROLLERİN İSTATİKSEL HESAPLAMALARI

RA, SNSPA ve Sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen MLT, IL-10, IFN- γ ve kortizol düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında 20:00 de ve 03:00 te bakılan MLT düzeyleri bakımından aralarında anlamlı fark olduğu görüldü (sırası ile $F:4.871$, $p:0.011$; $F:6.558$ $p:0.003$). LSD ile analiz edildiğinde: RA'lı hastalarda saat 20:00 de ve 03:00 te bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$; $p= 0,001$). SNSPA hastalarda da saat 03:00 te bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,017$). Ölçülen parametreler bakımından RA ile SNSPA arasında fark saptanmamıştır (hepsi için $p>0.05$)

Sabah 08:00 de ölçülen kortizol değerleri de gruplar arasında farklı bulundu ($F:4.445$, $p:0.016$). LSD analizinde RA olgularında sabah 08:00 de ölçülen kortizol değerlerinin SNSPA ve SK'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırası ile $p: 0.047$, 0.006).

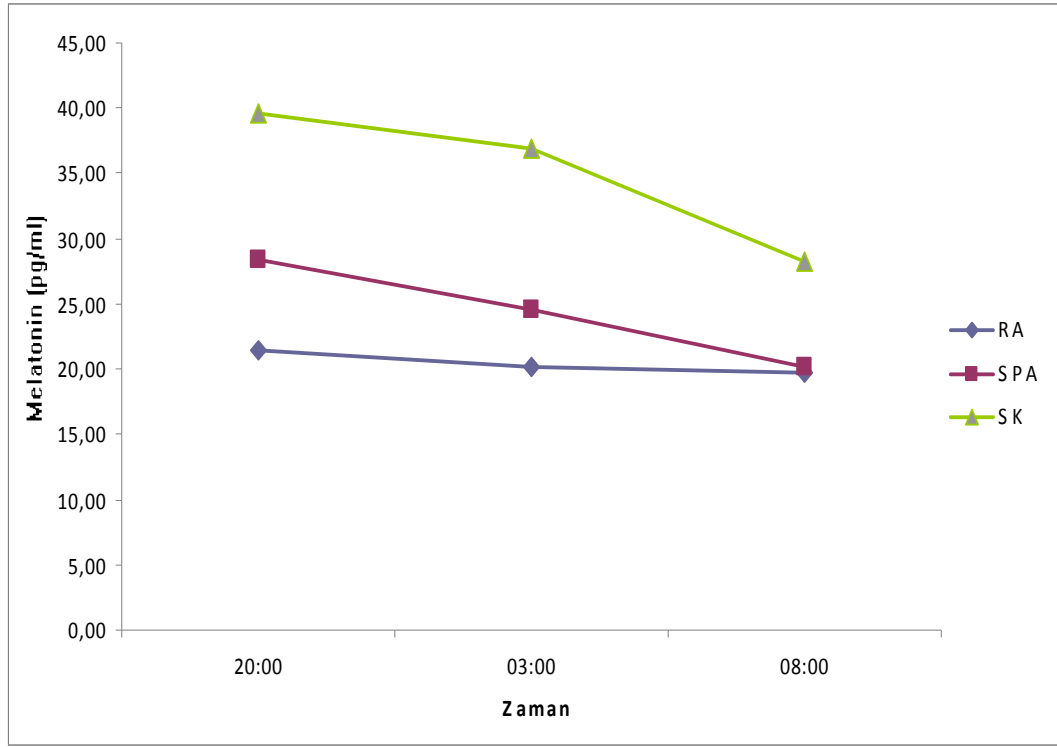
Tablo 4.1 RA ile SNSPA, Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Laboratuvar Veriler

	RA N=20	SNSPA N=17	SK N=20	P
Yaş	54,8±12,185 (29-73)	45,7±14,2 (21-73)	37,8±6,0 (29-49)	
Cins(K/E)	12/8(%60/40)	10/7(%59/41)	9/11 (%45/55)	
Hastalık süresi ay	135,6±132,1(12-420)	129,5±135,2(6-480)	-	
MLT-20 pcg/ml	2,1±10,6 (9,7-49,6)	2,8±19,3 (18,4-38,3)	3,9±23,5 (3,5-71,6)	0.01
MLT-03	2,0±8,6 (11,3-37,7)	2,4±16,5 (16,0-33,0)	3,6±18,7(6,0-73,8)	0.003
MLT-08	1,9±9,7 (11,5-46,8)	2,0±11,4 (14,2-26,0)	2,8±18,1(6,9-65,5)	>0.05
Kortizol-20 µg/dl	4,8±4,0 (0,4-18,0)	4,1±2,5 (2,8-5,4)	5,0±2,8 (1,6-11,9)	>0.05
Kortizol-03 µg/dl	5,8±5,2 (0,3-18,6)	5,9±4,6 (3,5-8,3)	7,4±4,9 (1,0-14,9)	>0.05
Kortizol-08 µg/dl	9,3±6,2(0,9-19,2)	13,6±7,6 (9,5-17,7)	15,1±5,3 (2,7-26,4)	0.016
IFN-γ-20 pcg/ml	40,6±14,8(19,6-83,8)	30,7±15,5 (22,7-38,7)	53,6±88,8 (16,9-423,5)	>0.05
IFN -γ-03 pcg/ml	42,6±14,3 (25,6-77,4)	36,8±31,8 (20,5-53,2)	40,9±36,8 (19,3-188,6)	>0.05
IFN -γ-08 pcg/ml	44,1±16,3(26,8-101,2)	27,9±8,0 (23,8-32,1)	49,0±57,9 (18,4-281,0)	>0.05
IL-10-20 ng/ml	1,0±1,0(0,3-4,2)	1,0±1,0 (0,5-1,5)	0,8±1,3 (0,2-6,4)	>0.05
IL-10-03 ng/ml	1,1±1,3 (0,2-4,7)	0,4±0,2 (0,3-0,6)	1,7±4,9 (0,2-22,5)	>0.05
IL-10-08 ng/ml	1,1±1,6 (0,3-6,8)	0,4±0,2 (0,3-0,5)	0,8±1,4 (0,2-6,0)	>0.05

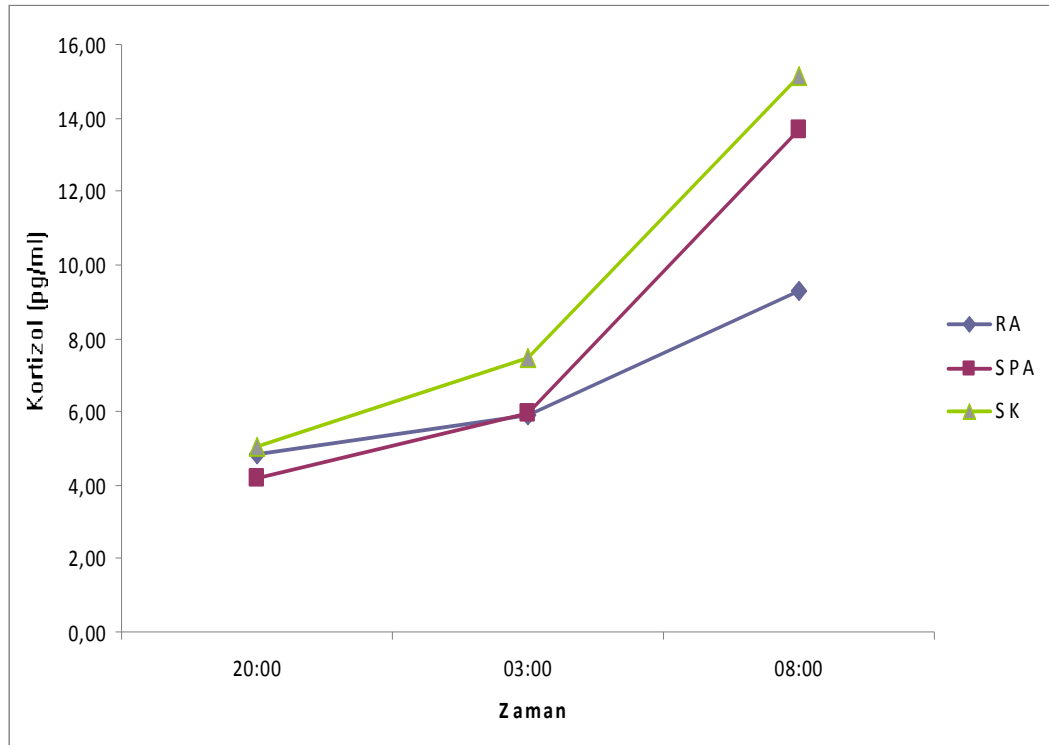
*:tüm saatlerdeki ölçümler için aralarında anlamlı fark yoktu.

MLT: Melatonin, IFN γ: İnterferon gamma, IL: İnterlökin, RA: Romatoid Artrit; SNSPA: Seronegatifspindiloartropati; SK: Sağlıklı Kontrol

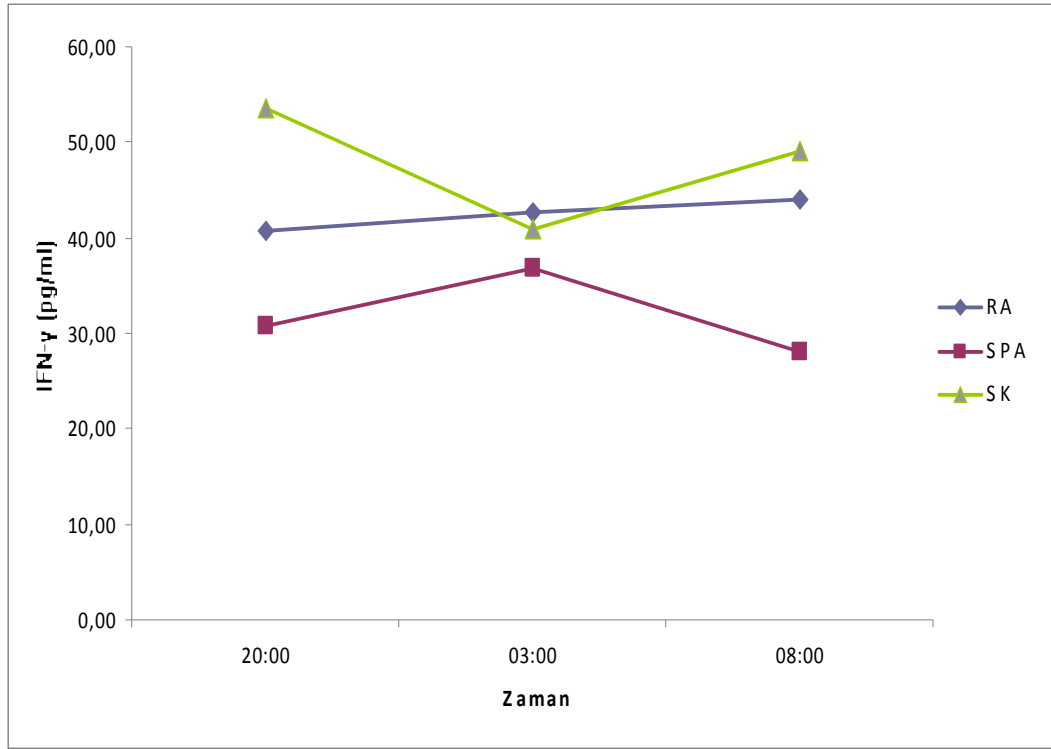
RA, SNSPA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının ölçüm yapılan her üç saatteki MLT, kortizol, IFN-γ ve IL-10 değerlerinin grafik olarak seyri sırası ile şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4'de gösterilmiştir.



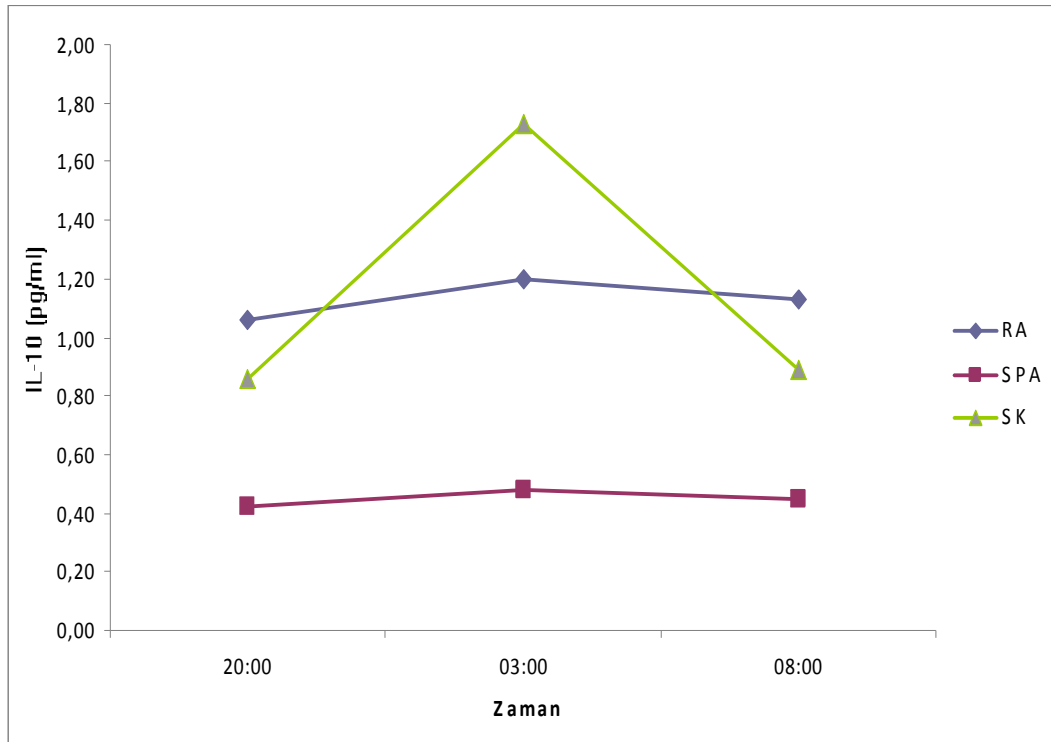
Şekil 4.1: Serum melatonin düzeylerinin çeşitli saatlerdeki seyri.



Şekil 4.2: Serum kortizol düzeylerinin çeşitli saatlerdeki seyri.



Şekil 4.3: Serum IFN- γ düzeylerinin çeşitli saatlerdeki seyri.



Şekil 4.4: Serum IL-10 düzeylerinin çeşitli saatlerdeki seyri.

2.RA, SNSPA VE SAĞLIKLI KONTROLLERİN FARKLI SAATLERDEKİ ÖLÇÜMLERİNİN İSTATİKSEL HESAPLAMALARI

RA olgularında saat 20:00; 03:00 ve 08:00 de bakılan MLT, IL-10, IFN- γ ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında: IFN- γ ve IL-10 düzeyleri bakımından saatler arasında fark saptanmadı (hepsi için $p > 0.05$). Ancak, kortizol düzeyleri bakımından saatler arasında fark vardı ($F: 3.874$; $p: 0.027$): LSD analizinde saat 08:00 de ölçülen kortizol saat 20:00 ve 03:00 de ölçülen kortizolden anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile $p: 0.049$ ve $p: 0.010$). (Tablo 4.1)

Ayrıca, RA olgularında 08:00 de ölçülen MLT ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r: -0.471$; $p: 0.036$); saat 20:00 de ve 03:00 te ölçülen IFN- γ ve gece 03:00 te ölçülen kortizol düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r: 0.585$; $p: 0.009$; $r: 0.559$, $p: 0.013$).

RA'lı olgularda her üç saatteki kortizol düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (sırası ile ($r: 0.636$; $p: 0.003$), ($r: 0.738$; $p: 0.000$), ($r: 0.461$ $p: 0.041$) . Ayrıca RA'lı olgularda 03 ve 08 de ölçülen kortizol düzeyleri ile ESR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (sırası ile ($r: 0.599$, $p: 0.007$; $r: 0.457$, $p: 0.043$). DAS28ESR ile gece 03:00 te ölçülen IL-10 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r: -0.50$; $p: 0.025$). MLT, kortizol ve IFN- γ ile DAS28 arasında korelasyon yoktu.

SNSPA olgularında değişik saatlerde ölçülen serum MLT, IFN- γ , IL-10, ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında kortizol dışındaki parametreler bakımından saatler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (hepsi için $p > 0.05$). Bu olgularda kortizol düzeyleri sabah 08:00 de diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p: 0.001$) Ayrıca sadece AS'lerde bakıldığında yine kortizol düzeyleri sabahları diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p: 0.029$). Yine sadece AS olgularında akşam 20:00 de ölçülen MLT diğer saatlerde ölçülen MLT'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p: 0.049$). Sadece PSA olgularında bakıldığında kortizolun sabah 08:00 de diğer saatlere göre daha yüksek olduğu saptandı ($p: 0.028$). Ancak MLT ve

diğer parametreler bakımından PSA olgularında saatler arasında fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Ayrıca SNSPA olgularında saat 08:00 de ölçülen kortizol ile IL-10 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır($r:0.558$; $p:0.025$). SNSPA olgularında diğer parametreler için korelasyon saptanmadı.

Sadece AS olguları ele alındığında ise saat 08:00 de ölçülen IL-10 ile INF- γ düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r:0.808$; $p:0.008$) diğer parametreler arasında bu ilişki yoktu. PSA olgularında ise saat 20:00 de ölçülen IL-10 ve saat 08:00 de ölçülen IL-10 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($r:0.931$; $r:0.001$) saat 08:00 de ölçülen MLT ile gece 02:00 de ölçülen INF- γ arasında anlamlı negatif korelasyon vardı($r:-0.732$; $p:0.039$).

Sağlıklı kontrollerde ise MLT, IL-10, INF- γ ve kortizol düzeyleri her üç saatte de farklı saptanmamıştır (hepsi için $p>0.05$) (Tablo4.1).

RA SNSPA ve sağlıklı kontrollerde tüm saatlerde ölçülen INF- γ /IL-10 oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). RA olgularında her üç saatte ölçülen INF- γ /IL-10 oranları ile DAS28; SNSPA olgularında ise BASDAI arasında korelasyon yoktu. SNSPA olgularında 08:00 de ölçülen INF- γ /IL-10 oranı ile saat 03 de ölçülen kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r:-0.548$, $p:0.023$).

RA, AS ve PSA ayrı gruplar halinde alınarak Kruskal- Wallis testi ile parametreler karşılaştırıldığında her üç saatteki IL-10 ve INF- γ düzeylerinin RA'lı olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile: $p:0,008$, $p:0,060$, $p:0,27$, $p:0,009$, $p:0,004$, $p:0,000$). MLT ve kortizol düzeyleri bakımından aralarında fark yoktu (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 4.2 Ankilozan Spondilit ve Psöryatik Hastaların Demografik ve Laboratuvar Veriler

	AS N=9	PSA N=8
Yaş	41,3±12,7 (21-65)	50,6±14,8(25-73)
Cins(K/E)	2/7(%22,23/77,77)	6/3(%66,67/33,33)
Hastalık Süresi (Ay)	172,0±160,9(12-480)	81,7±85,2(6-240)
MLT-20	2,0±7,0(12,4-34,1)	3,7±25,2(13,1-77,5)
MLT-03	1,8±2,6(14,8-23,0)	3,1±22,9(5,4-68,1)
MLT-08	1,5±3,3(11,3-23,0)	2,5±15,0(5,1-48,8)
Kortizol-20	5,0±2,7(2,1-11,0)	3,1±2,0(0,8-6,2)
Kortizol-03	6,7±4,7(1,8-17,7)	5,1±4,6(0,4-14,0)
Kortizol-08	14,0±6,7(1,3-23,6)	13,3±8,9(0,4-31,2)
IFN-γ-20	25,1±7,7(19,1-40,2)	37,1±19,8(20,0-73,4)
IFN-γ-03	27,0±6,2(19,1-36,8)	47,9±44,8(20,6-136,8)
IFN-γ-08	23,6±4,2(18,9-31,1)	32,8±8,7(20,0-44,4)
IL-10-20	0,4±0,2(0,2-0,9)	0,4±0,2(0,2-0,9)
IL-10-03	0,4±0,3(0,2-1,3)	0,5±0,2(0,2-0,8)
IL-10-08	0,4±0,2(0,2-0,9)	0,4±0,2(0,2-0,9)

MLT: Melatonin, IFN γ: İnterferon gamma, IL: İnterlökin,
AS: Ankilozan Spondilit PSA: Psöryatik Artrit

AS olgularında BASDAI ile saat 20:00 de ölçülen MLT düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.688; p:0.040).

Mann Whitney U testi ile SNSPA’lı olgularla karşılaştırıldığında RA’lı olgularda Hgb ve Hct değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (sırası ile U:86.5, p:0.010 ve U:94, p:0.020). Diğer ESR, CRP yönünden aralarında anlamlı fark yoktu (p>0,05)

20 RA’lı hastanın %60’ında RF yüksekti. RF değeri en düşük 9, en yüksek 1160 IU/L olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada RA ve SNSPA olgularında sirkadyen ritim çalışılmıştır. Sirkadyen ritim insan fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde majör rol oynamaktadır. RA başta olmak üzere birçok artritin belirti ve bulguları gün içinde ve günler arasında değişkenlik gösterir. RA olgularında el eklemlerinde sabah tutukluğu ve SNSPA olgularında gece yarısından sonra ortaya çıkan sabahları belirgin bel ağrısı ana belirleyici özelliklerdendir⁵⁶.

RA olgularında eklem ağrısı sabah saatlerinde öğleden sonraya göre daha fazladır. Ayrıca eklem çevresi ve şişliği de sirkadyen değişiklik gösterir. İnsanda sirkadyen ritimler içseldir. Yani biyolojik saat tarafından idare edilirler. İnflamasyondaki bu sirkadyen ritimler oldukça kompleks olup, histamin, bradikinin, prostaglandinler ve pro ve antinflatuar sitokinler dahil birçok mediatör içerirler⁵⁷. Ancak İnflamasyondaki zaman bağımlı değişikliklerin ana belirleyicisi glukokortikoidlerdir. Proinflamatuvar sitokinlerde kortizole zıt olarak sabahın erken saatlerinde pik düzeye ulaşır⁴¹⁻⁴³. RA'da HPA fonksiyonundaki bozuklukların, sabah tutukluğu gibi semptomların sirkadyen özellikleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, RA olgularında ACTH salgısında etkilenme olmadan uygunsuz şekilde düşük kortizol salgısı tipik bir özelliktir^{58,59}.

Sirkadyen ritme uygun salgılanan bir diğer hormon da MLT'dir. Sağlıklı insanda MLT yaklaşık gece 03 de, kortizol ise 09:00 da pik düzeye ulaşır⁴². Sulli ve arkadaşları⁶ 10 kadın RA ve 6 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta, saat 20:00, 12:00, 02:00; 04:00; 06:00 ve 08:00 de ölçüm yaptıkları çalışmalarında, RA ve sağlıklı insanlarda MLT seviyelerinin akşam 20:00 den sonra yükselerek sabahın erken saatlerine kadar yüksek seyrettiğini; sağlıklılardan farklı olarak RA olgularında 2 saat kadar önce pik seviyelerine ulaşır ve 2-3 saat boyunca yüksek bir plato çizdiğini saptamışlardır. Cutolo ve ark.¹⁴ Kuzey Ülkesi olan Estonyada MLT ve TNF- α düzeylerinin gece saatlerinde sağlıklı insanlara göre anlamlı olarak yüksek seyrettiğini saptamışlardır. Onlar da çalışmalarında gece sık ölçümler yapmışlardır. Ayrıca, Estonyalı hastalarda da gece yarısı ve sabahın erken saatlerinde MLT

seviyelerinin Güney Avrupa Ülkesi olan İtalyan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Üstelik Estonyalı RA'lı hastalarda saat 20:00, 22:00 ve gece yarısı kortizol düzeyleri İtalyan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Çalışmamızda akşam 20:00, gece yarısı 03:00 ve sabah 08:00 de ölçüm yapılmış olup RA'lı hastalarda saat 20:00 de ve 03:00 te bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$; $p= 0,001$). Ayrıca RA'lı olgular arasında farklı saatlerde ölçülen MLT seviyeleri farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak, bu bulgu literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumlu değildir. Bizim gece ve sabah erken saatlerde daha sık aralıklarla ölçüm yapmamış olmamız çalışmamızın ana eksikliğidir. Bu nedenle saat 20:00 ile 02:00 ve 02:00 ile 08:00 arasındaki değerler hakkında bilgi edinilememiştir. Ayrıca, çalışmamızda kanlar, Ocak 2008 ile Eylül 2009 arasında rastgele alınmıştır. Hastalardan ve kontrollerden kan toplama işleminin homojen bir zaman diliminde alınmamış olması da sonuçlarımızın literatürle uyumlu olmamasını açıklayan bir diğer faktör olabilir.

Öte yandan RA olgularında 08:00 de ölçülen MLT ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r:-0.471$; $p:0.036$) saptanmıştır. Bu, literatür ile uyumlu bir sonuçtur. MLT azalmaya başlarken kortizol artmaya başladığından aynı saatlerde ölçülen MLT ve kortizol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanması beklenir⁴¹⁻⁴³.

RA olgularında sabah 08:00 de ölçülen kortizol değerlerinin SNSPA ve SK'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırası ile $p: 0.047$, 0.006). Ayrıca RA'de akşam ve gece saatlerindeki kortizol düzeyi sabah ölçülen kortizol değerlerine göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırası ile $p: 0.049$ ve $p: 0.010$). Bu bulgu, RA'da HPA aksında etkilenme ve kortizol salınımında defekt olduğu yönündeki yayınları desteklemektedir. Eklemlerdeki inflamasyona yanıt olarak yetersiz kortizol salınımı RA'nın ana özelliklerindendir⁶⁰. Perry ve ark.⁶¹ serum kortizol ve IL-6 düzeylerinin seri olarak saat 22:00 ile 10:00 arasında 13 farklı zamanda ölçtükleri çalışmalarında serum IL-6 düzeyinin kortizolden 3 saat önce yükselmeye başladığını ve kortizolden 40 dakika kadar önce pik yaptıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada

IL-10 düzeylerinin de sağlıklı kontrollere göre RA olgularında yüksek olduğunu ancak, gece saatlerinde düzeylerinde farklılık olmadığını saptamışlardır. Ayrıca kortizolun gece saat 02:00 civarında en az olduğu ve Arvidson ve arkadaşlarının⁶² sonuçları gibi bu saatlerde verilecek tedaviden hastaların en fazla yararı göreceklarını iddia etmişlerdir. Çalışmamızda sık aralıklarla seri ölçümler yapılmamıştır. Ancak, saat 03:00 de ölçülen kortizol saat 08:00 de ölçülenden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu da RA olgularında sıklıkla uyguladığımız sabah saatlerinde kortizol tedavisini gece saatlerine almamız gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-6 seviyesi ölçülmemiştir. IL-10 düzeyi ise sağlıklı olgulara göre RA'lılarda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olgu sayısının azlığı ve/ya da olgularımızın tedavi altında olması bu durumu açıklayabilir. Tedavi naiv hastalarda bu çalışmanın yapılması daha doğru sonuçlar verecektir.

Saat 03:00 te ölçülen IFN- γ ve kortizol düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r: 0.585$; $p:0.009$; $r:0.559$, $p:0.013$). Sağlıklı insanda MLT yaklaşık gece 03:00 te, kortizol ise 09:00 da pik düzeye ulaşır⁴¹⁻⁴³. İnsanda proinflatuar sitokin salgısı da, kortizolun en az salgılandığı gece ve sabah saatlerinde, pik yapacak şekilde sirkadyen ritim gösterir⁴¹⁻⁴³. Öte yandan, RA olgularında ACTH etkilenmeden uygunsuz şekilde düşük kortizol salgısı tipik bir özelliktir¹⁴. Ayrıca hastalarımız kortizon tedavisi altında olduklarından, akşam alınan kortizon nedeni ile beklenenden daha yüksek saptanmış olabilir. Bu nedenlerle kortizol ile IFN- γ arasında negatif beklenen korelasyon pozitif saptanmış olabilir.

RA olgularında kortizol ile CRP düzeyleri arasındaki korelasyon, inflamasyona yanıt olarak kortizol düzeylerinin artması ya da yüksek CRP düzeyi olan hastaların daha yüksek dozda kortikosteroid tedavisi alıyor olmaları ile açıklanabilir.

RA, SNSPA ve sağlıklı kontrollerde tüm saatlerde ölçülen IFN- γ /IL-10 oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). RA olgularında her üç saatte ölçülen IFN- γ /IL-10 oranları ile DAS28 arasında korelasyon yoktu. Hastalarımızın tedavi altında olması bunu açıklayabilir. Fizyolojik

olarak MLT, IFN- γ /IL-10 oranı, diğer bir deyişle Th1/Th2 oranı, ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁴¹⁻⁴³. Ancak çalışmamızda bu korelasyon sağlık insanlar ve hastalarda gösterilememiştir. Öte yandan eksojen kortizol IFN- γ /IL-10 oranını %70 oranında düşürür. SNSPA olgularında da IFN- γ /IL-10 oranı ile BASDAI arasında korelasyon yoktu. SNSPA olgularında 08:00 de ölçülen IFN- γ /IL-10 oranı ile saat 03:00 te ölçülen kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0.548, p:0.023).

AS olgularında HPA aksın durumu hakkında literatürde az sayıda yayın vardır. Imrich ve ark.⁴⁹ AS olgularında HPA aksda bozulma olmadığını iddia etmişlerdir. Kebapçılar ve ark.⁴⁵ ise bazal ve stimüle edilmiş kortizol seviyelerini ölçtükleri çalışmalarında HPA da bozulma olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışmamızda SNSPA olgularında değişik saatlerde ölçülen serum MLT, IFN- γ , IL-10, ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında kortizol dışındaki parametreler bakımından saatler arasında anlamlı fark saptanmamıştır(hepsi için $p>0.05$). Bu olgularda kortizol düzeyleri sabah 08:00 de diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti($p:0.001$). Ayrıca sadece AS'lerde bakıldığında yine kortizol düzeyleri sabahları diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti($p:0.029$). Bu bulgu SNSPA olgularında HPA aksda etkilenme olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda ACTH ve stimüle kortizolün ölçülmemesi nedeni ile bu parametrelerinde ölçüleceği çalışmalarla bunun desteklenmesi gereklidir.

Literatürde SNSPA olgularında melatonin değerleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda SNSPA saat 03:00 te bakılan MLT değeri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,017$). Yine sadece AS olgularında akşam 20:00 de ölçülen MLT diğer saatlerde ölçülen MLT' e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.049$). Sadece PSA olgularında bakıldığında kortizolün sabah 08:00 de diğer saatlere göre daha yüksek olduğu saptandı ($p:0.028$). Ancak MLT ve diğer parametreler bakımından PSA olgularında saatler arasında fark saptanmamıştır($p>0.05$). AS hastalarının hastalık aktivitesini takip etmekte kullandığımız önemli bir parametre olan BASDAI ile akşam 20:00 de ölçülen MLT düzeyleri arasında arasındaki anlamlı ilişki

saptanmıştır, diğer saatlerdeki MLT değerleri ile benzer ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, SNSPA patogeneğinde MLT rolünün olabileceğini ve hastalarda gece yarısı belirginleşen bel ağrısında düşük melatonin değerlerinin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Normal insanlarda MLT gece 03:00 te pik yaparken kortizol 05:00 ten sonra pik yapar. Bunlara paralel olarak Th1 ve Th2 kökenli sitokinlerde benzer saatlerde pik yaparlar. MLT düzeyinin gece yarısı pik yapma özelliğinin SNSPA olgularında görülmemesi ve bu olguların özellikle bel ağrılarının bu saatlerde artması, bu ağrının MLT düşmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. T hücrelerini hedef alan çalışmalarda HLA B27 pozitif SNSPA olgularında Th1 yanıtında azalma saptanmıştır. T hücreleri Klamidya antijenleri ile muamele edildiğinde INF- γ ve TNF- α salgısında yeterli artış saptanmamıştır³⁰. Bulgumuz bu sonuçları da desteklemektedir. Düşük melatonin aynı zamanda yetersiz Th1 aktivasyonuna ve Th1/Th2 dengesizliğine yol açarak inflamasyonu başlatabilir ya da Th1 aktivitesindeki yetersizlik düşük MLT seviyelerine yol açabilir. Öte yandan çalışmamızda IFN- γ düzeyleri RA ve sağlıklı kontrollere göre SNSPA olgularında daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha büyük bir hasta grubunda yapılacak çalışmalar daha farklı sonuçlar verebilir.

AS olgularında IL-10 düzeyleri ile sabah tutukluğu arasında korelasyon bildirilmiştir⁶³. Ancak çalışmamızda BASDAI ile IL-10 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda SNSPA olgularında saat 08:00 de ölçülen kortizol ile IL-10 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (r: 0.558; p:0.025). Bu da kortizol ile Th2 kökenli sitokin seviyelerinin paralel artışı ile açıklanabilir⁴¹⁻⁴³.

İnflamasyonda birçok faktör, biyolojik ajan tedavisi için hedef oluşturmaktadır (IL-4, IL-10)⁶⁴. RA'de adrenal hipofonksiyon olduğu düşünülmekte ve düşük doz steroid replasmanı tedavisi kullanımını destekler. Birçok çalışma ve gözlem RA ve benzer otoimmün hastalıklarda MLT antagonistleri ya da reseptör blokörlerinin tedavide kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Ancak çalışmamızda RA olgularında MLT düzeyleri sağlıklı kişilerden daha yüksek saptanmamıştır. İlginç olarak SNSPA olgularında gece 03:00 de ölçülen MLT düzeyleri sağlık kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Bu bilginin daha geniş hasta grubu ile yapılacak başka

alışmalarla desteklenmesi kaydı ile MLT'e yönelik tedaviler SNSPA olgularında yararlı olabilir.

İnflamatuvar artritlerde sirkadyen ritme uygun olarak, daha fazla hasta sayısı ile yeni tanı konulan ve henüz tedavi almayan hastalarla sağlıklı kontrollerle karşılaştırılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

İnflamatuvar artritli olgularda serum MLT, IFN- γ , IL-10 ve kortizol düzeylerinin bakıldığı çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Çalışmamızda akşam 20:00, gece yarısı 03:00 ve sabah 08:00 de ölçüm yapılmış olup RA'lı hastalarda MLT düzeyleri daha yüksek saptanmamıştır. RA olgularında saat 20:00 de ve 03:00 te bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,001$).
2. RA olgularında saat 20:00; 03:00 ve 08:00 de bakılan MLT, IL-10, INF- γ ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında: MLT, IFN- γ ve IL-10 düzeyleri bakımından saatler arasında fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).
3. RA olgularında sabah 08: 00 de ölçülen kortizol değerlerinin SNSPA ve SK'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırası ile $p: 0.047, 0.006$). Ayrıca RA olgularında gece 03:00 teki kortizol seviyesi sabah 08:00 de ölçülen kortizolden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular RA' da HPA aksın etkilendiğini ve kortizol eksikliğini desteklemektedir.
4. SNSPA olgularında da kortizol düzeyleri sabah 08:00 de diğer saatlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.001$). Bu da SNSPA olgularında HPA aksın muhtemelen etkilenmediğini düşündürmektedir.
5. SNSPA olgularında saat 08:00 de ölçülen kortizol ile IL-10 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0.558$; $p:0.025$). Bu sonuç kortizol ve Th2 kökenli sitokinlerin sirkadyen ritimlerine uygun bir sonuçtur.
6. SNSPA hastalarda saat 03:00 te bakılan MLT değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,017$). Bu orijinal bulgu olup literatürde bu konuda çalışmaya rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fox DA The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: New perspectives. *Arthritis Rheum* 1997;40:598–609.
2. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):571–91.
3. Inman RD, El-Gabalawy HS. The immunology of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: a tale of similarities and dissimilarities. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S26–32.
4. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor in two patients with early disease and transforming growth factor in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:713–20.
5. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Nov;57 Suppl 5:19–39.
6. Sulli A, Maestroni GJ, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, Briata M, Serio B, Cutolo M. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun; 966:276–83.
7. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serio B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev.* 2005 Nov;4(8):497–502.
8. Cutolo M, Maestroni GJ. The melatonin-cytokine connection in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1109–11.
9. Soranus of Ephesus: On Acute Diseases and on Chronic Diseases. Translated in to Latin by Caclius Aurelianus (5th cen-ury). English translation by IE Drabkin. Chicago, University of Chicago Press. IOSO.
10. Appelboom T, Halberg P., Hochberg MC, Silman AJ, Smollen JS, Winblat ME, Weisman MH(eds). Rheumatoid Arthritis and other synovial disorders: History In: Rheumatology. Thirth edition. Spain.Mosby.2003.p753-73.

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
12. Wolfe AM: The epidemiology of rheumatoid arthritis: a review, I. Surveys. *Bull Rheum Dis* 1968;19:518-523.
13. Wood JW, Kato H, Johnson KG, Uda Y, Russell WJ, Duff IF: Rheumatoid arthritis in Hiroshima and Nagasaki, Japan, *Arthritis Rheum* 1967;10:21.
14. Cutolo M, Maestroni G.J.M, Otsa K. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison *Ann Rheum Dis* 2005;64:212-216.
15. Hazes, J. M. W. , Dijkmans, B. A. C., Vandenbroucke, J. P., deVries, R.R.P., and Cats, A.: Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis : Cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann. Rheum. Dis.* 1990;49:980.
16. Stastny P: Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978 298:869–871.
17. Gregersen PK Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205–1213.
18. Nepom GT, Nepom BS: Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:785–792.
19. Doran MF, Pond GR, Crovreon CS, O'Fallon WM, Gabriel SE et al: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46: 625-631.
20. Silman AJ: The changing face of rheumatoid arthritis: why the decline in incidence. *Arthritis Rheum* 2002;46:579-581.
21. Erue I, Dunn G, Jacobsson L. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima indians. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1729-1734.
22. Kurosaka M, Ziff M. Immunoelectron microscopic study of the distribution of T cell subsets in rheumatoid synovium. *J Exp Med* 1983;158:1191–1210.

23. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ(ed). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197–1208.
24. Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Disease. Atlanta: Arthritis Foundation 1997;9: p159.
25. Martinus AM van Boekel, Erik R Vossenaar, Frank HJ van den Hoogen and Walther J van Venrooij. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 2002; 4:87–93.
26. Gran JT, Husby B. Ankylosing spondylitis: prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St. Louis: Mosby 1994; 24:1–6.
27. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997; 969–982.
28. Young JL, Smith L, Matyszak MK & Gaston JSH. HLA-B27 expression does not modulate intracellular Chlamydia trachomatis infection of cell lines. Infection and Immunity 2001; 69: 6670–6675.
29. Kuipers JG, Bialowons A, Dollman P et al. The modulation of chlamydial replication by HLA-B27 depends on the cytoplasmic domain of HLA-B27. Clinical and Experimental Rheumatology 2001; 19: 47–52.
30. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T-cell production of TNF- α and IFN- γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. Ann Rheum Dis 2001; 60: 36–42.
31. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T-cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. Ann Rheum Dis 2003; 62: 561–564.
32. Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Disease. Atlanta: Arthritis Foundation 1997;p189–195.
33. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St. Louis: Mosby 1994; 25:1–10.

34. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press 1998; 1058–1070.
35. Garret S, Jenkinson T, Kennedy L, 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.
36. Calin A, Garret S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in Ankylosing Spondylitis: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281–5.
37. Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Roberts WN, Liang MH et al. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1990;17: 946–50
38. Cutolo M, Serio B, Cravotto C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:115– 29.
39. Petrosky N, Harrison L. Chronobiology of human cytokine production. *Int Rev Immunol* 1998;16:635–49.
40. Cutolo M, Otsa K, Aakre O, Sulli A. Nocturnal Hormones and Clinical Rhythms in Rheumatoid Arthritis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1051: 372–381.
41. Maestroni GJM. T helper–2 lymphocytes as a peripheral target of MLT. *J Pinela research* 1995;18:84–9.
42. Miyatake A, Morimoto Y, Oishi T, Hanasaki N, Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Hishikawa Y and Yamamura Y. Circadian rhythm of serum testosterone and its relation to sleep: comparison with the variation in serum luteinizing hormone, prolactin, and cortisol in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51:1365–1371.
43. Peytrowsky N, Harrison LC. The chronobiology of human cytokine production. *Int Rev Immunol* 1998;16:635– 49.
44. Garcia-Maurino S, Gonzales-Haba MG, Calvo JR, Raffi-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, et al. MLT enhances IL–2, IL–6, and IFN gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear

- receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and imonocytes. *J Immunol* 1997;159:574–81.
45. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:230–3.
 46. Cutolo M, Maestroni G J M, Otsa K Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005;64:212–216.
 47. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:123– 40.
 48. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:513–37.
 49. Imrich R, Rovensky J, Zlnay M, Radikova Z, Macho L, Vigas M, Koska J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun;63(6):671–4.
 50. Kirnap M, Atmaca H, Tanriverdi F, Ozsoy O, Unluhizarci K, Kelestimur F. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *Hormones (Athens)*. 2008 Jul-Sep;7(3):255–8.
 51. Kebapcilar L, Bilgir O, Alacacioglu A, Yildiz Y, Taylan A, Gunaydin R, Yuksel A, Karaca B, Sari I. Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *J Endocrinol Invest*. 2009 Jul 20.
 52. Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 1994 May 1;179(5):1517–27.
 53. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(10):1218–27.
 54. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. ACR preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The

- Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
Arthritis Rheum. 1993; 36(6):729–40.
55. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–91.
 56. Labrecque, G, J. P. Bureau & A.E. Reinberg. 1995. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmac. Ther.* 66: 285–300.
 57. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Serio B. Circadian Rhythms Glucocorticoids and Arthritis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1069: 289–299.
 58. Björn Guðbjörnsson, Britt Skogseid, Kjell Öberg, Leif Wide, Roger Hällgren. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 596–602.
 59. West, H.F. Corticosteroid metabolism and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1993; 16: 173–181.
 60. Chilkantz IC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi GS. Defective Hypothalamic response to immune and antiinflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 1281–8.
 61. Perry M G, Kirwan J R, Jessop D S. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, in people with rheumatoid arthritis tumour necrosis factor a and other cytokines *Ann Rheum Dis* 2009 68: 63–68.
 62. Ardvison NG, Gudbjornsonn B, Larson A, Hallgren R. The timing of Glucocorticoid administration in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27–31.
 63. Claudepierre P, Rymer JC & Chevalier X. IL–10 plasma levels correlate with disease activity in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1659–1661.
 64. Kınıklı G, Türkçapar N. Romatoid Artritin Biyolojik Ajanlarla Tedavisi. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji*, 2001;1(1):40–47.