

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

SPONDİLOARTRİTLERDE NİTRİK OKSİT VE PEROKSİNİTRİT
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTE PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslı TURAN

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. M.Tuncay DURUÖZ

Manisa, 2004

Önsöz

uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak iyi niyet ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım

Yrd. Doç. Dr. Tuncay Duruöz'e,

Eğitimim süresince beni üstün tecrübeleri ile yönlendiren değerli hocalarım

Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu ve Prof. Dr. Çiğdem Tüzün'e,

Birlikte çalıştığımız zaman süresince eğitimime katkıda bulunan ve yardımlarını esirgemeyen değerli öğretim üyeleri

Doç. Dr. Zeliha Ünlü ve Yrd. Doç. Dr. Canan Tıkız'a,

Tezimin deneysel çalışmaları sırasında desteklerini esirgemeyen başta

Yrd. Doç. Dr. Fatma Taneli olmak üzere Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı değerli çalışanlarına,

uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kardeşlik anlayışı içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hasta alımları sırasında büyük emeği geçen, sevgi saygı ve uyum içinde birlikte çalıştığımız değerli FTR hemşirelerine,

Sevgi ve yardımları ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Kayıhan Turan'a,

En içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Aslı Turan

ÖNSÖZ**İÇİNDEKİLER**

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Sınıflandırması	3
2. Ankilozan Spondilit	9
3. Psöriatik Artrit	17
4. Enteropatik Artropatiler	21
5. Reaktif Artrit	24
6. Sınıflandırılmayan Spondiloartritler	28
7. Nitrik Oksit	29
8. Nitrik Oksit ve Artrit	36
9. Peroksinitrit ve Artrit	38
III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
IV. BULGULAR	47
V. TARTIŞMA	60
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	75
VII. ÖZET	77
VIII. SUMMARY	78
IX. KAYNAKLAR	79

I. GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA), sinovit ve entesit ile karakterize, spinal ve periferik oligoartiküler tutulumun görüldüğü, klinik, epidemiyolojik ve genetik birtakım ortak özellikler taşıyan, kronik, enflamatuar hastalıklar grubudur. (1,2).

Spondiloartritlerin en tipik formu; aksiyel eklemlerin özellikle sakroiliak eklemlerin primer olarak etkilendiği kronik, sistemik, enflamatuar bir hastalık olan ankilozan spondilittir (AS) (3,4). SpA grubuna dahil diğer hastalıklar ise; reaktif artrit (ReA)-Reiter sendromu (RS), psöriazis ile birlikte olan artrit (psöriatik artrit-PsA), Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarına eşlik eden artrit (enteropatik artrit), juvenil kronik artrit bir formu olan juvenil spondiloartritdir. Ayrıca AS, Rea-RS, PsA ve enteropatik artritlerin tanı kriterlerini karşılamayan ancak klinik ve radyolojik olarak SpA bulgularını içeren olgular sınıflandırılmayan SpA'ler (uSpA) adı altında gruplandırılır (1,2,3,4,5).

Enflamatuar eklem hastalıklarında hücresel düzeyde gelişen fizyopatolojik değişiklikleri aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda, nitrik oksit mekanizmasının önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır (6). Nitrik oksit, organizmadaki rolü nedeni ile 1992 yılında yılın molekülü olarak tanımlanmıştır (7).

Hayvan artrit modellerinde; artrit gelişiminde nitrik oksitin önemli bir molekül olduğu, nitrik oksit sentetaz inhibitörlerinin uygulanması ile artrit sürecinde hızlı bir düzelme olduğu bildirilmiştir (9).

İnsanlarda yapılan araştırmalarda ise; enflamatuar eklem hastalıklarında idrar, serum ve sinovial sıvıda nitrik oksit metabolitlerinin artmış olduğu saptanmış ve enflamasyonlu eklemlerde sentezlenen nitrik oksitin, artrit progresyonuna katkısı olduğu bildirilmiştir (9).

Peroksinitrit, nitrik oksit ve süperoksit anyonu birleşimi ile oluşmuş zararlı bir oksidandır. Kronik inflamasyonda nitrik oksit (NO) ile ilişkili oksidatif hasarın varlığına ilişkin kanıtlar vardır. Peroksinitrit ve peroksinitriti gösteren marker molekül olan nitrotirozinin romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında arttığı tesbit edilmiştir (9)

Enflamatuar eklem hastalıklarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavinin yönlendirilmesi ve prognozun tahmini açısından büyük önem taşımaktadır.

Spondiloartrit grubu hastalıklarda nitrik oksit düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştıran çalışma oldukça kısıtlı sayıdadır. Spondiloartrit ve peroksinitrit ilişkisini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, SpA'lerde serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisinin ve bunların hastalık aktivitesinin birer belirleyicisi olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmasıydı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 SPONDİLOARTRİTLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Spondiloartritler (SpA); sinovit ve entesit ile karakterize, öncelikle sakroiliak eklemler ve omurgayı tutan, eklem belirtilerinin yanı sıra, eklem dışı organ tutulumuna da yol açan, ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik belirtilere sahip bir hastalık grubudur (1,2,10).

SpA grubuna dahil hastalıklar; ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA)-Reiter sendromu (RS), psöriazis ile birlikte olan artrit (psöriatik artrit- PsA), Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarına eşlik eden artrit (enteropatik artrit) ve juvenil kronik artrit bir formu olan juvenil spondiloartritdir. Ayrıca AS, Rea-RS, PsA ve enteropatik artritlerin tanı kriterlerini karşılamayan ancak klinik ve radyolojik olarak SpA bulgularını içeren olgular sınıflandırılmayan SpA'ler (uSpA) adı altında gruplandırılır (1,2,3,4,5).

SpA'lerin ortak klinik özellikleri şunlardır (3,10):

- Romatoid faktörün negatif olması,
- Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskeletin tutuluşu,
- Öncelikle alt ekstremit eklemlerini tutan asimetrik oligoartrit,
- Ligaman ve tendonların kemiğe yapışma yerleri olan entesis bölgelerinin inflamasyonu (entesit veya entesopati),
- Genellikle genç yaşta başlangıç,
- Aile bireylerinde SpA grubu hastalık veya özellik bulunması,
- Tekrarlayan anterior üveit atakları,
- Deri, mukoza, göz, ürogenital sistem ve bağırsak gibi eklem dışı sistem tutuluşları,
- Aortit bulunması,
- HLA-B27 pozitifliği.

Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu'nun (ESSG) bu ortak özellikleri birleştiren sınıflama kriterleri, 1991'de yayınlanmıştır (Tablo 1). Bir diğer SpA sınıflama kriterleri, 1989 yılında Amor ve ark. tarafından yayınlanmış olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Amor kriterlerine klinik ve radyolojik bulgularla, genetik yatkınlık ve tedaviye yanıt sorularına belirli puanlar verilerek değerlendirme yapılır (Tablo 2) (12,13,14).

Tablo 1. ESSG Sınıflandırma Kriterleri:

İnflamatuar spinal ağrı veya sinovit Ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla kriter 1. Yer değiştiren gluteal ağrı 2. Sakroiliit 3. Entesopati 4. Aile öyküsü 5. Psöriazis 6. İnflamatuar barsak hastalığı 7. Üretrit/ servisit veya akut daire (artritten önceki bir ay içinde)
--

İnflamatuar spinal ağrı: Bel, sırt veya servikal bölgede mevcut veya geçirilmiş spinal ağrı ile birlikte aşağıdaki beş bulgudan en az dört tanesi:

- Ağrının en az üç ay sürmesi,
- 45 yaşından önce başlangıç,
- Sinsi başlangıç,
- Egzersizle düzelme,
- Sabah tutukluğu ile birliktelik (3,5,15).

Sinovit: Mevcut veya önceden geçirilmiş, özellikle alt ekstremitelerde olan asimetrik artrit (3).

Yer değiştiren gluteal ağrı: Mevcut veya geçirilmiş, sağ ve sol gluteal bölgeler arasında yer değiştiren ağrı (3).

Sakroiliit: Bilateral ise en az 2. derece, unilateral ise en az 3. derece sakroiliit. (0: Normal, 1: Muhtemel, 2: Minimal, 3: Orta dereceli, 4: Ankiloze) (3,16).

Entesit: Mevcut veya geçirilmiş aşıl tendonunun veya plantar fasyanın kemiğe yapışma yerinde spontan ağrı veya hassasiyet (3).

Aile öyküsü: Birinci veya ikinci derece akrabalarda AS, psöriazis, akut üveit, ReA veya İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) bulunması (3,16).

İBH: Mevcut veya geçirilmiş, radyografi veya endoskopi ile doğrulanmış Crohn hastalığı (CH) veya ülseratif kolit (ÜK) bulunması (3).

Üretrit, servisit veya akut diare: Artrit gelişiminden 1 ay önce olan gonokoka bağlı olmayan üretrit, servisit veya artrit gelişiminden 1 ay önce olan diare (3,16).

ESSG kriterleri %87 sensitiviteye, %87 spesifiteye sahiptir (5). Türk popölasyonunda ise %86,6 sensitiviteye, %91,1 spesifiteye sahiptir (17).

Tablo 2. SpA Amor Kriterleri:

A. Klinik belirtiler ve Öykü	PUAN
Gece bel ağrısı veya belde sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal bölge ağrısı	2
Sosis parmak	2
Topuk ağrısı veya entesit	2
İrit	2
Artritten önceki 1 ay içinde Non gonokoksik Üretrit/servisit	1
Artritten önceki 1 ay içinde diare	1
Psöriazis ve/veya balanit ve/veya İBH	2
B. Radyolojik Bulgular	
Sakroiliit (Bilateral ≥ 2 veya Unilateral ≥ 3)	3
C. Genetik Yatkınlık	
HLA-B27 varlığı veya SpA aile hikayesi	2
D. Tedaviye Yanıt	
NSAİİ ile belirgin düzelme	2

Amor kriterlerin değerlendirilmesinde her bir kritere verilen puanların toplamının 6 veya üzerinde olması, SpA sınıflandırmasına alınmayı sağlar (1,10,11,13,19). Amor kriterleri Fransız toplumunda %85 sensitiviteye ve %90 spesifiteye (1,13), Türk toplumunda ise %88,5 sensitiviteye ve %91,9 spesifiteye sahiptir (17).

EPİDEMİYOLOJİ

SpA prevalansının araştırıldığı çalışmalarda genellikle popülasyondaki HLA B27 oranı araştırılmıştır (20). Son zamanlarda çeşitli Avrupa ülkelerinde ESSG ve Amor kriterlerine göre epidemiyolojik çalışmalar EULAR (Avrupa Romatizmayla Savaş Derneği) epidemiyolojik çalışma grubu tarafından yürütölmektedir. Hastalığın genellikle genç ve orta yaş grubunda göröldüğü bilinmektedir (21). Epidemiyolojik bilgiler her alt grupta detaylı olarak belirtilmiştir.

Spondiloartritler ve HLA B27

HLA-B27 sağlıklı beyaz popölasyonda %10 sıklıkta görölür (20). Periferik, aksiyel eklem tutulumu ve eklem dışı tutulum ile HLA-B27 doku antijeni arasında kuvvetli bir ilişki vardır (22,23). HLA-B27 pozitifliği en sık AS'de olmak üzere, reaktif artrit (ReA), juvenil SpA'de, psoriatik artropatide ve enteropatik artropatide farklı oranlarda görölmektedir (Tablo 3) (3,19,22,24). SpA'lerde HLA-B27 sıklığı etnik gruplar arasında çeşitlilik göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm seronegatif SpA grubunda HLA-B27 pozitifliği oranı %49.1 olarak bulunmuştur (22).

Tablo 3. SpA'li beyazlarda HLA-B27 sıklığı

Hastalık	HLA-B27 (%)
AS	90
ReA	40-80
PsA	40-50
Enteropatik artrit	35-75
Undiferansiye SpA	70
Jüvenil SpA	70

ETYOPATOGENEZ

SpA'lerin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık, enfeksiyonlar ve çevresel etkenlerdir.

Genetik yatkınlık:

HLA-B27, bir HLA sınıf I antijenidir. Yapısında 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan doku uygunluk antijen kompleksi (MHC) tarafından kodlanan bir alfa zinciri ile ona nonkovalent bağ ile bağlanmış beta 2 mikroglobulin vardır. Tüm nükleuslu hücrelerin membranlarında bulunan bu sınıf I moleküllerinin fonksiyonu, sitoplazmik proteinlerden proteolizle oluşmuş peptidleri bağlamak ve bu peptidleri CD8+ T hücrelerine sunmaktır (1,2,10). HLA-B27'nin spondiartropatilerin etyopatogenezindeki rolü ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. İleri sürülen teoriler (1,2,10,25,26):

1. **Moleküler benzerlik teorisi:** Başlangıçta, B27 ile moleküler benzerliğe sahip enfeksiyon ajanına yönelen immün yanıt; daha sonra B27'nin kendisine karşı kronik inflamasyon şeklinde devam eder.

2. **Artritojenik peptid teorisi:** B27 tarafından sunulan bir peptide karşı hücresel reaksiyon olur. B27 özel artritojenik peptidieklemdeki CD8+ T hücrelere sunar ve ardından eklem hasarı gelişir.
3. **Değişmiş self (konakçı) antijen teorisi:** Enfeksiyon sonrası, B27'nin antijen bağlayan platformundaki aminoasit değişikliği sonucu, B27 molekülünün antijenik yapısı, peptidleri tanıması ve sunması değişir; böylece B27 molekülüne karşı tolerans kaybolur.
4. **Bağlı gen teorisi:** B27, yanındaki asıl sorumlu başka bir genin işareti gibi davranır. Bu komşu genler B27'nin penetransını etkilerler.
5. **Bozuk immünite teorisi:** B27, artritojenik enfeksiyonlara karşı yeterli immün yanıt veremez. Antijenik peptidler hücre içinde uzun süre kalır, elimine olamaz ve immün yanıt uyarılır.
6. **Karışık peptid teorisi:** B27 molekülünden ayrılan peptidler, HLA DR molekülü tarafından CD4+ T hücrelere sunulur ve bu peptidlere karşı immün yanıt oluşur.
7. **Boş HLA B27 molekülü:** Hücre yüzeyinde sunulan boş HLA-B27 molekülü (beta2 mikroglobulin ve peptid negatif) sınıf II molekülü gibi daha uzun ve eksojen bir peptidi bağlar ve otoreaktif T hücrelerini uyarır.

Enfeksiyonlar:

SpA patogeneğinde bakteriyel enfeksiyonların rolünün olabileceğine dair önemli bulgular elde edilmiştir. Özellikle reaktif artritlerin bazı enterik veya ürogenital enfeksiyonlar sonrasında ortaya çıkması bu görüşleri desteklemektedir. ReA'e yol açtığı düşünülen patojenler gastrointestinal enfeksiyon yapan, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* ve genital enfeksiyon yapan, *Chlamidia trachomatis* (1,2,10). Bu patojenlerin 3 önemli ortak özelliği vardır (10):

1. Öncelikle, tümü mukozal yüzeylerde enfeksiyona neden olurlar. Serumda saptanan, kuvvetli IgA antikor yanıtına neden olurlar.
2. Zorunlu veya fakültatif hücre içi yaşayan mikroorganizmalardır.

3. Tümünün dış membran yapısında, hücre içinde sindirilmelerini engelleyen lipopolisakkaridler vardır; böylece hücre içinde uzun süre kalabilir ve sinoviyaya kadar vücudun her yerine dolaşım ile yayılabilirler.

AS' de mikroorganizmaların etkisi çok açık değildir. Anti-Klebsiella antikorları AS hastalarında gösterilmiştir ve bu patojenin özellikle periferik artrit ile seyreden ankilozan spondilit patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (1,2,27).

Enfeksiyonların SpA patogeneindeki rolü tam olarak anlaşılamasa da öne sürülen bazı teoriler enfeksiyonların SpA oluşumunda rol oynayabileceği görüşlerini desteklemektedir. Bu teoriler:

1. İnflamatuar yanıtın uzun sürdüğü kronik reaktif artritli hastalarda HLA-B27 oranının daha yüksek bulunması sebebiyle HLA B27 varlığının bakteriel eliminasyonu yavaşlattığı düşünülmektedir (1,2).

2. Moleküler benzerlik teorisine göre HLA-B27 molekülü veya molekülün bir dizisi ile mikroorganizmanın proteinleri arasında benzer aminoasit dizilimi söz konusudur. Örneğin Klebsiella pnömoniae'nin nitrojenaz enziminin 6 aminoasitlik dizisi HLA-B2705 molekülünün bir bölümü ile aynıdır (1,19,22). Benzer şekilde artritogenik Şigella flexneri'ye ait bir plazmidin 8 aminoasitlik dizisi HLA-B2704 ve 06'nın 71-78. aminoasitleri ile aynıdır ve bu dizinin 1-5 ve 8. aminoasitlerinden oluşan dizini tüm HLA-B27 subtiplerinde yer alır (2).

2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT

Sebebi tam olarak bilinmeyen primer olarak sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (28,29,30). AS, klinik görünüşleri ve patogenezi benzer spondiloartritler ailesinin en belirgin üyesidir (3,16,31).

EPİDEMİYOLOJİ

AS prevalansı cinsiyete, ırka ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir ve bu farklılığın HLA-B27 antijeninin popülasyonlarda farklı oranda bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,5). Daha çok beyaz ırkta yapılan çalışmalara göre öngörülen AS prevalansı %0,2-2 arasındadır (2). Türkiye’de yapılan bir araştırmada ise prevalans %0,14 olarak bulunmuştur (32). Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülür ve daha şiddetli seyreder (3,5). Ortalama hastalık başlangıç yaşı 28,3’tür (5).

AS’li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %90’ın üzerindedir. HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS gelişme riski ise %1-2’dir. HLA-B27 pozitif AS’li hastaların birinci derece akrabalarında hastalık %10-30 oranında görülmektedir (2). Aile üyelerindeki bu risk artışının genetik ya da çevresel faktörlere nasıl bağlı olabileceği bilinmemektedir.

ETYOPATOGENEZ

AS’in kesin etiyolojisi halen bilinmemektedir. Ancak, hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi nedeniyle, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiği düşünülmektedir. Reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Sadece, barsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan Klebsiella Pnömoniae suçlanmış, ancak bu konuda kesin sonuca ulaşılammıştır. AS’li hastaların büyük bölümünde barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfosalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündüren diğer bir bulgu AS’li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeyde tümör nekrozis faktör-alfa ve transforming growth factor-beta (TGF- β) bulunmasıdır (2).

AS’de etkilenen yapılar eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar; özellikle intervertebral diskler, manibriosternal eklemler ve simfizis pubis olmak üzere

kartijnoz yapılar; omurlar, iliak kanatlar, torakanterler, patella, kalkaneus öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entesis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır (2,33,34).

Entesis sahalarındaki inflamasyon sonradan yerini yeni kemik yapının olduğu iyileşme sürecine bırakır (34). İntervertebral disklerin anulus fibrozisinin vertebra köşelerine yapıştığı yerde, reaktif kemik sklerozu ve buradaki erozyon sonucu, vertebranın ön konkavitesi kaybolarak kare vertebra görünümü ortaya çıkar. Ardından sindesmofit denilen kemiksi köprüler oluşur. Sindesmofitler birleşerek ve apofizyal eklemlerin sklerozu sonucu bambu kamışı görünümü meydana gelir (2,5,34).

Diaartroidal eklemlerdeki sinoviyal membran değişiklikleri romatoid artrit benzeridir. Sinoviyal dokuda proliferasyon ve yüzey hücrelerinde hiperplazi vardır (34).

Romatoid artritteki gibi enflamasyonlu sinoviyal doku eklem kıkırdağı yüzeyi üzerinde bir pannus katmanı oluşturur. Hastalık ilerledikçe eklem kıkırdağı pannus tarafından tahrip edilir ve eklem yüzleri fibröz doku ve kemik karışımı doku ile ankiloze olur (5,34). Apofizer eklemlerde de sinoviyal inflamasyon ve erozyon görülebileceği gibi eroziv sinovit olmaksızın sadece kapsüloligamentöz inflamasyon ve kemikleşme olabilir (2,34).

Sakroileit erken bulgulardan biridir ve ilk patolojik değişiklikler iliak kanattadır. Eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de encondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. Yaşla ilişkili olarak sakroiliak eklemden dejenerasyon ve ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, sakroiliak eklemde ligamentöz (üst) bölümünde görülürken sinoviyal bölümün ankilozu sadece AS'de görülür (2,34).

KLİNİK ÖZELLİKLER

AS hastalarının yaklaşık %75 inde ilk yakınma bel ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah ve istirahat sonrasında daha fazla olması ve

yakınmaların hareketle azalmasıdır (2). Kalça tutulumu %10-20 hastada görülür (31) genellikle bilateral ve şiddetli aksiyel tutulumla ilişkilidir (35,36).

Tüm AS olgularının üçte birinde periferik artrit oluşmakta ve spinal hastalıktan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (32). Alt ekstremit eklemleri daha sık olmakla birlikte tüm eklemler tutulabilir. Bir çalışmada %10 vakada temporomandibuler eklem tutulumu bildirilmiştir. Entesopati sıklıkla gözlenir. Erken AS hastalarının %20 sinde topuk ağrısı, plantar fasiit ve aşil tendiniti görülmektedir (32,37).

Toraksik omurga tutulumu, kostosternal alanlardaki entesit, sternoklavikuler ve manubriosternal inflamasyon göğüs ağrısına yol açabilir (34). Göğüs ekspansiyonu kısıtlanır ve bu kısıtlılık nedeniyle restriktif tipte solunum bozukluğuna ait bulgular ortaya çıkar (38).

AS'in başlangıcından itibaren 10 yıl içinde bel hareketleri tamamen kısıtlanır (28). Hasta, lomber omurganın düzleşmesi ve torakal kifoz gelişimi nedeniyle normal postürünü kaybeder. Göğüs ön kısmı düzleşir, karın belirginleşir ve solunum giderek diafragmatik hale gelir. Servikal omurga tutulumu ile boyun hareketleri kısıtlanır ve giderek artan bir fleksiyon kontraktürü gelişir (28). Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur (2).

AS'de iskelet dışı bulgular bir çok organı etkileyebilir. Akut anterior üveit en sık (%25-30) görülen iskelet dışı bulgudur (32,39,40,). Aortit, aort yetmezliği (%4), miyokard disfonksiyonu ve perikardit gözlenebilir. Kalp blokları gelişebilir (5,34,41). AS'de akciğer parankim tutulumu %0-30 oranında görülür, üst lobların fibrobüllöz hastalığı, miçetom formasyonu, plevra effüzyonu, ampiyem, pnomotoraks, kor pulmonale, trakeabronşiomegali tanımlanmıştır (38). AS'li hastaların %60'ında asemptomatik İBH görülmektedir (5). Uzun süreli AS hastalarında, kauda ekina sendromu bildirilmiştir (34,42). Ayrıca servikal vertebra kırıkları kuadriplejiye neden olabilmektedir (5). Böbrekte amiloidoz (31,43) ve IgA nefropatisi vakaları bildirilmiştir (43). Prostatit prevalansı artmıştır (5).

LABORATUVAR BULGULARI

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP), periferik artriti olan olgular dışında kullanışlı bir hastalık aktivite ölçütü olarak düşünülmemektedir (44). Aktif AS'de yükselmiş IgA düzeyleri gözlenmektedir, özellikle Klebsiella'ya karşı IgA artışı mevcuttur (46); artan IgA düzeyleri nedeniyle proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi gözlenebilir (2). Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Normokrom normositer anemi görülebilir (2).

AS tanısında HLA-B27 araştırmasının değeri düşük spesifitesi ve HLA-B27 negatif olguların varlığı nedeniyle limitlidir. Ancak enflamatuvar bel ağrısı olup radyolojik bulgusu olmayanlarda HLA testi faydalı olabilmektedir (34).

RADYOGRAFİ VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

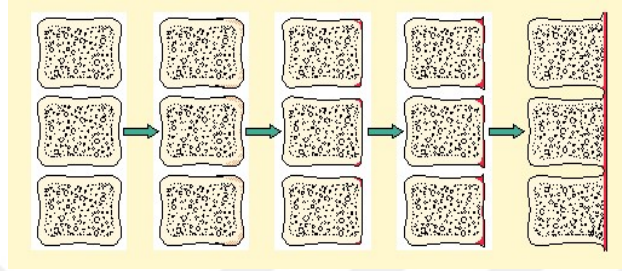
AS'de radyolojik değişiklikler hastalığın kliniğini ve patolojisini oldukça iyi göstermektedir. Konvansiyonel radyografi hastalığın tanısında ve takibinde oldukça önemlidir.

Sakroiliak (Sİ) eklemler en erken ve en tipik radyolojik radyografik bulguları verir. Sİ eklem tutulumu genellikle simetrik ve sinoviyal olan 1/3 alt kısımda görülür (34) (Resim 1). New York kriterlerine göre sakroiliak eklem değişiklikleri 0-4 arasında skorlanmıştır (5).



Resim 1. Bilateral sakroileit

AS'de omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Direk grafide omur küşelerindeki skleroz artışı nedeniyle olan parlak beyaz görünümlere romanus lezyonları denir. Sindesmofit formasyonu ve ileri evrelerde bambu kamışı görünümü konvansiyonel radyografi ile saptanır (2) Sindesmofitlerin oluşma evreleri Şekil 1'de görülmektedir (34).



Şekil 1. Sindesmofitlerin oluşma evreleri

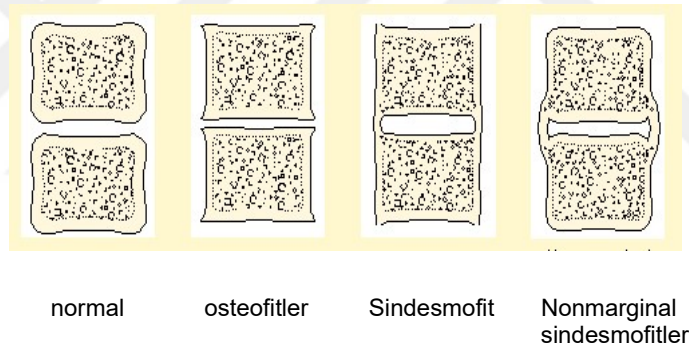
Erken evre sakroiliitte bilgisayarlı tomografi (BT), konvansiyonel radyografilere göre daha duyarlıdır (2). Manyetik rezonans görüntüleme, Sİ eklemin erken inflamatuvar değişikliklerini saptamada BT ve konvansiyonel radyografiye göre daha üstündür (47). Kemik sintigrafisi inflamasyonun aktif olduğu dönemde sakroiliiti saptayabilir (2).

Spontan anterior atlantoaksiyel subluksasyon %2 vakada oluşur. Omuz ve kalça eklem aralığında daralma ve eklem ankilozu oluşabilir (2). Sindesmofitlerin omurgadaki mekanik stresleri azaltmasına bağlı spinal osteoporoz sık görülür (49).

TANI VE AYIRICI TANI

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgularla konur. Adolesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. Ailede benzer hastalığın olması da AS tanısına yaklaştıır (2). AS tanısı için 1984 yılında geliştirilen Modifiye New York kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır (5).

Primer AS'e benzer radyografik bulgular, İBH'na bağlı sekonder AS'de de gözlenebilir. Yine psöriazis ve Reiter sendromuna eşlik eden spondilit de benzer radyografik bulgular verebilir. AS'de sindesmofitler genellikle assenden tarzdadır, psöriatik spondilitte ise rastgele yerleşimlidir. AS'de sindesmofitler vertebra köşelerinden (marginal) başlarken, ReA veya PsA'de sindesmofitler marginal değildir (34). Şekil 2'de dejeneratif disk hastalığı, AS ve psöriatik spondilitte görülen kemik değişiklikleri gösterilmiştir (34). SAPHO sendromunda da (sinovit, akne, püstülozis, hiperostosis, osteitis) sakroileit, sindesmofit, osteofit gözlenebilir. Dejeneratif disk hastalığı ve ankilozan hiperostosis de radyolojik olarak AS ile karışabilir. Ayrıca yaşa bağlı Sİ eklem ankilozu, osteitis kondensans ilei, romatoid artrit, hiperparatiroidi, kondrokalsinozis, okronozis, paget hastalığı, tüberküloz spondiliti ve bruselloz göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır (34)



Şekil 2. Osteoartrit, AS ve Psöriatik Spondilitte'de görülen vertebral değişiklikler

TEDAVİ

1. Farmakolojik tedavi:

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) AS'de ağrı ve tutukluğu azaltırlar (5,50). İndometazin (75-100mg/gün) tercih edilen ilaçtır ancak tolare edilmezse diğer NSAİİ da kullanılabilirler (5,50). Sinovit ve periferik eklem tutulumunda (5,43), hastalığın erken döneminde sülfosalazinin (30-40mg/kg/gün) anlamlı olumlu etkileri bildirilmiştir (51). Özellikle genç ve

şiddetli aktif hastalığı olanlarda metotreksatın 7.5-15mg/hafta dozlarında faydalı etkileri gözlenmiştir (34,51). AS' de kortikosteroid tedavisi tartışmalıdır; ileri düzeyde aktif hastalığı olan olgularda intravenöz yüksek doz tedavi ile geçici olumlu sonuçlar elde edilmiştir (34,51). Lokal steroid enjeksiyonları hem periferik eklem hastalığında hem de lokal entesepati tedavisinde faydalıdır (3,34,51). Kronik sinovit için özellikle dizde radyoaktif sinovektomi ve inatçı kronik entesopatilerde lokal radyoterapi uygulanabilir (10,34). Konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda antiTNF- α tedavisi ile periferik artrit, entesit ve aksiyel bulgu ve semptomlarda düzelme olduğu saptanmıştır (3).

2. Fizik tedavi yöntemleri

AS tedavisinin en önemli kısmıdır (52). Amaç; ağrıyı azaltmak, postürü ve mobilitayı korumak, deformiteleri önlemektir (34,52). Hasta eğitimi tanının konması ile başlar. Mesleki rehberlik, grup terapileri, hasta organizasyonları hakkında bilgilendirme önemlidir (53). Bireysel ihtiyaçlara ve beceriye uygun günlük egzersiz programları düzenlenir. Egzersiz düzenli ve sürekli yapılmalıdır (34). Her hastaya ilk tanı konduğunda ve belli aralıklarla omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstensör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir. Vücut ağırlığının ortadan kaldırıldığı ve maksimum eklem hareketinin kazanıldığı su içi egzersizler büyük yarar sağlamaktadır (2,34). Yüzeyel soğuk ve sıcak uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi), aneljezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar) gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının artırılmasında ve egzersizlerin daha rahat yapılmasında yardımcı olur (2). Hastaya vücut postürünü korumak için önerilerde bulunmak gerekir. Günde en az 15-30 dakika yüzükoyun yatma, ince yastık kullanarak uyuma, otururken dik postürü koruma ve yüzme gibi sportif aktiviteler önerilmelidir (2).

3. Cerrahi tedavi:

Cerrahi yaklaşım seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır. Periferik eklemlere özellikle kalçalara uygulanan eklem protezleri genellikle başarılıdır (53). İleri torakolomber kifotik deformitede, lomber osteotomi yapılabilir (43,54).

2.3 PSÖRİYATİK ARTRİT

PsA, çoğunlukla romatoid faktör negatifliği ile giden ve psöriazis ile birlikte olan inflamatuvar artrittir (3)

EPİDEMİYOLOJİ

Psöriazis batı toplumunda %1.5-2 sıklıkta karşılaşılan bir durumdur. PsA prevalansı psöriazisli hastalarda %7-10, genel popülasyonda ise %0,02-0,12'dir (56). Kadın erkek oranı eşittir ve genellikle 30-50 yaşlarında görülür (3).

ETİYOLOGİ

Tam olarak bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (56).

PsA'de %30 ailesel özellik gösterilmiştir (12). HLA-B27, B39, Dq3 varlığında PsA'nın ilerleyici olduğu, B27 ile spondilit ve sakroiliit, HLA-Cw6 ile deri bulguları ve poliartriküler tutulumun daha sık olduğu gösterilmiştir (12,56).

PsA'deki sinoviyal tutulum, yakınındaki entesitten kaynaklanan proinflamatuvar mediatörlerin salgılanması ile tetiklenebilmektedir (57). Periferik kanda CD4+ T hücre sayısında ve oranında azalma, buna karşın sinoviyumda CD4+ T helper hücre infiltrasyonu ve sinoviyal sıvıda sitokin düzeylerinde artış gösterilmiştir (56).

Etyopatogenezde bakteriyel ve viral enfeksiyonların da etkili olduğu düşünülmüştür. Grup A Streptokok ribozomal RNA'sı PsA'li hastaların serumlarında ve sinoviyal dokularında gösterilmiştir (57). Keratonsit bileşenleri ile streptokok antijenleri arasında çapraz reaksiyonun inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (55,56).

PsA'de mikro veya makro travmaların eklem inflamasyonunu başlatabileceği söylenmektedir (56). Muhtemelen travma ile aktive olan inflamasyon hücrelerinin, hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans P'nin katkısı rol oynamaktadır (12,55).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların çoğunda (%68-75) psöriazis eklem bulgularından önce görülür (57). Çok az vakada (%15) aynı zamanda, %10 vakada ise artrit önce başlar (58). PsA'in 5 klinik tipi vardır:

1. Simetrik poliartrit: El ve ayakların küçük eklemleri, el bileği, ayak bileği, diz ve dirseklerin simetrik tutulumu ile karakterizedir. Hastaların %33-78'inde görülür (56).

2. Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu: (%5-15) (57) DİF eklem tutulumu PsA için karakteristik bir özelliktir (3,58). DİF eklem tutulumu daima aynı tırnaktaki psöriatik değişiklikler ile beraberdir (58).

3. Asimetrik oligoartrit: (%15-40) DİF, proksimal interfalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin asimetrik oligoartiküler tutulumudur (56).

4. Artritis mutilans: (%5) Falanks ve metatarsal kemiklerde ileri destrüksiyon ve osteolizle karakterizedir. Sıklıkla sakroiliit eşlik eder. Osteoliz nedeniyle parmak boyutları kısalır ve cilt kıvrımları katlanır, ucundan çekilmesiyle parmak eski boyutuna döner (teleskop bulgusu) (56).

5. Aksiyel tutulum: (%20-40) Aksiyel tutulumla artrit süresi ve osteoliz ilişkilidir (57). PsA'li hastaların %30-50 sinde sakroiliit görülür. Sıklıkla asimetriktir ve spondilitle birlikte olabilir (58). Saçlı deride ağır psöriatik lezyonlar varsa servikal omurga tutulumu daha sık görülür (56).

PsA'de eklem tutulumu yanı sıra daktilit, tenosinovit ve entesit görülür. Ayrıca konjonktivit (%20), iritis, episklerit, renal tutulum (%11) ve IgA nefropatisi, mitral valv prolapsusu, aort yetmezliği, miyopati, piyoderma gangrenozum görülebilir (56).

LABORATUVAR BULGULARI

İnflamasyonla ilişkili parametrelerde değişiklik görülür. ESH ve CRP hastalık aktivitesi ile artar. ANA %2-16 saptanır. RF normal popülasyonda görüldüğü orandadır. Dolaşan immüno kompleksler hastaların %50 sinde bulunabilir ve çoğu IgA izotipindedir. Sinoviyal sıvı inflamatuvar özelliktedir, lökosit artışı görülür. Hiperürisemi olabilir ve muhtemelen artmış hücre döngüsü ile ilişkilidir (56).

RADYOLOJİK BULGULAR

El ve ayak eklemlerinin asimetrik tutulumu yanı sıra DİF eklem tutulumu hastalığı romatoid artritinden ayıran belirgin özelliklerdir. Kemik dansitesi genellikle korunmuştur (56). Periostit ve özellikle kalkaneus ve pelvis civarı entesitlerde proliferatif yeni kemik oluşumu ve erozyonlar saptanabilir (58). Eller ve ayaklarda İF eklemlerin karşılıklı yüzlerinde osteoliz sonucu hokka içinde kalem deformitesi görülebilir (57). Marjinal erozyonla birlikte komşu kemiğin proliferasyonu ve fırça görünümü, eklem ankilozu, asimetrik sakroiliit, atipik ve asimetrik sindesmofit, paravertebral ossifikasyon, servikal vertebraların ön yüzlerinde hiperostoz, odontoid erozyonu ve atlantoaksiyel subluksasyon görülebilen diğer radyolojik bulgulardır (58).

TANI VE AYIRICI TANI

Kesin tanı veya sınıflandırma kriterleri olmadığı için PsA tanısı klinik özelliklere göre konulur. Ayırıcı tanıda RA, DİF eklem tutulumu olan

hastalarda eroziv osteoartrit ve gut hastalığı göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır (56).

TEDAVİ

1. Farmakolojik tedavi: Hastalığın oligo/monoartiküler tutulumunda NSAİİ'ler yeterlidir. Yanıt alınamadığına karar vermek için en az 4 hafta süre ile kullanmak gerekir (56). Cilt hastalığının patogenezinde lökotrienlerin rolü olduğu için kuvvetli siklooksijenaz inhibitörleri cilt lezyonlarını arttırabilir. Cilt lezyonlarında artış olursa kullanılan NSAİİ'lar değiştirilmelidir (2). Sülfosalazinin hem cilt hem de eklem bulguları üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir (2-3gr/gün) (56). Özellikle şiddetli ve destrüktif lezyonlarla seyreden PsA'de metotreksatin etkinliği kanıtlanmıştır ve 7,5-15mg/hafta tek doz kullanılır, yanıt alınamazsa dozun 20-30mg/hafta'ya çıkarılması önerilmektedir (59). Siklosporin A 1,5-5 mg/kg/gün dozlarında hem cilt hem de eklem bulguları üzerine en etkili ilaçlardan biridir (60), ancak ciddi renal yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (56). Retinoid deriveleri de tedavide etkilidir fakat yan etkileri fazladır (61). Leflunamid (61,62) ve sitokin inhibitörlerinden, İnfliksımab (62), etanersept (61,62), onarsept (19) ile cilt ve eklem bulgularında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Antimalaryal ilaçlar ve altın tuzlarının PsA tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir; ancak her iki ilacın da cilt lezyonlarının artmasına sebep olabilmeleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (2).

2. Fizik tedavi yöntemleri: İnflame eklemlerde kontraktürleri önlemek için uygun pozisyonda atelleme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri önemlidir (56). İyileşme fazında hidroterapi ve lokal ısı, egzersizin etkisini arttırabilir. Soğuk paketler, kriyoterapi ve buz masajı eklem inflamasyonu ve entesitlerde uygulanabilir. Spondilit ve aksiyel tutulumu olan hastalarda egzersiz ile postür ve eklem hareket açıklıkları korunmalıdır (58).

3. Cerrahi tedavi: Ciddi eklem hasarı, deformite ve fonksiyonel kayıp gelişen hastalarda sinoviektomi ve artroplasti operasyonları uygulanabilir (58).

2.4. ENTEROPATİK ARTROPATİ (EA)

Barsak inflamasyonuna, spondilitle birlikte veya tek başına sakroiliit, genellikle oligoartiküler ve asimetrik özellikte periferik artrit ve entesopatilerin eşlik ettiği bir seronegatif spondiloartritdir (63). İdiopatik inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) (Crohn hastalığı:CH ve ülseratif kolit:ÜK), Whipple hastalığı, enterik reaktif artrit, Çöliak hastalığı, intestinal bypass ile ilişkili artropatiler, kollajenöz kolit ve Poncet hastalığı enteropatik artropatiler grubunda kabul edilir (64). EA' nin prevalansı %10-20' dir (65).

ETİYOLOGİ

Tam olarak bilinmemektedir. Primer enterik enfeksiyon mukoza ve mezenterik lenf nodlarına invaze olabilir veya intestinal inflamasyonu artırarak normal florada bulunan bakteri komponentlerinin emilmesi ile bakteri duvarı ürünleri sistemik dolaşıma katılarak artrite yol açabilirler (66). HLA B27 ile bakteri antijenleri arasındaki moleküler benzerlik, hedef organda antijen-antikor reaksiyonunu artırarak, bakterilerin invaze olma yeteneğini değiştirir ve onlara karşı oluşan immün yanıtta defekte neden olabilir. Gastrointestinal kanalda kalan bakteriyel antijenlerin organizmaya devamlı stümülüs kaynağı oluşturması sonucu artrit ve spondilit gelişebilir (64,66).

a). İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

ÜK ve CH, İBH' ı oluşturur. ÜK, 100.000' de 50-100; CH, 100.000' de 75 sıklıkta görülür. AS sıklığı ÜK' da %1-25, CH' de %2-7 arasındadır. AS' de İBH görülme oranı ise %4'dür. Kadın erkek oranı eşittir. Ortalama başlangıç yaşı 25-44 olarak bildirilmiştir (63,64,66).

Periferik artrit en sık (%10-20) görülen barsak dışı klinik bulgudur (68). Genellikle alt ekstremitelerde asimetrik, oligoartrit şeklinde başlar; sıklıkla gezicidir ve nükslerle seyreder (63). Deformite yapmadan genellikle 6 hafta içinde iyileşir (63). Daktilit, entesit, tenosinovit görülebilen diğer bulgulardır

(67). Aksiyel tutulum her iki barsak hastalığında vakaların %10-20' sinde görülür (68). Klinik ve radyografik bulgular AS' den ayırt edilemeyebilir ve hastalığın seyri ve ilerleyişi intestinal hastalıktan bağımsızdır (68). Göz bulguları, özellikle anterior üveit %4-13 oranında görülür, HLA-B27 ve aksiyel tutulumla ilişkilidir. Cilt lezyonları (eritema nodosum, piyoderma gangrenozum) %10-25 oranında görülür (63). İBH tedavi edildiğinde periferik artrit de geriler. Tedavide; İstirahat, fizik tedavi yöntemleri, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu, sülfosalazin etkilidir. Eklem inflamasyonu için NSAİİ' lar ilk seçenektir ancak bu ilaçların barsak inflamasyonunu artırma riski vardır (63,65,67).

b). Whipple Hastalığı

Seyrek görülen, çoğunlukla ince barsağın etkilendiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. Etiyolojik ajan bir gram-pozitif aktinomiçes olan *Tropheryma whippelii*' dir. En sık görülen semptomlar diare, kilo kaybı, ateş ve artrit. Periferik artrit (%90) poliartiküler, simetrik ve sıklıkla geçicidir (63). Aksiyel tutulum (%8-20) barsak semptomlarından önce başlayabilir (64). Histopatolojik olarak ince barsak ve lenf düğümlerinde periodik asit Schiff' le boyanan glikoprotein granüllerinin depolandığı makrofajlar ve çubuk şeklinde basiller izlenir (63). Polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriel ribozomal RNA gösterilebilir. Antibiyotik tedavisi zorunludur; benzilpenisilin, streptomisin, trimetoprim-sülfametoksazol kullanılabilir (68).

c). Çöliak Hastalığı

Çöliak hastalığı veya diğer adıyla glutene hassas enteropati anormal intestinal permeabilite ile ilişkili bir hastalıktır. Çöliakla birlikte artrit gelişebildiğine ve glutensiz dietle artrit düzeldiğine ilişkin birçok yayın bulunmaktadır (64).

d). İntestinal By-Pass İle İlişkili Artropatiler

İntestinal by-pass cerrahisi sonrası hastaların %6-80'inde 2-30 ay içinde inflamatuvar eklem bulguları ortaya çıkabilir. Artrit, periferik eklemlerde, simetrik ve poliartiküler özelliktedir. Sakroiliak ve spinal tutulum nadir de olsa tanımlanmıştır. Eklem tutulumu non erozivdir ve deformite bırakmaz. Hastaların %66-80' inde cilt bulguları olabilir. Artrit-dermatit sendromu olarak da tanımlanmaktadır. Genellikle NSAİİ'lar artriti baskılamakta yeterli olmaktadır. Bakteri kolonizasyonunu için antibiyotikler kullanılır fakat eklem bulgularına etkisi yoktur. Uygulanan by-pass'ın düzeltilmesi ile tüm eklem ve cilt bulguları düzelir (63,68).

e). Kollajenöz Kolit

Kronik sulu diare, kolon subepitelial bölgede kalınlaşmış kollajen bantların oluşumu ve lamina propria lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Etiyopatogenezi bilinmemektedir (64,68). Kadınlarda daha sıktır ve 70-80 yaşlarında pik yapar. Hastaların %40-60' ında eklem bulguları ortaya çıkar. Diğer otoimmün hastalıklarla beraber olabilir. Tedavide sülfosalazin, metranidazol, NSAİİ ve glukokortikoidler kullanılır (68).

f). Poncet Hastalığı

Tüberküloz romatizma olarak da adlandırılan ve nadir görülen bu hastalıkta giriş kapısı barsaklar olarak düşünülen ekstrapulmoner tüberküloz, steril poliartrit, ateş ve güçsüzlük gibi semptomlar görülür. Akciğerler normaldir. Anti-tüberküloz tedavi ile eklem bulguları da geriler. Seronegatif artritli bir hastada ateş varsa ayırıcı tanıda düşünülmelidir (64,68).

2.5. REAKTİF ARTRİT

Genellikle gastrointestinal veya genitoüriner kaynaklı bir enfeksiyondan sonra primer odaktan uzakta sistemik ve eklem tutulumu ile sınırlı olmayan, akut, steril, inflamatuvar bir artropatidir. Reiter sendromunun klasik triadı artrit, üretrit ve konjonktivitir ve reaktif artritin en sık görülen örneklerindendir, bu yüzden reaktif artritin bir prototipi olarak kabul edilir (69).

EPİDEMİYOLOJİ

Klinik bulguların değişken olması ve hafif vakaların atlanması sebebiyle gerçek ReA insidansını tesbit etmek zordur (69). ReA' li hastaların %65-96' sında HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 (-) enfekte bireylerde artrit gelişme riski %2-3 iken, HLA-B27(+) olanlarda %20' dir. %1-3 hastada nongonakokal üretrit veya Chlamidia trachomatis'e sekonder olarak kronik artrit gelişebilir. Salmonella, Shigella ve Campyobakter ile barsak enfeksiyonu sonrası %1-4 artrit gelişir. ReA prevalansı 33/100.000'dir. Hastalık en çok 20-40 yaşlarında görülür. Postveneryal ReA erkeklerde daha sık görüldüğü halde; postdizanterik ReA ise kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (70).

ETİYOPATOGENEZ

Etiyopatogenezen enfeksiyöz ajanlar ve HLA-B27 antijeninin sorumlu olduğu düşünülmektedir (70). ReA' de tetikleyici enfeksiyon ajanlarının vücuda giriş yerleri gastrointestinal ve ürogenital kanallardır. Bu ajanların çoğu gram (-) ve hücre içi yaşayan mikroorganizmalardır (72). GİS enfeksiyonu sonucunda ReA' e en sık sebep olan ajanlar; salmonella (özellikle s. typhimurium), yersinia (özellikle O:3), shigella (özellikle ş. fleksneri) ve Campyobakter' dir. Ürogenital enfeksiyonlardan en sık Chlamidia trachomatis ve Üreoplasma urealyitikum artrite neden olmaktadır (69,71). Strongiloides stercoralis, tenia saginata, giardia intestinalis gibi barsak parazitleri; rubella, hepatitis B, sitomegalovirüs, parvovirüs, HIV gibi

bazı viral ajanların da nadiren ReA oluşturdıkları belirlenmiştir (69). Ayrıca Streptokok ve Chlamidia pnömonia ile olan solunum sistemi enfeksiyonlarının oligoartiküler artrit gelişimi ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (72).

Bu patojenlerle indüklenen reaktif durumlar benzer olmasına rağmen; hastalık şiddeti, sinoviyumda antijenik materyalin mevcudiyeti ve HLA-B27 birlikteliğini kapsayan bazı değişkenler patojeniteyi etkiler. Böylesine farklı bakterilerin nasıl benzer klinik tabloya yol açtıkları ve MHC sınıf I antijen HLA-B27 ile benzer birlikteliklerinin temeli henüz tam olarak açıklanamamıştır (69,71). İleri sürülen teoriler spondiloartritlerin etyopatogeneğinde daha önce tartışılmıştır.

KLİNİK BULGULAR

Hastalık genellikle enfeksiyonu izleyen 1-4 hafta içinde ortaya çıkar. Artrit genellikle alt ekstremitelerin metatarsofalangeal, interfalangeal, bilek ve diz eklemlerinde asimetrik oligoartrit şeklinde başlar ve assenden olarak üst ekstremiteye doğru ilerler; daktilit görülebilir (70). Aksiyel iskelet ya da Sİ eklem tutulumu nadirdir; kronik, ağır seyirli hastalıkta görüldüğü ve HLA-B27 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Entesit tüm SpA' lerde olduğu gibi ReA' lerin de karakteristik özelliğidir. En sık tutulan entesis bölgeleri, aşıl tendonu ve plantar fasianın kalkaneusa yapıştığı yerlerdir (70). Mukokutanöz bulgulardan en sık (%12-14) keratoderma blenorajika görülür. Vezikülden başlayıp, makül, papül, nodül şeklinde ilerler (73). Balanitis sirsinata; glans penis ve üretral meatusun küçük ağrısız plak şeklindeki ülserleridir. Eritema nodosum; özellikle yersinia ReA'inde ve HLA-B27 (-) kadınlarda bulunur. Ayrıca dilde ve damakta ağrısız oral ülserasyonlar görülebilir (69,70,73). Ürogenital bulgular erkeklerde mukopirulan üretral akıntı ve prostatit şeklinde kendini gösterir. Kadınlarda ise üretrit, servisit ve sistit saptanabilir (69,70). Ağır postveneryal ReA' li hastaların %35'inde konjonktivit gelişebilir. Akut anterior üveit ve keratit de bildirilmiştir (73). Gastrointestinal bulgu olarak hastalar, karın ağrısı ve diareiden yakınabilir. Bu dönemde gaita kültürlerinden patojen elde edilemez. ReA geçirmiş kişilerde iliokolonoskopi

ile ÜK ve CH' a benzer lezyonlar saptanmaktadır (69). Şiddetli ve uzun süreli hastalıkta %10 kardiyak komplikasyon bildirilmiştir. İnterventriküler septum enflamasyonu ve fibrozisi sonucu tam kalp bloğu görülebilir. Nadiren aortit görülür (73). Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk ve sabah sertliği olabilir (69).

LABORATUVAR BULGULARI

ReA' li hastalarda akut inflamasyon ile uyumlu laboratuvar bulguları vardır. Akut hastalıkta orta derecede nötrofilik lökositoz, ESH, CRP, serum kompleman seviyelerinde artış görülür. Akut dönem geçtikten sonra bu değerler yavaşça normale döner. Kronik hastalıkta orta derecede normositer anemi görülebilir. Antinükleer antikor ve romatoid faktör negatiftir (73). Sinoviyal sıvı ayırıcı tanıda nadiren yardımcıdır. Çünkü beyaz hücre mm³'de 500 ile 50000 arasında değişir. Sinoviyal sıvı bulanık veya pirulan olabilir fakat kültürde yaşayabilen mikroorganizma gösterilememiştir. İmmunfloresan, immüno blot, PCR gibi ileri tekniklerle, spesifik antikorlar ve enfeksiyon ajanına yanıt veren spesifik T hücreler saptanabilir (70). Serumda, çeşitli bakterilere ve virüslere karşı antikorların tesbiti spesifik tanıya götürebilir fakat negatif seroloji ReA'i ekarte ettirmez (69). Kardit, üveit ve aksiyel hastalıkla HLA-B27 arasında pozitif korelasyon vardır, bu açıdan HLA-B27 tayini prognozu değerlendirmekte yardımcı olabilir (73).

RADYOLOJİK BULGULAR

Hastaların %70' inde radyografik bulgular gözlenir. Alt ekstremitelerde diartroz, amfiartroz, simfizis ve entezislerinde asimetrik tutulum, komşu kemik proliferasyonları ile birlikte iyi tanımlanamayan kemik erozyonları, paravertebral ossifikasyondaki gibi heterotopik kemik yapımına meyil gözlenebilir (69). Özellikle diz eklemi, MKF ve İF eklemlerin kollateral bağlarında tendon kalsifikasyonları saptanabilir. Periartiküler osteopeni

görülebılır. Erken dönemde %20-25 oranında unilateral, kronik dönemde ise %70 oranında bilateral sakroiliite rastlanır (70).

TANI VE AYIRICI TANI

Reiter sendromunun klasik triadı artrit, üretrit ve konjonktivittir. Ancak tüm ReA'li hastalarda bu triad görülmeyebilir. Dikkatli bir anamnez, ekstraartiküler özelliklerin tanınması, serolojik testlerin kullanımı ve uzun süreli takip ile tanı doğrulanır (69). Çalışmamızda reaktif artrit tanısı için Calin kriterleri kullanılmıştır (11).

ReA ayırıcı tanısında septik artritler, gut ve pseudogut, romatoid artrit, AS, gonakokal artrit ve PsA göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır (69).

TEDAVİ

NSAİİ, akut ReA'li hastalarda tedavinin esasını oluşturur. İlk tercih indometazindir (2-3mg/kg/gün) (70). NSAİİ'lara dirençli vakalarda kullanılabilecek diğer ilaçlar; azotiopürin (1-2mg/kg/gün), metotreksat (7,5-15mg/kg/gün) ve sülfosalazin'dir (2-4mg/gün). Metotreksat özellikle mukokutanöz belirtilerde dramatik düzelme sağlar, sülfosalazin ise özellikle aktif hastalığa eşlik eden intestinal inflamasyonlarda doğru bir seçenektir (43,70,74). NSAİİ' lara dirençli akut ReA' li hastalarda kortikosteroidler 30-50 mg/gün dozunda kısa süreli olarak kullanılabilir, kronik vakalarda steroidlerin yeri yoktur. İntraartiküler ve perilezyonel steroid enjeksiyonu, oküler ve mukokutanöz lezyonlarda topikal steroid kullanılabilir (69,70). ReA'de antibiyotik tedavisi tartışmalıdır. Post- klamidyal artropati en iyi yanıt verirken, yersinia ve diğer barsak ilişkili artritlerde fayda belirsizdir (69). Klamidyal ReA' de uzun süreli (3 ay ve üzeri) tetrasiklin ve doksisisiklin ve kinolonlarla olumlu sonuçlar bildirilmiştir (70,74).

Eklemlere uygulanan soğuk paket gibi fizik tedavi yöntemleri ağrı ve şişliği azaltmada yararlıdır. Hastanın eklemlerinin dinlendirilmesi, kısa süreli

istirahat, ağırlı eklemeye yük verilmemesi önerilebilir. Geceleri artritli eklemeye uygulanan istirahat splintleri immobilizasyon sağlayarak ağrıyı azaltır. Ancak immobilizasyon tam hareketsizlik şeklinde olmamalıdır. Ağır olgularda kas zayıflığı ciddi bir sorundur ve sistemik rehabilitasyon gerektirebilir (69).

2.6. SINIFLANDIRILAMAYAN SPONDİLARTROPATİLER

AS, ReA, PsA ve enteropatik artritlerin tanı kriterlerini doldurmayan ancak klinik ve radyolojik olarak SpA sınıflandırma kriterlerini karşılayan olgular bu grupta toplanır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

uSpA sıklığı bilinmemektedir, ortalama başlangıç yaşı 16-23 yaştır (15).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik ReA'e benzer fakat geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktur. Fakat salmonellaya karşı sinoviyal sıvı antikor yanıtı saptanmıştır. ReA' in bir formu olabileceği de düşünülmektedir (75).

Alt ekstremitelerde asimetrik oligoartiküler veya poliaritiküler tutulum vardır (24). Üveit, konjonktivit, irit (%33), daktilit, entesit (%56) görülebilir (3,15,24). Kalp bloğuna eşlik eden aort yetmezliği görülebilir (3,24). İnflamatuvar tip bel ağrısı önemli bir semptomdur (%52-80) (15). %16 oranında mukokutanöz lezyon bildirilmiştir (15). Uzun dönem takiplerde uSpA'li hastaların %70'inde AS geliştiği saptanmıştır (24).

LABORATUVAR BULGULARI

Aktif dönemde ESH yükselebilir, RF negatiftir. HLA B27 pozitifliği vardır (15,76).

RADYOGRAFİK BULGULAR

Sakroiliit %16-30 oranında, spinal radyografik değişiklikler %20 oranında görülür (15).

TANI VE AYIRICI TANI

uSpA' nin tanısını, esas olarak, erken veya eksik SpA şekillerinin olduğu hastalar alır. Bu hastalar SpA' lerin tipik özelliklerini gösterir ancak kesin olarak AS gibi protipik hastalıkları karşılamazlar (15).

Ayırıcı tanıda seronegatif RA, ReA, PsA ve RS3PE (remitting seronegatif simetrik sinovit + pitting ödem) göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır. Ayrıca uSpA' deki entesitler fibromiyalji ile karışabilir (15).

TEDAVİ

Hafif olgularda, ağrının semptomatik olarak giderilmesi için fizik tedavi ve NSAİİ' lar kullanılır. Kronik hastalar NSAİİ' lara yeterli cevabı vermeyebilir; bu durumda immünsupresanlar tedaviye eklenebilir. Ciddi artrit ve entesit olgularında intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir (13).

2.7. NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO), ilk kez 1980 yılında tanımlanmış ve endotelden salınıp diffüze olarak altındaki düz kas hücrelerinde gevşeme yaptığı için EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) olarak adlandırılmıştır (77). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar NO ile EDRF'nin aynı molekül olduğu görüşünü desteklemiştir (78,79). Organizmadaki rolü nedeniyle nitrik oksit 1992 yılında yılın molekülü seçilmiştir (7).

NO birçok biyolojik fonksiyon için önemli olmakla birlikte atmosferik kirlenici bir gazdır. Santral ve periferik sinir sistemi, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, kan damarları, immün sistem hücreleri ve deride

üretir. NO, vazodilatasyon, nörotransmisyon, penil ereksiyon, intestinal peristaltizm gibi bazı biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. Aynı zamanda güçlü bir hücrel toksin olup, tümör hücreleri ve patojenlere karşı vücudu korurken normal hücreleri hasara uğratabilir. Bu etkileri ile konak immün savunması ve otoimmün doku hasarında rol almaktadır (78,81).

NO, lipofilik, kimyasal olarak stabil olmayan, reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilen ve memeli hücresinin bilinen en düşük molekül ağırlıklı biyoaktif sekresyon ürünüdür (82).

Nötral NO serbest radikaldır ve anestezik gaz olan nitroz oksitten (N_2O) farklıdır, diğer serbest radikallerle reaksiyon gösterir. O_2 ile reaksiyona girerse peroksinitrit ($OONO^-$) oluşur ki; doku hasarı oluşturan tehlikeli bir oksidan maddedir. Bu dönüşüm NO'nun korkutucu yanıdır (53).

NO BİYOSENTEZİ

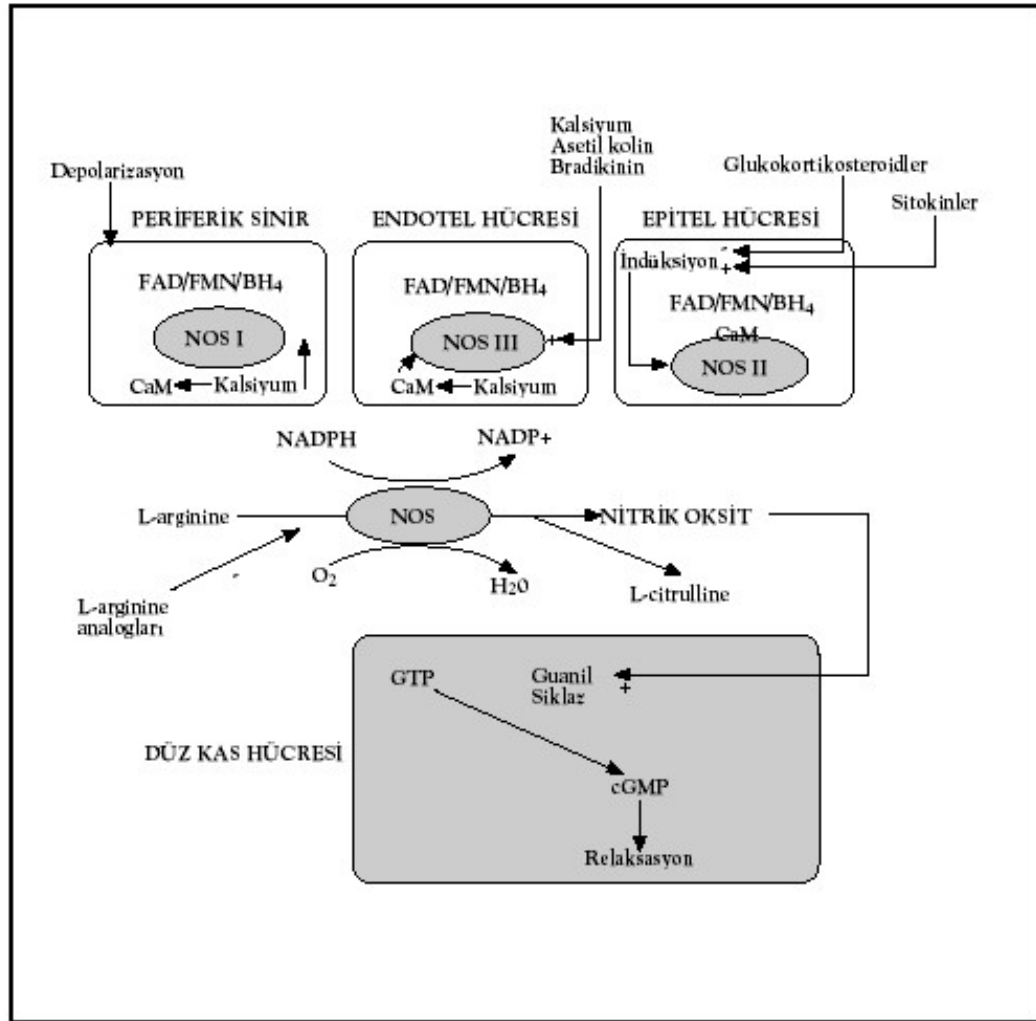
Nitrik oksit, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir moleküldür. Nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-argininden, L-sitrullin ve NO oluşur. Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı diğer ko-faktörlerin (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmodulin) bulunması gerekir (84).

NO, sentezini asetilkolin, bradikinin, histamin, kayma gerilimi (artmış kan akımının endotele uyguladığı kuvvet), ATP, elektriksel uyarılar ve hipoksi uyarmaktadır (81).

Nitrik Oksit Sentaz İzoenzimleri:

Nitrik oksit sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu vardır. Bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelial NOS-eNOS-NOSIII), 12 (nöral NOS-nNOS-NOSI) ve 17 (indüklenebilen NOS-iNOS-NOSII) üzerinde bulunmuştur (84,85). nNOS ve eNOS sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak salınır. Nöral dokularda nNOS ve vasküler endotelde ise eNOS

bulunur. Solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde iNOS bulunur. Özgül sitokinlerin indüklemesi sonrasında fazla miktarda salgılanır. İnterferon-g, IL-1 b, TNF-a, endotoksin veya egzotoksinlerce indüklenmesi sonucunda nNOS ve eNOS' dan 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir (84,85). Şekil 3'de NO kaynakları ve oluşumu gösterilmiştir (84).



Şekil 3. Nitrik oksit (NO) kaynakları ve oluşumu.

NO Sentez Regülasyonu:

NO (yeni sentezlenen ya da dışardan alınan), negatif feedback etki sonucu NOS'a ait hem molekülü ile birleşerek NO sentezini inhibe eder. nNOS ve eNOS, iNOS' dan daha fazla bu negatif feedback mekanizmadan etkilenmektedir. NO' nun hem'deki Fe^{++} formuna inhibitör etkisinin daha fazla olduğu gözlenmektedir. Tetrahidrobiopterin, Fe^{++} formuna dönüşü gerçekleştirerek inhibitör etkiyi sağlamaktadır (53,83).

nNOS ve eNOS ikisi birlikte, yapısal (constitutive) NOS (cNOS) olarak da adlandırılmaktadır (8,9). Her ikisi de Ca^{++} / Calmoduline bağımlıdır ve intrasellüler Ca^{++} artışı ile aktive olurlar. İndüklenebilen form ise intrasellüler Ca^{++} değişikliklerinden bağımsızdır ve sitotoksik inflamatuvar yanıt oluşturan NO' yu sentezler (83,84,86).

NO' nun hücresel etkileri:

NO'nun plazmadaki aktif konsantrasyonu 1-100nmol/L arasında değişmektedir. Lipofilik özelliği nedeniyle membranlardan kolayca diffüze olabilen NO'nun yarı ömrü 0,1-5 saniye kadardır (89). Yarı ömrünün çok kısa olmasının nedeni NO'nun değişik yollarla hızla metabolize olmasıdır. Damar endotelindeki NO lümene geçerse hızla eritrositler tarafından alınarak hemoglobin ile nötralize edilip methemoglobin oluşur. NO'nun oksijenle reaksiyonu sonucu ise oksidasyon ürünleri olan nitrojen dioksit, nitroz anhidrit, dinitrojen tetraoksit ile stabil son ürünler olan nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşur. Nitrit ve nitrat düzeylerinin ölçümü, NO üretimini dolaylı olarak gösteren belirleticiler olarak sıklıkla kullanılmaktadır (81,90).

Fizyolojik düzeydeki NO salınımının hücre haberleşmesinde rolü olmasına rağmen, artmış miktarları mitokondrial solunumu inhibe ederek glikoliz depresyonu ve intrasellüler glutatyon seviyesini azaltarak sitotoksiteye neden olmaktadır. Ayrıca ribonükleotid redüktaz aktivitesini azaltarak DNA sentezini inhibe eder. DNA nitrasyonu, oksidasyonu ve deaminasyonu ile de DNA

yapısını bozar. NO' nun programlı hücre ölümü yani apoptoziste rol aldığı gösterilmiştir (87).

NO guanilat siklazın hem molekülüne bağlanarak cGMP artışına ve sonuçta hücre içi Ca^{++} azalmasına; Ca^{++} ile aktive olan K^+ kanallarının açılmasına neden olur. K^+ hücre dışına çıkarak hiperpolarizasyon oluşur ve düz kas gevşemesi meydana gelir. cGMP den bağımsız olarak da NO etkisini göstermekte, p53 (tümör baskılayıcı gen) artışına neden olarak apoptozis sonucu hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca mitokondrial hem içeren enzimlerin inaktivasyonunu sağlamakta, bu yolla da tümör gelişimini önlemektedir (53,87).

NO' nun moleküler hedefleri, hem proteinleri, Fe-S proteinleri, aconitase, thiol grupları, gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz ve süperoksit radikalleridir (53).

Peroksinitrit:

NO, süperoksit radikali olan O_2^- ile reaksiyona girerse peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur ve fizyolojik pH da peroksinitrit hızla hidroksil ve nitrojendioksit radikaline dönüşür (91).

Güçlü bir oksidan madde olan peroksinitrit NO'ya bağlı hücre ölümünde ana mekanizmayı oluşturur. Süperoksit dismutaz ile reaksiyona girerek hücre proteinlerin tirozinlerini nötralize eder ve hücre fonksiyonlarını bozar. Hipoksida ise peroksinitritin mitokondri DNA'sı, lipidler ve proteinleri etkilemesine bağlı olarak hücre hasarı gelişir (53,91).

NİTRİK OKSİTİN ÇEŞİTLİ SİSTEMLERDEKİ ETKİLERİ

NO, patolojik durumlarda olduğu kadar normal fizyolojik koşullarda da önemli fonksiyonlara sahiptir. Özellikle eNOS ve nNOS izoformları ile düşük konsantrasyonlarda oluşan NO vasküler homeostazis, nörotransmisyon ve otonomik fonksiyonlarda rol alır. nNOS enzimi insan beyinde, iskelet kaslarında ve periferik sinir sisteminde, ayrıca deride melanosit, keratonosit

ve ter bezlerinde gösterilmiştir. eNOS enzimi tüm endotel hücrelerinde, nötrofil, makrofaj, bazal keratonositler, ekrin bez hücreleri ve fibroblastlarda sentezlenir (81,92,93). iNOS' un varlığı ise eozinofil, nötrofil, monosit/makrofaj, lenfosit, keratonosit, fibroblast, Langerhans ve endotel hücreleri gibi birçok hücrede gösterilmiştir (81,93).

Vasküler sistem: NO'nun düz kaslarda gevşemeye yol açmasının mekanizması bugün iyice aydınlatılmıştır. NO düz kas hücreesindeki guanilil siklaz enziminin demir içeren hem molekülündeki demir atomuna bağlanmakta, molekülün üç boyutlu konfigürasyonunu değiştirerek, enzimin aktif hale gelmesini sağlamaktadır. Aktifleşen enzim de guanozin tri fosfat'tan (GTP) siklik guanozin mono fosfat (cGMP) yapımını arttırmakta ve bu maddenin fizyolojik etkisiyle damar düz kas hücrelerinde gevşeme meydana gelmektedir (98).

NO'in penis ereksiyonunda damar düz kaslarını gevşeterek doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir (98). Ayrıca sertoli ve leydig hücrelerinde eNOS aktivitesi androjen yapımından sorumludur. Prostat ve seminal veziküllerde NOS aktivitesi sperm maturasyonunda önemli role sahiptir (53).

Serebral arterlerdeki adventisyal tabakada yer alan sinir pleksuslarında NO sentezinin yoğun olarak yapıldığı gösterilmiştir. Bu pleksuslar 5 Hidroksi Triptamin (5-HT / Serotonin) içermekte ve serebral arterlerde kasılmaya neden olmaktadır. Aynı pleksuslar Sumatriptan gibi güçlü antimigren ilaçlara da yanıt vermektedir. Belki de NO migren patofizyolojisindeki serebral vazodilatasyondan sorumlu ajan görevini görmektedir (94,98).

Endotelyal NO sisteminin ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabet, sigara içimi ve yaşlanmaya bağlı olarak gerilediği ve bu patofizyolojik süreçler sonucunda NO'in organizmadaki olumlu damarsal etkilerinin azaldığı bildirilmiştir (84,95). Kronik pulmoner hipertansiyonda akciğerlerde damar hasarı ve bağ dokusu artışı görülür. NO'in bu süreçleri engelleyici etki gösterdiği, oluşturduğu damar genişlemesi ile pulmoner hipertansiyonu azaltıcı etki yaptığı bildirilmiştir. Diğer taraftan NO serbest oksijen radikalleri

ile birleşerek peroksinitriti oluşturmakta ve bu yoldan da akciğerlerde sitotoksik ve kollajenolitik etkiler yapabilmektedir (96,98)

NO damar duvarına trombosit kümelenmesini önleyici bir etkiye sahiptir. Bu özelliğiyle miyokard infarktüsü başta olmak üzere birçok patofizyolojik süreçte önemli rol oynar (97,98)

Sinir Sistemi: nNOS ile NO sentezi hem santral hem de periferik sinir sisteminde nöronal aktiviteyi düzenlemektedir. NO, sinir sistemi morfogenez ve hafıza oluşumunda rol oynar. Nörotransmitter olarak gösterdikleri fizyolojik etkilere rağmen NO ve metabolitleri son derece nörotoksiktir. Alzheimer hastalığı, Huntington koresi, AIDS-demans kompleksi gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilir. Ayrıca sepsis ve sistemik inflamasyon sırasında beynin nöronal yapısında, gliyal ve vasküler endotel hücrelerde iNOS gen ekspresyonu gösterilmiştir (81,99).

Solunum Sistemi: NO, sadece serbest radikal olmayıp yüksek difüzyon yeteneğinde bir gazdır. Solunum yollarında da sentezlenir, ekshalasyon havasında saptanabilir ve solunum yolu hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynar. Ekshalasyon havasındaki NO konsantrasyonu astma, bronşiektazi gibi akut ve kronik solunum yolu inflamasyonlarında artmaktadır (100). cNOS aktivasyonu ile küçük oranlarda sentezlenen NO; solunum yollarında düz kas hücrelerinin relaksasyonunda önemli rol oynamaktadır. Fakat iNOS tarafından yüksek oranda sentezlenirse sitotoksik etkileri ortaya çıkar. Artan NO ve peroksinitrit nedeniyle astmatik solunum yollarında postkapiller venüllerden sızıntı ile plazma eksüdasyonu gelişmektedir (53,101).

Sindirim Sistemi: Gastrointestinal sistemde NO muskularis eksternanın gevşemesine neden olmaktadır. Yine bu sistemde mukozal kan akımının düzenlenmesinde, mukozanın korunmasında, karaciğer hastalıklarında hemodinamik yanıtın düzenlenmesinde ve hepatositlerin işlevlerinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (98) .

İmmün Sistem: NO, inflamasyon ve immünolojik fonksiyonlarda önemli etkiye sahiptir. Bakteri, virüs, parazit ve mantarlar gibi birçok patojene karşı nonspesifik savunma mekanizmasında yer almaktadır (102). NO' nun antiviral etkisi, viral replikasyonu inhibe etmesine ve enfekte hücrelerde DNA hasarı ile apoptozise yol açmasına bağlıdır (53). Gastrointestinal sistem ve deri gibi immünolojik bariyer olarak görev yapan organlarda iNOS ekspresyonu doğumsal immüniteye katkıda bulunur. Makrofajlar tarafından üretilen NO, neoplastik hücrelere olduğu kadar bakterilere karşı da makrofajların fagositik aktivitesini artırır (53,102).

NO' nun hem nonspesifik immünite ile ilişkili olduğu hem de sitotoksik, akut ve kronik inflamasyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. İnflamatuar olaylarda NO'nun orjini tam olarak bilinmemekle birlikte endotel, nötrofil veya makrofaj kökenli olabileceği düşünülmektedir (53,99).

2.8. NİTRİK OKSİT VE ARTRİT

Diartroidal eklemlerde NO'nun lokal sentezlenmesinden dolayı direkt etkiler mevcuttur. Enflamasyonlu eklemden; nötrofil, lenfosit, mast hücreleri, özellikle makrofajlar tarafından önemli düzeyde NO artışı olmaktadır. Artiküler kondrositler ve sinoviyal fibroblastlar, sinoviyal kapiller endotel hücreleri tarafından önemli derecede NO sentez edilmektedir. Her iki durumda da iNOS cevabı gözlenmektedir (53).

NO, prostanooid sentezinin kilit enzimi olan siklooksijenazın aktivitesini etkilemektedir. Benzer olarak NOS da aynı etkiye sahiptir. iNOS proinflamatuvar prostanooidlerin sentezinden sorumludur. iNOS ve siklooksijenaz, bazı sitokinler yolu ile uyarılarak eksprese edilirler. NO formasyonu artışı ile siklooksijenaz enzimlerinin aktivitesi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin ve NO konsantrasyonu artışı varlığında siklooksijenaz aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (9).

NO'nun inflame sinoviyumdan yüksek oranlarda salgılandığı durumlarda; kemik rezorbsiyonunda artma, kemik proliferasyonunda limitasyon,

proteoglikan sentezinde azalma, metalloproteinaz aktivasyonu, kondrosit apoptozisinde indüklenme olduğu saptanmıştır. Tüm bu etkiler NO'nun hastalık progresyonunda eklem hasarı ortaya çıkmasında önemli bir efektör molekül olduğunu göstermektedir (9,53).

Aktif kondrositlerden yüksek oranda sentezlenen NO'nun artritte kartilajın perisellüler ve ekstrasellüler matriksinde destrüksiyona neden olduğu bildirilmiştir ve buna dayanarak bir NOS inhibitörü olan NMA uygulanması ile katabolik sitokinlerin neden olduğu artiküler kartilaj hasarının önlenebildiği gösterilmiştir (53,103).

Romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında yapılan bir çalışmada; her iki hasta grubunda da sinoviyal sıvıdaki nitrit konsantrasyonlarının, serumdaki nitrit konsantrasyonlarından daha yüksek saptanmıştır. Neden olarak da NO'nun sinoviyumdan sentezlendiği bildirilmiştir. Osteoartritli hastalarda sinoviyal sıvıda artmış nitrit konsantrasyonları, sinoviyal effüzyon varlığında saptanmıştır (110).

Romatoid artritli hastalarda kanda mononükleer hücrelerde iNOS enziminin ekspresyonu ile artan NO sentezinin hassas ve şiş eklem sayısı ile korele olduğu bildirilmiştir (9). RA ve SLE hastalarında yapılan bir başka çalışmada hastalığı inaktif olan grupta serum nitrit seviyeleri kontrol grubundan da düşük bulunmuştur (112).

NO veya deriveleri, serbest radikal hasarına duyarlı olduğu bilinen bir glikozaminoglikan olan hyaluronanın yapısını bozmaktadır. Sodyum nitroprussid solüsyonu insan sinoviyal sıvısının ve umbilikal kord hyaluronanının viskozitesini azaltmaktadır (103).

Sistemik ve intraartiküler sentezlenen NO'nun insan ve hayvan modellerinde inflamatuvar eklem hastalıklarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Deneysel artritlerde NOS inhibitörlerinin uygulanması sonucunda hastalık aktivitesinde düzelme saptanmıştır (9). Glukokortikoidler, NOS' un indüksiyonunu inhibe ederek NO sentezini azaltmaktadır ve hastalık aktivitesini baskılamaktadır. NO sentezinin patolojik oluşumunun selektif inhibisyonu, enflamatuvar eklem hastalıklarının tedavisinde yeni deneysel yaklaşımları ortaya çıkarmaktadır (9,104).

2.9. PEROKSİNİTRİT VE ARTRİT:

Peroksinitrit (ONOO^-), NO ve süperoksit anyonu birleşimi ile oluşmuş zararlı bir oksidandır. Kronik inflamasyonda NO ile ilişkili oksidatif hasarın varlığına ilişkin kanıtlar vardır. Peroksinitrit ve peroksinitriti gösteren marker molekül olan nitrotirozinin artan düzeyleri romatoid artritle hastaların sinoviyal sıvılarında tesbit edilmiştir. Buna karşıt olarak normal bireylerde, osteoartritlilerde ve RA'in erken evrelerinde vücut sıvılarında ölçülebilir nitrotirozin saptanamamıştır (105,106).

Yakın zamanda insan damar düz kası hücre kültürlerinden elde edilen hücre ekstraktlarında, hidrojen peroksit ve peroksinitritin matriks metalloproteinaz 2'yi aktive ettiğı gösterilmiştir. MMP-2, reaktif oksijen türevlerinin aktivasyonunda rol oynar ve kondrositler de NO, hidrojen peroksit, süperoksit ve MMP-2 üretebilmektedirler (105).

Peroksinitrit, prostoglandin üretiminde yer alan siklooksijenaz (COX) enziminin aktivasyonu ile de ilişkilidir. Peroksinitrit, PG-H sentazın aktivitesi için substrat olan bir hidroperoksittir. Peroksinitrit, etkili bir peroksidaz substratı ve COX aktivatörüdür. Bu, inflamasyon sırasında COX' un ve NO sentazın ekspresyonuna paralel güçlü bir bulgudur (105).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniğinde yatan veya Polikliniğine başvuran ESSG ve AMOR spondiloartrit sınıflandırma kriterlerine uyan 18-75 yaş arası erişkin hastalar rastgele dahil edildi. Malignitesi olan, spondiloartrit dışında başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olan, fibromiyaljisi olan ve nitrat içeren ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiçbirisi birden fazla romatizmal hastalığa sahip değildi. Çalışmaya ayrıca 18-75 yaş arası 30 sigara içen 30 sigara içmeyen bireyden oluşan 60 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi.

Kesitsel bir çalışma planlanarak bütün hastaların demografik, klinik, fonksiyonel, radyografik ve laboratuvar verileri bir defada değerlendirildi.

Demografik değerlendirme:

Yaş, cinsiyet, boy (cm), ağırlık (kg) ve sigara kullanımı, eğitim durumları kaydedildi. Vücut kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı.

Klinik Değerlendirme:

Sistemik hastalıkları (Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, akciğer hastalığı, hepatobilier, renal, gastrointestinal hastalık), ailede bilinen spondiloartrit varlığı, kullanılan ilaçlar ve ilaç kullanım süresi ve dozları, hastalık başlangıcından muayene tarihine kadar geçen süre (ay), sabah tutukluğu süresi (dakika) kaydedildi.

Hastalar ve kontrol grubu nitrik oksit ölçümlerini etkileyebilecek diyet özellikleri, sigara kullanımı yönünden sorgulandı. NSAİİ kullanımı dikkate alınmadı.

İstirahat ve hareketle olan ağrıları 10 santimetrelik vizuel analog skala (VAS) üzerinde değerlendirildi. (10 cm maksimum ağrıyı, 0 ağrının olmamasını ifade etti). Ağrı nedeniyle gece uyanması olup olmadığı kaydedildi. Hastalığın başlangıç tarzı (sinsi veya aniden) kaydedildi.

Hastalar genel fizik muayeneye ek olarak, omurga ve tüm ekstremit eklemlerini içeren bir lökomotor sistem muayenesine tabi tutuldular. Ayrıca göğüs ekspansiyonu, torakal ve modifiye lomber schober, el-yer, oksiput-duvar, çene-sternum mesafeleri ölçülerek kaydedildi. Sakroiliak kompresyon testi, faber testi, mennel testi uygulandı.

Bütün hastalara 66 noktada entesis değerlendirmesini içeren Mander Entesis İndeksi (MEİ) uygulandı. Bu indekse göre 0: Ağrı yok, 1: Hafif ağrı, 2: Orta derecede ağrı, 3: Şiddetli ağrı olarak değerlendirildi. Tablo 4’de MEİ’nin uygulandığı 66 nokta gösterilmiştir. Nuchal krest, kostakondral eklemler, servikal, torasik, lomber spinöz süreçler gruplanarak bu gruplarda en yüksek skor tek skor olarak kaydedildi. Gruplamalardan sonra MEİ maksimum skoru 90’dır (115,116).

Sadece AS hastalarına, ankilozan spondilit için hastalık aktivitesini ölçen “The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) uygulandı. BASDAI; yorgunluk, vertebra ağrısı, periferik eklemlerin ağrısı ve/veya şişliği, entesit bölgelerindeki hassasiyet ve sabah sertliğinin süre ve şiddetini içeren 6 sorudan oluşan bir ölçümdür. VAS ile değerlendirilir. İlk 5 soru, 0-10 cm lik çizgide yok (0) ve çok şiddetli (10) arasında işaretlenir. 6. soru sabah sertliğinin süresi: yok=0, 1 saat=5, 2 saat ve üzeri=10 olarak puanlanır. Maksimum puanı 60’dır (31,117,118)

Tablo 4. Mander Entezis İndeksi'nin uygulandığı 66 entesis noktası

<u>Entesis Noktaları</u>	<u>Entesis Noktaları Sayısı</u>
1. Sağ ve sol nuchal crest:	2
2. Manibriosternal eklem:	1
3. Sağ ve sol kostakondral eklemler	14
4. Sağ ve sol tuberositas major:	2
5. Sağ ve sol humerus lateral epikondil:	2
6. Sağ ve sol humerus medial epikondil:	2
7. Sağ ve sol İliak krest:	2
8. Sağ ve sol anterir superior iliak spine:	2
9. Sağ ve sol femur torakanter major:	2
10. Sağ ve sol femur lateral epikondil:	2
11. Sağ ve sol femur medial epikondil:	2
12. Sağ ve sol aşıll tendonu kalkaneus yapışma yeri	2
13. Sağ ve sol kalkaneus inferior bölümü	2
14. Servikal vertebra spinöz prosesi	8
15. Torakal vertebra spinöz prosesi	12
16. Lomber vertebra spinöz prosesi	5
17. Sağ ve sol İskial tuberositas	2
18. Sağ ve sol posterior superior iliak spine	2
Toplam 66 nokta	

Sadece AS hastalarına, ankilozan spondilit için fonksiyonel durumu ölçen "The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI) uygulandı. BASFI; fonksiyonel yeterliliği belirleyebilmek amacı ile günlük yaşam aktivitelerini kapsayan çorap giyme, öne eğilme, yüksek bir yere uzanma, sandalyeden yardımsız kalkma, sırtüstü yatarken yardımsız kalkma, desteksiz ayakta durma, basamak çıkma, vücudunu çevirmeden omuzları üzerinden yanlara bakma, gün boyu evdeki ve işteki aktiviteleri yapabilme ve aktivitelerde fiziksel yardım konusunda visüel analog skala ile (0:Kolay, 10:Mümkün değil) değerlendirilen 10 soruyu içerir. (Maksimum skor: 100) (43).

Sadece AS hastalarına ankilozan spondilit için bir değerlendirme indeksi olan "The Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group Improvement Criteria (ASAS-IC)" uygulandı. ASAS-IC skorlaması dört kriteri içerir. VAS ile ölçülen hekimin global değerlendirmesi, yine VAS ile ölçülen spinal ağrı ve gece ağrısı, BASDAİ ve BASFI skorlarının toplanması ile hesaplanır. Toplam skor 190'dır (119).

Sadece ReA hastalarına, reaktif artrit için hastalık aktivitesini ölçen "Disease Activity Index for Reactive Arthritis" (DAREA) uygulandı. DAREA; şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirmesi (0: Ağrı yok, 1: orta derecede ağrı, 2: Şiddetli ağrı), hastanın genel değerlendirmesi (0: İyi, 1: Orta, 2: Kötü) ve CRP düzeyi (mg/dl) toplamı ile hesaplanır. 24 ve üzerindeki skorlar ileri düzeyde aktif hastalığa işaret eder (120).

Fonksiyonel değerlendirme ve yaşam kalitesi:

AS hastalarına fonksiyonel değerlendirme için BASFI uygulandı. AS hastaları da dahil olmak üzere tüm hastalara yaşam kalitesini değerlendirmek için KF-36 ölçeği uygulandı. KF-36 sağlık durumunun değerlendirmesinde kullanılan geniş ölçekli bir skaladır. Fiziksel sağlık ve mental sağlık durumu ölçümü için 8 alana ayrılır. Fiziksel sağlık soruları; fiziksel fonksiyon, fiziksel

rol güçlüğü, bedensel ağrı, genel sağlık algılamasını içerir. Mental sağlık ise vitalite (enerji), emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, mental sağlık sorularından oluşur. Parametre skorları 0 ile 100 arasında değişir ve yüksek değerler daha iyi sağlık durumunu gösterir (124).

AS hastalarına AS'de yaşam kalitesini değerlendirme ölçeği olan ASQoL uygulandı. ASQoL 18 sorudan oluşur. Maksimum puan 18'dir (121). PsA hastalarına, PsA'de yaşam kalitesi değerlendirme indeksi olan PsAQoL uygulandı. PsAQoL 20 sorudan oluşur ve maksimum puanı 20'dir (122).

Radyografik Değerlendirme:

Bütün hastaların sakroiliak eklem standart grafisi, lomber ve dorsal omurganın anteroposterior ve lateral pozisyon grafileri çekilerek sakroileit varlığı ve derecesi, sindesmofit , paravertebral ossifikasyon varlığı kaydedildi.

Laboratuvar Değerlendirme:

Bütün olguların 12 saat açlık sonrası sabah 09:00-11:00 saatleri arasında kan ve idrar örnekleri alındı. Hemogram (lökosit, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, trombosit), açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, sedimentasyon (ESH), CRP, Romatoid Faktör (RF), düzeyleri ve HLA B27 varlığı kaydedildi. Her hastaya rutin idrar tahlili yapıldı. Çalışmaya alınan bütün hastalarda RF negatifti.

Serum ve İdrar Örneklerinde NO ve Peroksinitrit Ölçümü:

Serum ve idrar örneklerinde total nitrik oksit metabolitleri (nitrat ve nitrit toplamı) Griess metoduyla ölçüldü. Değerler serumda $\mu\text{mol/L}$, idrarda ise $\mu\text{mol/mg}$ kreatinin olarak kaydedildi (123).

Serumda peroksinitrit metaboliti olarak nitrotyrozin düzeyleri Biotech nitrotyrozin ticari kitiyle (Oxis Research Health Products, Inc, Portland,

Orlando, USA) enzim-immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar nM olarak kaydedildi.

Hastalıklar ve tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. AS MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ

Klinik Kriterler:

1. 3 aydan fazla süredir egzersiz ile rahatlayan, dinlenme ile geçmeyen tutukluk ve bel ağrısı
2. Lomber omurlarda saggital ve frontal planda hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında oluşu (Tablo 5).

Radyografik Kriterler

1. Bilateral sakroiliit $\geq$ Grade 2
 2. Unilateral sakroiliit $\geq$ Grade 3
- (Tablo 6)

TANI: bir veya daha fazla klinik kriter + bir veya daha fazla radyolojik kriter (3,5,28 31,34).

Tablo 5. Göğüs ekspansiyonunun normal değerleri (cm):

YAŞ	ERKEK	KADIN
15-24	4	3,6
25-34	4,3	3
35-44	2,7	3,4
45-54	2,6	2,7
55-64	1	1,7
65-74	1,1	2
>75	1,1	2

Tablo 6. Sakroileitin radyolojik derecelendirmesi:

Grade 0	Normal
Grade 1	Şüpheli
Grade 2	Erozyon ve skleroz
Grade 3	Erozyon, skleroz, erken ankiloz
Grade 4	Total ankiloz

2. REAKTİF ARTRİT CALİN KRİTERLERİ

1. Seronegatif asimetrik artropati
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası
2. Üretrit veya servisit
3. Diare
4. İnflamatuvar göz hastalığı (konjonktivit, iridosiklit, üveit)
5. Mukokutanöz hastalık (balanit, oral ülser ve/veya keratodermi)
6. Primer AS, psöriatik artrit, diğer romatolojik hastalıkların olmaması

5. PSÖRİATİK ARTRİT KRİTERLERİ

1. DİF eklemlerin inflamatuvar artrit. (Heberden ve bouchard nodülleri dışında)
2. Fleksör tenosinovit ve sosis parmak.
3. El veya ayak eklemlerinde asimetrik tutulum.
4. Subkutan nodül yokluğu.
5. Serumda RF yokluğu.
6. Ailede psöriatik artrit öyküsü.
7. Tırnaklarda belirgin noktalanmalar (20'nin üzerinde).
8. Periferal radyografide küçük eklemlerde eroziv artrit

9. Aksiyel radyografide; sakroileit, atipik sindesmofitler, paravertebral ossifikasyon bulunması.

10. Deri ve/veya tırnaklarda psöriazisin klinik görünümü (10).

4. ENTEROPATİK ARTRİT KRİTERLERİ

İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte aksiyel artrit ve periferik eklem inflamasyonu olması tanıyı koydurur (65).

5. SINIFLANDIRILAMAYAN SPONDİLOARTRİTLER

ESSG ve AMOR kriterlerine uyan, fakat yukardaki tanı kriterlerini karşılamayan hastalar bu gruba alındı.

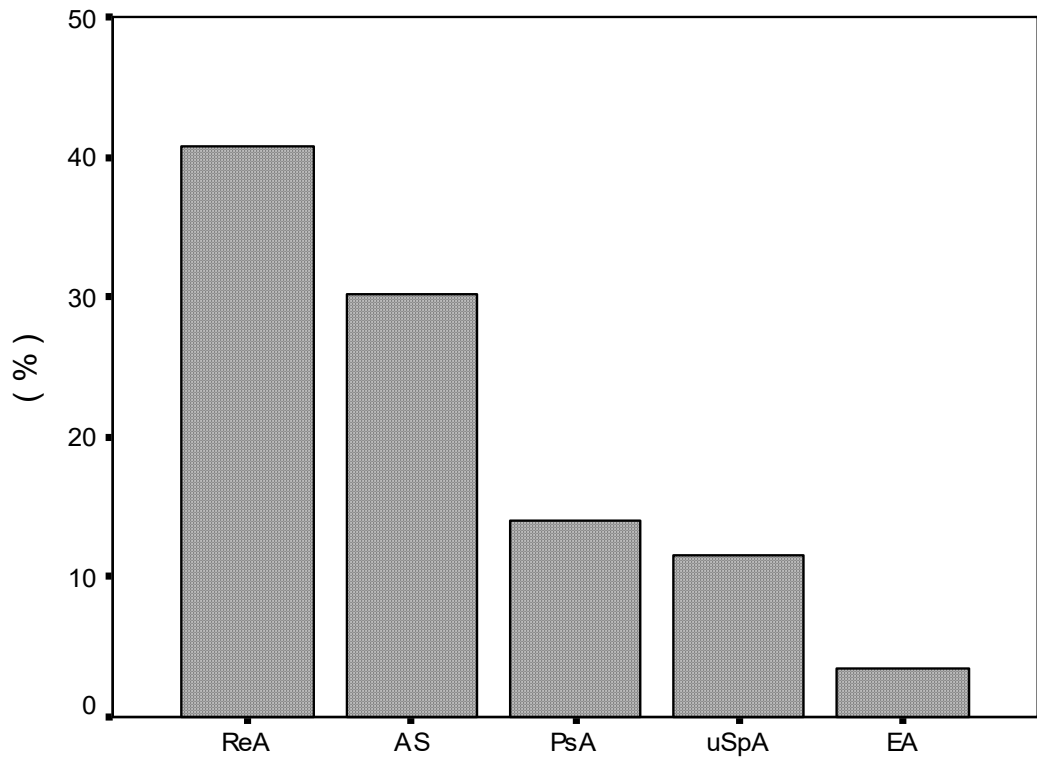
İstatistiksel Analiz:

SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Sperman korelasyon analizi, pearson testi, ki-kare analizi, bağımsız iki grup için t testi ve varyans analizi kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya, 86 SpA hastası (49 Kadın-37 Erkek) ve 60 sağlıklı bireyden oluşan (40 Kadın-20 Erkek) kontrol grubu dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $44,3 \pm 10,3$ yıl olarak bulundu (minimum-maksimum:21-71). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen SpA'li hastalarının 35'i (%40,7) ReA, 26'sı (%30,2) AS, 12'si (%14,0) PsA, 10'u (%11,6) uSpA ve 3'ü (%3,5) EA hastası idi. Hastaların klinik tanılarına göre dağılım yüzdeleri Grafik 1'de görülmektedir.



Grafik 1. Hastaların klinik dağılımlarına göre yüzdeleri

Olguların SpA alt gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 7’de gösterilmiştir. AS’li hastaların çoğu erkek hastalardan (%92,3) oluşmaktaydı. Diğer SpA gruplarında ise kadın hastalar çoğunlukta idi. SpA alt gruplarında en genç popülasyon AS hastalarında olup, en yaşlı popülasyon PsA ve EA hastalarında bulundu. SpA alt grupları arasında yaş ($p:0,005$) ve cinsiyet ($p:0,0001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. (EA grubu istatistiksel hesaplamalarda gözardı edildi).

Tablo 7. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları

		ReA	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
Cins	Kadın	29 (%82,9)	2 (%7,7)	8 (%66,7)	7 (%70,0)	3 (%6,1)	49 (%57,0)
	Erkek	6 (%17,1)	24 (%92,3)	4 (%33,3)	3 (%30,0)	0 (%0)	37 (%43,0)
Yaş (ort. yıl $\pm$ ss)		44,9 $\pm$ 9,1	39,5 $\pm$ 8,7	46,9 $\pm$ 11,3	46,6 $\pm$ 9,9	60,3 $\pm$ 17,6	44,3 $\pm$ 10,3

Olguların SpA alt gruplarında demografik özellikler yönünden dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir. PsA hastalarında vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları diğer grup hastalara göre daha yüksekti ($28,7 \pm 4,7$), en düşük VKİ ortalama değerleri ise AS hastalarında saptandı ($25,2 \pm 4,4$). SpA alt gruplarında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların %76,2’si sigara içmiyordu. En fazla sigara içme oranı AS hastalarında bulundu (%38,5). Sigara içimi, paket/yılı ve günde içilen sigara sayısı açısından SpA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların %60,8’inde ailede romatizmal hastalık öyküsü vardı. Aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). 13 hastada hipertansiyon, diabetes mellitus ve/veya kalp hastalığı mevcuttu ve gruplar arasında ek hastalık açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). 17 hastada metotreksat, salazoprin veya her ikisi birden olmak üzere hastalık modifiye edici ilaç kullanımı mevcuttu. Ayrıca 2 hasta infliximab tedavisi görmekteydi. EA’li hastalar dışında en fazla ilaç kullanan hastalar AS hastaları idi (%38,5) ve gruplar arasında ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık bulundu ($p:0,010$).

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri

		ReA	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
VKİ		$27,0 \pm 5,0$	$25,2 \pm 4,4$	$28,7 \pm 4,7$	$26,6 \pm 4,7$	$25,9 \pm 5,3$	$26,6 \pm 4,6$
Sigara	Var	4 (%11,4)	10 (%38,5)	3 (%25,0)	3 (%30,0)	0 (%)	20 (%23,3)
	Yok	31 (%88,6)	16 (%61,5)	9 (%75,0)	7 (%70,0)	3 (%100)	66 (%76,7)
	Paket/Yıl	$10,2 \pm 6,0$	$10,0 \pm 8,9$	$21,1 \pm 25,0$	$11,3 \pm 8,0$	0	$11,9 \pm 11,5$
	Gün/Adet	$11,2 \pm 7,5$	$15,5 \pm 4,9$	$17,0 \pm 19,9$	$16,6 \pm 2,8$	0	$15,0 \pm 8,2$
Aile Öyküsü	Var	25 (%71,4)	16 (%61,5)	8 (%66,7)	8 (%80,0)	3 (%100)	60 (%69,8)
	Yok	10 (%28,6)	10 (%38,5)	4 (%33,3)	2 (%20,0)	0 (%)	26 (%30,2)
Ek Hastalık	Var	8 (%22,9)	2 (%7,7)	2 (%16,7)	1 (%10,0)	0 (%)	13 (%15,1)
	Yok	27 (%37,0)	24 (%92,3)	10 (%83,3)	9 (%90,0)	3 (%100)	73 (%84,9)
İlaç Kullanımı	Var	3 (%8,6)	10 (%38,5)	3 (%25,0)	0 (%)	3 (%100)	19 (%22,1)
	Yok	32 (%91,4)	16 (%61,5)	9 (%75,0)	10 (%100)	0 (%)	67 (%77,9)

Hastaların öğrenim düzeylerine göre SpA alt gruplarında dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların %5,8'i okuma yazma bilmiyordu. %22,1'i üniversite mezunu idi. Üniversite mezunları en fazla AS'lilerde saptandı (%30,8). Gruplar arasında öğrenim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Olguların öğrenim düzeyleri açısından dağılımı

	Rea	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
Yok	2 (%5,7)	-	1 (%8,3)	-	2 (%66,7)	5 (%5,8)
İlkokul	14 (%40,0)	11 (%42,3)	7 (%58,3)	5 (%50,0)	-	37 (%43,0)
Ortaokul	3 (%8,6)	2 (%7,7)	-	2 (%20,0)	-	7 (%8,1)
Lise	9 (%25,7)	5 (%19,2)	1 (%8,3)	2 (%20,0)	1 (%33,3)	18 (%20,9)
Yüksek	7 (%20,0)	8 (%30,8)	3 (%25,0)	1 (%10,0)	-	19 (%22,1)

Olguların inflamatuvar spinal ağrı, ağrı nedeniyle gece uykudan uyanma, hastalığın başlangıç şekli, yer değiştiren gluteal bölge ağrısı, mevcut veya geçirilmiş sinovit atağı yönünden dağılımları Tablo 10'da gösterilmiştir. İnflamatuvar spinal ağrı AS, EA ve uSpA hastalarının hepsinde bulunmaktaydı. Yer değiştiren gluteal ağrı yakınması da en fazla EA ve AS hastalarında saptandı (%100). İnflamatuvar spinal ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Sinovit yakınması en fazla PsA hastalarında (%91,7), ikinci sıklıkta ReA hastalarında (%85,7) bulunmaktaydı ve sinovit açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p:0,0001$). Hastaların %89,5'u ağrı nedeniyle gece

uykudan uyanıyordu ve hastaların %87,2'sinde hastalık sinsi şekilde başlamıştı. Gece uyanma ve hastalık başlangıç şekli açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 10. Hastalık tipine göre klinik özelliklerin dağılımı

		ReA	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
Gece Uyanma	Var	31 (%88,6)	26 (%100)	9 (%75,0)	9 (%90,0)	2 (%66,7)	77 (%89,5)
	Yok	4 (%11,4)	0 (%0)	3 (%25,0)	1 (%10,0)	1 (%33,3)	9 (%10,5)
Başlangıç Şekli	Sinsi	30 (%85,7)	24 (%92,3)	10 (%83,3)	9 (%90,0)	2 (%66,7)	75 (%87,2)
	Aniden	5 (%14,3)	2 (%7,7)	2 (%16,7)	1 (%10,0)	1 (%33,3)	11 (%12,8)
İnflamatuvar Spinal Ağrı	Var	27 (%77,1)	26(%100)	9 (%75,0)	10 (%100)	3 (%100)	75 (%86,0)
	Yok	8 (%22,9)	0 (%0)	3 (%25,0)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%14,0)
Yer Değiştiren Gluteal Ağrı	Var	22 (%62,9)	26 (%100)	7 (%58,3)	8 (%80,0)	3 (%100)	66 (%76,7)
	Yok	13 (%37,1)	0 (%0)	5 (%41,7)	2 (%20)	0 (%0)	20 (%23,3)
Sinovit	Var	30 (%85,7)	5 (%19,2)	11 (%91,7)	1 (%10,0)	1 (%33,3)	48 (%55,8)
	Yok	5 (%14,3)	21 (%80,8)	1 (%8,3)	9 (%90,0)	2 (%66,7)	38 (%44,2)

Hastalık başlangıcından muayene tarihine kadar geçen süre, hareket ve istirahat sırasındaki VAS değerleri, sabah tutukluğu süresi, MEİ skoru, BASDAİ, ASAS, BASFİ, DAREA , ASQoL ve PsAQoL skorları ortalama değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir. En uzun hastalık süresi ortalaması EA ($180,0 \pm 60,0$ ay), ikinci olarak AS hastalarında ($178,1 \pm 98,9$ ay) saptandı. Gruplar arasında hastalık süreleri açısından farklılık anlamlı bulundu ($p:0,0001$). VAS istirahat ve VAS hareket açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). MEİ ortalama değerleri en yüksek olan grup

uSpA hastalarıydı (58,3 ± 14,7). Sabah tutukluğu süresi ortalamaları en yüksek EA hastalarında (80,0 ± 34,6), ikinci olarak AS hastalarında (54,8 ± 40,6) saptandı. MEİ ortalama değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). ASQoL, BASDAİ, BASFi ve ASAS sadece AS hastalarında, DAREA sadece ReA hastalarında ve PsAQoL sadece PsA hastalarında değerlendirildi.

Tablo 11. Hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, VAS değerleri ortalamaları ve MEİ, ASQoL, PsAQoL, DAREA BASDAİ, BASFi, ASAS skorları ortalamaları

	ReA	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
Hastalık Süresi (Ay)	69,9 ± 66,5	178,1 ± 98,9	79,1 ± 88,3	112,8 ± 86,9	180,0 ± 60,0	112,7 ± 94,5
VAS İstirahat (cm)	5,2 ± 2,6	4,9 ± 2,4	3,5 ± 2,3	5,9 ± 3,4	4,3 ± 2,6	4,9 ± 2,6
VAS Hareket (cm)	5,6 ± 2,7	5,9 ± 2,6	6,1 ± 2,4	5,9 ± 3,3	8,9 ± 1,2	5,9 ± 2,7
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	52,7 ± 54,9	54,8 ± 40,6	22,9 ± 52,5	46,5 ± 50,7	80,0 ± 34,6	49,4 ± 50,0
MEİ	50,5 ± 22,7	48,8 ± 20,5	38,5 ± 17,0	58,3 ± 14,7	56,0 ± 15,7	49,4 ± 20,6
ASQoL *		10,7 ± 4,9				10,7 ± 4,9
PsAQoL **			9,5 ± 6,9			9,5 ± 6,9
DAREA ***	15,6 ± 12,2					15,6 ± 12,2
BASDAİ*		26,2 ± 8,9				26,2 ± 8,9
ASAS*		93,1 ± 35,0				93,1 ± 35,0
BASFi*		50,3 ± 21,6				50,3 ± 21,6

*Sadece AS hastalarında değerlendirildi.

**Sadece PsA hastalarında değerlendirildi.

***Sadece ReA hastalarında değerlendirildi

Olguların radyolojik değerlendirmelerine göre sakroileit varlığı (bilateral 2. derecenin üzerinde veya unilateral 3. derecenin üzerine) ve topuk ağrısı varlığı (Mevcut veya geçirilmiş aşil tendonunun veya plantar fasyanın kemiğe yapışma yerinde spontan ağrı veya hassasiyet) açısından dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir. Sakroileit en fazla oranda AS ve EA hastalarında (%100) saptandı. 86 SpA hastasının 60’ında (%69,8) topuk ağrısı yakınması mevcuttu, ve en fazla oranda EA hastalarında (%100) ikinci sıklıkta uSpA (%80) hastalarında bulundu.

Gruplar arasında sakroileit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p:0,004$). Topuk ağrısı açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Olguların sakroileit ve topuk ağrısı açısından dağılımı

	ReA	AS	PsA	uSpA	EA	TOPLAM
Sakroileit	24 (%68,6)	26 (%100)	8 (%66,7)	5 (%50,0)	3 (%100)	66 (%76,7)
Topuk ağrısı	25 (%71,4)	16 (%61,5)	8 (%66,7)	8 (%80,0)	3 (%100)	60 (%69,8)

Çalışmamızda serum ve idrarda NO düzeyleri ve serumda peroksinitrit düzeylerinin SpA olmakla, yaşla, cinsiyetle ve sigara içimi ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Buna göre serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda yaşla, cinsiyetle ve sigara içimi ile gösterdiği farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin hasta gruba kontrol grubu arasında gösterdiği farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu anlamlı farklılık hem sigara içen hem de içmeyen denekler için geçerliydi. NO ve peroksinitrit düzeylerinin, yaşla, cinsiyetle, sigara içimi ile ve hasta veya sağlıklı olmakla ilişkisi Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tüm deneklerde NO ve peroksinitrit düzeylerinin yaş, cinsiyet, sigara içimi ve hastalıkla ilişkisi (p değerleri)

	Yaş	Cinsiyet	Sigara	Hasta-Kontrol
Serum NO	0,162	0,063	0,489	0,0001*
İdrar NO	0,771	0,54	0,348	0,0001*
Peroksinitrit	0,241	0,452	0,107	0,046*

* $p<0,05$

Serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin sistemik hastalıklar ve antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilişkisi araştırıldı. Buna göre, bizim çalışmamızda ek bir sistemik hastalığı olanlarla (n:13-%15,1) olmayanlar arasında ve antiromatizmal ilaç kullananlarla (n:19 %22,1) kullanmayanlar arasında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Ek hastalık ve antiromatizmal ilaç kullanımı ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ilişkisi (p değerleri)

	Serum NO	İdrar NO	Peroksinitrit
Ek Hastalık (n:19)	0,143	0,946	0,468
İlaç kullanımı (n:13)	0,954	0,085	0,244

SpA 'li hastalar ve kontrol grubuna ait serum NO, idrar NO ve peroksinitrit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel fark olup olmadığı araştırıldı. Tablo 15'de hasta ve kontrol grubu örneklerinde NO ve peroksinitrit değerleri ortalamaları ve p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 15. SpA'li hastalar ve kontrol grubunda NO ve peroksinitrit değerleri

	SpA (n:86) Ortalama $\pm$ ss	Kontrol (n:60) Ortalama $\pm$ ss	p
Serum NO	81,0 $\pm$ 36,2	111,5 $\pm$ 47,9	0,0001*
İdrar NO	3,1 $\pm$ 3,9	1,1 $\pm$ 0,9	0,0001*
Peroksinitrit	5,3 $\pm$ 5,9	3,6 $\pm$ 6,1	0,046*

*p<0,05

Serum NO düzeyi ortalamaları hastalarda kontrole göre daha düşük saptandı. İdrar NO ve peroksinitrit düzeyleri ise hasta grupta daha yüksekti. Serum NO ve idrar NO düzeyi ortalamalarında hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0001). Hastalardaki peroksinitrit düzeyi de kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,046).

Tablo 16'da SpA alt gruplarında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri ortalamaları gösterilmiştir. Tüm alt gruplarda da serum NO düzeyleri kontrole göre düşük saptandı. İdrar NO ve peroksinitrit düzeyi ortalamaları tüm alt gruplarda kontrolden daha yüksek bulundu.

Tablo 16. SpA alt gruplarında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri ortalama değerleri

	Serum NO	İdrar NO	Peroksinitrit
	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss
ReA	81,0 $\pm$ 33,9	3,2 $\pm$ 3,3	4,9 $\pm$ 5,1
AS	76,8 $\pm$ 33,1	2,0 $\pm$ 2,5	5,5 $\pm$ 4,1
PsA	89,3 $\pm$ 52,9	2,5 $\pm$ 2,1	6,2 $\pm$ 10,8
uSpA	76,0 $\pm$ 31,2	7,5 $\pm$ 7,5	5,3 $\pm$ 5,8
EA	100,2 $\pm$ 37,3	1,4 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 2,4

SpA'lı hastalar ve kontrol grubu arasında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ortalamalarının farkının istatistiksel olarak anlamlı saptanması üzerine gruplar içinde anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı. SpA alt grupları arasında anlamlı fark izlenmezken ($p>0,05$), ReA ve kontrol grubu arasında ve AS ile kontrol grubu arasında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Bütün hasta grubunda (n:86), CRP düzeyleri ile peroksinitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken (p:0,002) CRP ile serum NO ve idrar NO arasında korelasyon saptanmadı. Bütün hasta grubunda (n:86), ESH düzeyleri ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (p>0,05).

SpA'li hastalarda CRP ve ESH düzeyleri ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. SpA'li hastalarda CRP ve ESH ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit ilişkisi (p değerleri)

	Serum NO	İdrar NO	Peroksinitrit	ESH	CRP
Serum NO					
İdrar NO	0,251				
Peroksin	0,117	0,438			
ESH	0,283	0,779	0,089		
CRP	0,975	0,947	0,002*	0,0001*	

*p<0,05

Tek tek SpA alt gruplarında bakıldığında ReA hastalarında idrar NO ile ESH ve idrar NO ile CRP arasında ve peroksinitrit ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Diğer alt gruplarda ise ESH ve CRP ile idrar NO, serum NO ve peroksinitrit değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). DAREA toplam değerleri ile idrar NO ve peroksinitrit arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, DAREA toplamı ile serum NO değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 18’de ReA hastalarında CRP, ESH ve DAREA ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir. Diğer SpA alt ESH ve CRP ile idrar NO, serum NO ve peroksinitrit arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. ReA hastalarında (n:35) CRP, ESH ve DAREA ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ilişkisi (p değerleri).

	Serum NO	İdrar NO	Peroksinitrit	DAREA	ESH	CRP
Serum NO						
İdrar NO	0,924					
Peroksinitrit	0,697	0,139				
DAREA	0,325	0,005*	0,023*			
ESH	0,157	0,001*	0,660	0,084		
CRP	0,971	0,007*	0,021*	0,0001*	0,034*	

* $p<0,05$

AS hastalarında değerlendirilen (n:26), BASDAİ, BASFI, ASAS, ASQoL toplam değerleri ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

PsA hastalarında değerlendirilen PsAQoL değerleri ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sakroileiti olmayan hastalarda idrar NO düzeyleri (ortalama: $5,7 \pm 5,9$) Sakroileiti olan hastaların idrar NO düzeylerine göre ($2,4 \pm 2,8$) daha yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). Entesopatisi olan hastaların idrar NO düzeyleri (ortalama: $3,7 \pm 4,4$) entesopatisi olmayan hastaların idrar NO düzeylerine göre (ortalama: $1,9 \pm 2,1$) yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Sakroileit ve entesopati ile serum NO ve peroksinitrit ilişkisi anlamlı bulunmadı.

Hastalık başlangıcından itibaren geçen süre ve sabah bel tutukluğu süreleri ile idrar NO, serum NO ve peroksinitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri ile idrar, serum NO ve peroksinitrit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KF-36 alt gruplarından bütün SpA'li hastalarda en çok etkilenen parametre fiziksel rol güçlüğü olarak bulundu (ortalama: $18,0 \pm 34,0$). Ayrıca fiziksel rol güçlüğü ile idrar NO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=0,266$, $p=0,013$). Diğer KF-36 alt parametreleri ile idrar NO, serum NO ve peroksinitrit arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,005$).

V. TARTIŞMA

Enflamatuvar eklem hastalıklarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavinin yönlendirilmesi ve prognozun tayini açısından büyük önem taşımaktadır. SpA'lerde hastalık aktivitesini değerlendiren çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. ReA'de DAREA; AS'de BASDAİ gibi hastalık aktivitesi ölçütleri; ESH, CRP gibi laboratuvar testleri hastalık aktivitesi hakkında fikir vermesine rağmen SpA'lerde hastalık aktivitesini değerlendirilmesinin bir altın standardı yoktur. Bu çalışmada, SpA'lerde hastalık aktivitesinin bir belirleyicisi olarak NO ve peroksinitritin rolünün aydınlatılması amaçlandı.

Enflamatuvar eklem hastalıklarının nitrik oksit önemli rol oynayan bir mediatör olduğunun saptanmasından sonra, bu konudaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (6). Özellikle 1992 yılında "Science" dergisi tarafından nitrik oksit yılın molekülü olarak tanımlanmasından sonra çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (103).

Romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Behçet hastalığı, ve deneysel olarak oluşturulan hayvan artritlerinde NO ilişkisi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. SpA'li hastalarda ise bu konuda yapılmış tek bir çalışma vardır (6). Ayrıca yine bir çalışma da AS hastalarında yapılmıştır (125). SpA'lerde peroksinitrit düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Enflamatuvar eklem hastalıklarının patofizyolojisinde NO'nun önemli rol oynayan bir mediatör olması düşüncesinden yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada; spondiloartritli hastalarda serum ve idrar örneklerinde NO ve serumda peroksinitrit düzeylerinin hastalık aktivite parametreleri ve klinik ve

laboratuvar parametrelerle ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya 35 ReA, 26 AS, 12 PsA, 10 uSpA ve 3 EA hastası ve 60 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Bizim çalışmamızdaki AS hastalarının %92,3'ünü erkekler oluşturmaktaydı. Literatürlerde bahsedilen AS'in erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülmesi (3,5), bizim çalışmamızla da uyumludur. ReA hastalarında ise kadın popülasyonu (%82,9) fazlaydı. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı eşit olarak bulunmasına rağmen (8), Türk toplumunda prevalansın cinsiyete göre dağılımı ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Fakat kadınlarda hastalık daha hafif ve asemptomatik seyrettiği için gözden kaçabilir (8). PsA hastalarında da kadın popülasyonu (%66,7), erkeklere oranla fazlaydı. PsA genellikle kadın ve erkeği eşit oranda tutar (88). Bizim çalışmamızdaki PsA hasta sayısı toplam 12 olduğu için genel popülasyonla yapılan çalışmalarla kıyaslamak hatalı olur. EA hastalarının tümünü kadınlar oluşturmuyordu. uSpA hastalarının da %70'i kadındı. uSpA'nın, bir çalışmada erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15). Türk popülasyonunda uSpA prevalansı çalışması literatürde bulunmamaktadır.

AS hastalarının diğer SpA alt gruplarına göre yaş ortalamaları daha düşüktü ($39,5 \pm 8,7$) ve ortalama hastalık başlangıç yaşları $24,2 \pm 5,4$ olarak bulundu. AS genellikle genç ve orta yaşta başlar. Ortalama başlangıç yaşı 28,3 olarak bildirilmiştir (5). ReA hastalarının yaş ortalamaları $44,9 \pm 9,1$; ortalama hastalık başlangıç yaşı $39,2 \pm 9,3$ olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda ReA'in başlangıç yaşı 20-40 yaş olarak bildirilmiştir (70). PsA hastalarımızda yaş ortalamasını $46,9 \pm 11,3$ olarak, ortalama hastalık başlangıç yaşlarını $40,3 \pm 10,3$ olarak tesbit ettik. Yapılan çalışmalarda PsA'nın başlangıç yaşının 30-40 olduğu bildirilmiştir (88). EA hastalarında ise yaş ortalaması $60,3 \pm 17,6$; ortalama hastalık başlangıç yaşları $45,3 \pm 13,4$ olarak bulundu. İBH'lerinin başlangıç yaşının 25-44 olduğu literatürde yayınlanmıştır (63,66). USpA hastalarımızın yaş ortalaması $46,6 \pm 9,9$ olarak; ortalama hastalık başlangıç yaşları $37,2 \pm 12,4$ olarak bulundu. Yapılan bir

çalışmada uSpA hastalarının %88'inin 40 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşları literatürle uyumlu görünmektedir

Ailede romatizmal hastalık öyküsü bizim hastalarımızda %69,8 olarak saptandı. SpA'lerin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte üzerinde en çok durulan konulardan biri genetik yatkınlık ve HLA-B27 ilişkisidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm seronegatif SpA grubunda HLA-B27 pozitifliği oranı %49.1 olarak bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda, hastanemizdeki teknik yetersizlikten dolayı HLA-B27 oranı sadece 15 hastada bakılabildi ve 13 hastada tesbit edildi. Yetersiz hasta sayısı olduğu için istatistik hesaplamalarda HLA-B27 oranı gözardı edildi. Bu yüzden bizim hastalarımızın HLA-B27 oranı ve genetik yatkınlığı belirlenemedi.

Sabah tutukluğu süresi en uzun olarak EA hastalarında ikinci sıklıkta AS hastalarında saptandı. EA hasta grubu üç kişiden oluştuğu için AS hastalarının sabah tutukluğu süresinin diğer gruplara göre daha uzun olduğu söylenebilir. AS hastalarında sabah tutukluğu en sık görülen semptomlardan biridir (1,34) ve sabah tutukluğu süresi 3 saate kadar sürebilir (1) . Tüm hastaların yarısından fazlasında (%79,8) sabah tutukluğu saptandı ve PsA hastaları dışında tüm hasta gruplarında sabah tutukluğu süresi ortalama değerleri 45 dakikanın üzerinde idi.

Hastalarımızda, mevcut veya önceden geçirilmiş asimetrik oligoartrit %55,8 oranında saptandı. En sık PsA hastalarında (%91,1) görüldü. PsA'de asimetrik oligoartrit görülme oranı %15-40 olarak bildirilmiştir (56). PsA'de DİF eklemlerin inflamatuvar artrit ve el veya ayak eklemlerinde asimetrik tutulum tanı kriterleridir (10); biz hastalarımızda geçirilmiş oligoartriti de sorguladığımız için bu oran yüksek saptanmış olabilir. Oligoartrit öyküsü ikinci sıklıkta ReA hastalarında (%85,7) saptandı. ReA'de periferik eklem tutulum sıklığının diğer SpA'lere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (69). Bir

çalışmada bu oran %90 olarak yayınlanmıştır (113). ReA hastalarında aksiyel iskelet tutulumu daha nadir görülür. Aksiyel tutulumun daha çok kronik, ağır seyirli hastalıkta görüldüğü bildirilmiştir (69). Bizim ReA hastalarımızın periferik eklem tutulumunun fazla görülmesi yapılan diğer çalışma sonuçları ile uyumlu görünmektedir.

Literatürde AS hastalarında sakroileit görülme oranı %100 olarak bildirilmiştir (10,114). Bizim hastalarımızda da sakroileit sıklığı AS'li hastalarda %100 olarak bulundu. Bu sonuç AS hastalarında sakroiliak eklem tutulumunun önemini göstermektedir. Sakroileitlerde görülen en sık yakınma bel ağrısı olduğu için (114), bel ağrısı ile gelen hastalar AS açısından araştırılmalıdır. ReA hastalarında sakroileit oranı %68,6 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda kronik dönemdeki ReA hastalarında sakroileit oranı %40-60 olarak yayınlanmıştır (69). ReA'de aksiyel iskelet ya da SI eklem tutulumunun kronik, ağır seyirli hastalıkta daha sık görüldüğü ve HLA-B27 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, HLA B27 pozitif olanların %41,1'inde sakroileit geliştiği gözlenmiştir (73). Bizim ReA hastalarımızın hastalık sürelerinin uzun olması (ortalama $69,9 \pm 66,5$ ay) sakroiliak eklem tutulumlarının fazla olmasının nedenini açıklayabilir.

Aşil tendonunun veya plantar fasyanın kemiğe yapışma yerinde spontan ağrı yakınması en fazla uSpA hastalarında (%80) saptandı. Bir çalışmada 24 uSpA hastasında %56 oranında entesit saptanmıştır (15). Bu hastalarda en sık tutulan entesis bölgeleri aşil tendonu, plantar fasya, kostakondral bileşke, iliak krestler ve tibial tüberkül olarak belirtilmiştir. Bizim hastalarımızda bu oranın yüksek oluşu uSpA sorgulama sırasında geçirilmiş topuk ağrısının da değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Topukta ağrı yakınması ikinci sıklıkta ReA hastalarında (%71,4) saptandı. Entesit bütün SpA'lerde olduğu gibi ReA'lerin de karakteristik özelliğidir. En sık tutulan entesis bölgeleri, aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapıştığı yerlerdir (7,73).

SpA'li hastalarda en önemli bulgulardan biri olan entesit aynı zamanda SpA tanı kriterlerinden biridir. Entesit şiddetini değerlendiren bir metod olan MEİ fizyoterapi ve ilaç tedavisi gibi farklı tedavi rejimlerinin etkisini belirlemede ve hastaların klinik gidişatının kaydında klinik kolaylık sağlayan bir yöntemdir (115). Bizim hastalarımızda MEİ skoru ortalamaları en yüksek uSpA hastalarında (ortalama: $58,3 \pm 14,7$), ikinci sıklıkta ReA hastalarında (ortalama: $50,5 \pm 22,7$) saptandı. AS dışındaki SpA hastalarında da entesitler yaygın olarak bulunduğu halde bu hasta gruplarında MEİ toplam ortalama değerleri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

ReA'de hastalık aktivite indeksi olan DAREA'nın 24 ve daha üzerindeki skorları ileri düzeyde aktif hastalığa işaret eder (120). Bizim hastalarımızda DAREA maksimum skoru 66 idi ve ortalama değeri $15,6 \pm 12,2$ olarak bulundu. Buna göre, çalışmamızdaki ReA'lilerin hastalık aktivitelerinin orta düzeyin üzerinde olduğu söylenebilir.

AS'de hastalık aktivite indeksi olan BASDAİ'nin maksimum skoru 60'dır (118). Bizim hastalarımızda BASDAİ maksimum skoru 41,25 ve BASDAİ toplamının ortalama değeri ise $26,2 \pm 8,9$ olarak saptandı. Buna göre çalışmamızdaki AS'li hastaların hastalık aktivitelerinin orta düzeye yakın olduğu söylenebilir.

BASFI; AS'li hastalarda fonksiyonel yeterliliği belirleyebilmek amacı ile günlük yaşam aktivitelerini değerlendirir ve maksimum skoru 100'dür (43). Çalışmamızda BASFI skoru ortalama değerleri $50,3 \pm 21,6$ olarak bulunmuştur. Bu durumda AS hastalarının fonksiyonel olarak kısıtlılığı orta düzeydedir.

ASAS-IC, AS için değerlendirme ölçeğidir ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yol gösterir, maksimum skoru 190'dır (119). Bizim hastalarımızda ortalama değer $93,1 \pm 35$ olarak bulunmuştur.

ASQoL, AS için; PsAQoL, PsA için yaşam kalitesini ölçen indekslerdir. ASQoL maksimum skoru 18, PsAQoL maksimum skoru ise 20'dir. Bizim hastalarımızda ortalama değerler sırasıyla $10,7 \pm 4,9$ ve $9,5 \pm 6,9$ olarak bulunmuştur. Bu durumda her iki hasta grubunda da yaşam kalitelerinin orta düzeyde etkilendiği söylenebilir.

Literatürde, çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda yapılan araştırmalara göre serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin hastalık aktivitesi parametreleri ile olan ilişkilerinde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Romatoid artrit ve osteoartritli hastalarda yapılan bir çalışmada; her iki hasta grubunda da primer sinoviyal kültürlerinde nitrit üretimi saptanmıştır. Romatoid aritte aktif makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler yolu ile NO sentezi olduğu, enflamatuvar proses göstermeyen osteoartritte de non-spesifik bir sinoviyal cevap olarak protektif etkili NO sentezinin gerçekleştiği düşünülmüştür (18). Artritli eklemde oluşarak kartilajınöz matriks sentezini inhibe eden, artiküler kartilaj kaybına yol açan IL-1'in artiküler kondrositlerde iNOS ekspresyonunu artırarak büyük oranlarda NO sentezine neden olduğu bildirilmiştir (80).

Sitokin stimülasyonu ile kondrositlerden yüksek oranda NO sentezlenmektedir. Literatürde NO'nun proinflamatuvar ve protektif etkilerinin kanıtları araştırılmıştır. NO'nun farklı yönlerdeki etkileri doza bağımlıdır: cNOS tarafından düşük konsantrasyonlarda sentezlenir ve protektif etkilidir, iNOS tarafından ise indüklenme yolu ile yüksek oranda sentezlenir ve zararlı etkilidir (109). Enflamatuvar eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvıdaki enflamatuvar faktörler öncelikle artiküler kartilaj yüzeyi ile karşılaştıkları için, kartilajda yüzeyel ve derin kondrositlerde NO sentezinde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır ve aktif yüzeyel kondrositlerde NO sentezinin derin kondrositlerden daha fazla oranda olduğu, yüzeyel kondrositlerde iNOS aktivitesinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (109).

Romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında yapılan bir çalışmada; her iki hasta grubunda da sinoviyal sıvıdaki nitrit konsantrasyonlarının, serumdaki nitrit konsantrasyonlarından daha yüksek saptandığı ve neden olarak da NO'nun sinoviyumdan sentezlendiği bildirilmiştir. Makrofaj, PMNL, endotelial hücre gibi NO sentezleyen hücrelerin sinoviyumda bulunmaları bunu desteklemektedir. Osteoartritli hastalarda sinoviyal sıvıda artmış nitrit konsantrasyonları, sinoviyal effüzyon varlığında saptanmıştır. Sinoviyal enflamasyon durumunda serum nitritinin artma nedeni, sinoviyal sıvının vasküler kompartman ve lenfatik sistem yolu ile temizlenmesine bağlanmıştır (110).

Hayvan artrit modellerinde artan iNOS aktivitesi ve artan NO sentezi gösterilmiştir. İnsanlarda ise inflamatuvar artritlerde NO metabolitlerinin serum ve sinoviyal sıvılarda artan düzeyleri bildirilmiştir. Tüm bunlara dayanarak; aktif romatoid artrit hastalarının kan mononükleer hücrelerinde iNOS ekspresyonu ve NO sentezi araştırılmıştır. Bu çalışma, yüksek romatoid faktör pozitifliği olan, subkutan nodülleri olan, hastalık süresi uzun olan ve akut faz reaktanları yüksek, hastalığı aktif durumda olan romatoid artrit hastalarında yapılmıştır. Aktif romatoid artrit hastalarının kan mononükleer hücre kültürlerinde kontrol olgularına göre belirgin olarak artmış NOS aktivitesi saptandığı bildirilmiştir. Fakat, klinik ve laboratuvar hastalık aktivite kriterlerinin NOS aktivitesi ile korelasyonunda; NOS aktivitesi ile HAQ skoru, hastalık aktivitesini global değerlendirme skoru, hasta ağrı skalası, ESH ve CRP arasında korelasyon saptanmaz iken, hassas ve şiş eklem sayısı ile korelasyon saptanmıştır. Bunun da eklem inflamasyonu varlığı ile mononükleer hücre NOS aktivitesi arasında mümkün olabilecek başka bir ilişkiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (111).

Farelerde streptokok hücre duvar fragmanları enjeksiyonu ile oluşturulan inflame eklemlerde NO sentezinde artışın sağlandığı bir çalışmada; NOS inhibitörü olan L-NMMA uygulanması ile, sinoviyal enflamasyon ve doku hasarında histopatolojik düzelme ve artiküler indekste azalma saptandığı

bildirilmiştir. Enflamatuar artrit patogeneğinde NO'nun etkili olduğu düşünölerek hastalık modölasyonunda NOS inhibitörlerinin terapötik etkisi gösterilmiştir ve yeni çalışmalar ile yeni tedavi yöntemleri geliştirilebileceği belirtilmiştir (108).

Yapılan bir çalışmada; romatoid artritli ve enfeksiyöz gastroenteritli hastalarda üriner nitrat/kreatinin oranları anlamlı olarak yüksek saptanırken, serum nitrat düzeyleri ise sadece enfeksiyöz gastroenteritli hastalarda yüksek saptanmıştır. Üriner nitrat/kreatinin oranlarının, serum nitrat düzeylerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. İdrar NO seviyelerinin daha duyarlı olması; plazma konsantrasyonundaki küçük artışlarda dahi normalde 20ml/dk. olan nitrat ekskresyonun artarak plazma konsantrasyonunu düşürmesine bağlanmıştır. Enfeksiyöz gastroenteritte, inflamatuvar cevabın şiddetinden dolayı NO sentezi ve ekskresyonunun romatoid artrit hastalarından daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (107).

33 RA ve 25 SLE hastası ve 29 sağlıklı kontrolde, hastalık aktivitesi ile NOS aktivasyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada (112); RA hastaları ESH ve CRP düzeylerine göre aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılmış ve aktif olan grupta serum nitrit seviyeleri kontrole göre anlamlı düzeyde yükselmemiş ve hastalığı inaktif olan grupta serum nitrit seviyeleri kontrol grubundan da düşük bulunmuştur. Benzer şekilde SLE'li hastalarda da serum nitrit seviyeleri kontrole göre anlamlı artış göstermemiştir. Serumda N-hydroxy-L-arginine (NH₂LA) düzeyleri aktif RA'lilerde ve SLE'li hastalarda kontrole göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; RA ve SLE'de NH₂LA seviyelerinin, serum nitrit seviyelerine göre endojen NO formasyonunu göstermekte daha sensitif bir belirteç olduğu belirtilmiştir (112).

26 SLE ve 20 sağlıklı kontrolde serum NO seviyeleri karşılaştırılmış ve hasta grupta, kontrol grubuna göre serum NO seviyelerinde yükseklik tesbit edilmiştir. Bu çalışmada serum NO seviyeleri, SLE hastalık aktivite indeksi (SLEDAİ) ile de korele bulunmuştur ve serum NO seviyelerinin SLE'de

hastalık aktivitesini ölçmekte bir marker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (126).

50 SLE hastası ve 88 sağlıklı kontrolde yapılan bir başka çalışmada ise serum ve idrarda NO seviyeleri ölçülmüş SLEDAİ ile NO seviyelerinin korelasyonu araştırılmıştır ve serum NO ve idrar NO seviyeleri SLEDAİ ile korele bulunmamıştır. Sonuç olarak NO seviyelerinin lupus aktivitesini göstermediği belirtilmiştir (127).

Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada serum nitrit ve nitrat seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve aktif dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre belirgin yükseklik saptanmıştır. Serum nitrit ve nitrat değerlerinin vaskülitik lezyonları olan aktif dönemdeki Behçet hastalarında hastalık aktivitesini belirlemede önemli bir marker olabileceği belirtilmiştir (128). Bununla birlikte, Behçet hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise aktif dönemdeki hastalarda, inaktif dönemdeki hastalara ve kontrol grubuna göre daha düşük miktarlarda serum NO düzeyleri saptanmıştır (129).

Peroksinitrit, NO ve süperoksit anyonu birleşimi ile oluşmuş zararlı bir oksidandır. Peroksinitrit, aromatik aminoasit rezidülerini nitrasyona uğratarak nitroaromatik aminoasitleri oluşturmaktadır (9). Nitroaromatiklerin NO bağımlı oksidatif hasar için bir marker olabilme özelliğine dayanarak yapılan bir çalışmada; aktif romatoid artritli hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında peroksinitriti gösteren marker molekül olan 3-nitrotirozinin varlığı saptanırken, osteoartrit, inaktif erken evre romatoid artritli hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında ise saptanmamıştır. Enflamatuar eklem hastalıklarında peroksinitritin eklem hasarının gelişmesinde etkili bir mediatör olduğu bildirilmiştir (106).

Çalışmamızda SpA'li hastalar ve kontrol grubu arasında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit karşılaştırıldığında her üç parametrenin de hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı değişkenlik gösterdiği tesbit edildi.

Hasta ve kontrol grubu arasında serum NO karşılaştırıldığında, serum NO düzeyleri, hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda yapılmış bir çok çalışmada serum NO düzeyleri, aktif inflammatuar hastalığı olanlarda inaktif hastalığı olanlara göre yüksek saptanmıştır. SpA'li hastalarda yapılan tek bir çalışma vardır ve bu çalışmada serum NO düzeyleri inaktif hasta ve kontrol gruplarına göre yüksektir (6). Bu çalışmada, 14 SpA hastası 10 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve hastalık aktivitesi ile serum nitrat konsantrasyonlarının ilişkisi araştırılmıştır. ReA, PsA, uSpA ve AS'li hastalardan oluşan hasta grubu ESH, CRP düzeylerine göre aktif ve inaktif olarak değerlendirilmiş ve hastalığı aktif olan grupta serum nitrat seviyeleri inaktif gruba göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum nitrat seviyeleri ESH ve CRP ile de ilişkili bulunmuştur. NO'nun hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için yeni bir marker olarak kullanılabileceği, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu, SpA'lerin tedavisinde NOS inhibisyonunun yeni terapötik yaklaşımları doğurabileceği bildirilmiştir (6). Bununla birlikte SpA'li hastalarda serum NO seviyelerinde yükselme olduğunu söylemek zordur, çünkü bu bahsedilen çalışmada hasta sayısı kısıtlıdır, sadece bir AS'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve çalışmada hiç EA'li hasta yoktur.

SpA'ler dışındaki diğer inflammatuar romatizmal hastalıklarda serum NO düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı değişkenlik göstermediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Hatta RA hastalarında yapılan bir çalışmada hastalığı inaktif olan grubun serum NO değerleri, kontrol grubundan da düşük saptanmıştır ve serum NO değerlerinin hastalık aktivitesini göstermekte duyarlı olmadığı bildirilmiştir (112). Yine Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalığı aktif olan grupta serum NO düzeylerinin inaktif olan ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandığı

bildirilmiştir (129). SLE hastalarında yapılan bir başka çalışmada da hasta ve kontrol grubu arasında serum NO düzeyleri açısından fark tesbit edilmemiştir (127). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalarla benzer görünmektedir.

Çalışmamızda idrar NO düzeyleri ise, hasta grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, idrar NO düzeylerinin, serum NO düzeylerine göre daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur. Serum NO düzeylerinin idrar NO düzeyine göre daha duyarlı olmasının nedeni; plazma NO değerindeki küçük yükselmelerde dahi, idrarla NO atılımının artarak plazma değerini düşürmesine bağlanmıştır (107). Bizim hastalarımızda da artan serum NO düzeylerini dengede tutmak için idrar NO ekskresyonu artmış olabilir.

Çalışmamızda peroksinitrit düzeyleri hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. SpA'lerde peroksinitrit düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. 26 RA hastasında yapılan bir çalışmada serum ve sinoviyal sıvıda artan peroksinitrit düzeyleri gösterilmiştir (106). Bizim bulgularımız da bu çalışma ile uyumludur.

Tek tek SpA alt gruplarında serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda tüm alt gruplarda da serum NO düzeylerinin kontrole göre düşük, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ise tüm alt gruplarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tesbit ettik. İstatistiksel analiz yapıldığında ise bu farklılıkların ReA ve AS'li hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde olduğunu bulduk. NO ve peroksinitrit düzeylerinin inflamasyonla arttığı bir çok çalışma vardır. Fakat AS dışında diğer SpA alt gruplarında teker teker NO ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. AS hastalarda yapılan bu çalışmada 30 AS'li hasta 16 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve hastalar CRP ve ESH düzeylerine göre aktif ve inaktif olarak 2 gruba ayrılmıştır. Aktif ve inaktif hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum NO düzeyleri açısından anlamlı fark

bulunmamıştır. Bu çalışmada serum NO seviyeleri ile BASDAI, CRP ve ESH ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (125). Serum NO düzeyleri bizim çalışmamızda da hastalık aktivitesi ile ilişkili görünmemektedir.

İdrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin ise AS ve ReA'da kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olması ise olasılıkla bu iki hastalık grubunun diğer alt gruplara göre daha yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalardan oluşmasına bağlanabilir.

SpA'li hastaların CRP düzeyleri ile peroksinitrit arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilirken serum NO ve idrar NO'nun CRP ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu peroksinitritin hastalık aktivitesinin gösterilmesinde duyarlı bir parametre olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur.

İdrar NO ile CRP arasında hasta ve kontrol grubu arasında korelasyon saptanmamasına karşın tek tek SpA alt gruplarına bakıldığında ReA'li hastalarda CRP ile idrar NO arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu ReA'li hastaların alt gruplardaki diğer hastalıklara göre hastalık aktivitesi daha yüksek bireylerden oluştuğunu gösteriyor olabilir. Bütün SpA'li hastalarda idrar NO ve CRP ilişkisinin kaybedilmesi olasılıkla bu durumdan kaynaklanmaktadır.

ReA'li hastalarda ayrıca idrar NO, ESH ve DAREA ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum, diğer alt gruplara göre ReA'li hastalarda idrar NO'nun hastalık aktivitesi parametreleri ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermektedir. Romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında yapılan bir çalışmada; her iki hasta grubunda da sinoviyal sıvıdaki nitrit konsantrasyonlarının, serumdaki nitrit konsantrasyonlarından daha yüksek saptandığı ve neden olarak da NO'nun sinoviyumdan sentezlendiği bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda mevcut veya geçirilmiş asimetrik artropati ReA'li hastalarda %85,7 oranında saptandı. ReA'de periferik eklem

tutulm sıklığının diğr SpA'lere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (69). Bir çalışmada bu oran %90 olarak yayınlanmıştır (113). ReA hastalarımızda idrar NO ve peroksinitritin hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisi yüksek oranda sinoviyal inflamasyon görülmesine bağlı olabilir. Bu bulgu sinoviyumdaki inflamasyonun NO düzeyleri üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda, ReA'li hastalarda peroksinitrit düzeyleri de CRP ve DAREA ile anlamlı ilişki göstermiştir ve peroksinitrit, ReA hastalarında hastalık aktivite parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Osteoartrit ve RA'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum ve sinoviyal sıvıda peroksinitrit düzeyleri hastalığı aktif RA'lı hastalarda hastalığı inaktif olanlara ve osteoartritliilere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ve peroksinitritin eklem hasarının gelişmesinde etkili bir mediatör olduğu bildirilmiştir (106).

AS hastalarında idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuş fakat hastalık aktivite parametreleri olan CRP, ESH ve BASDAİ ile korelasyon göstermemiştir. Literatürde diğr eklem hastalıklarında benzer sonuçlar bulan çalışmalar da vardır. Bir çalışmada, akut faz reaktanları yüksek, hastalığı aktif durumda olan RA hastalarında kan mononükleer hücre kültürlerinde kontrol olgularına göre belirgin olarak artmış NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesi saptandığı bildirilmiştir. Fakat, klinik ve laboratuvar hastalık aktivite kriterlerinin NOS aktivitesi ile korelasyonunda; NOS aktivitesi ile HAQ skoru, hastalık aktivitesini global değerlendirme skoru, hasta ağrı skalası ve ESH ve CRP arasında ilişki saptanmaz iken, hassas ve şiş eklem sayısı ile korelasyon saptanmıştır (111). Bizim AS'li hastalarımızın BASDAİ skorları, orta düzeyin de altında idi. Sinovit ise uSpA'li hastalardan sonra en düşük oranda AS hastalarında saptanmıştı. AS'li hastalarımızda NO ve peroksinitrit düzeyleri ile ESH, CRP ve BASDAİ arasında korelasyon saptanmaması hassas ve şiş eklem sayılarının az olmasına bağlı olabilir. BASDAİ ile NO ve peroksinitrit düzeylerinin ilişkili olmaması BASDAİ'de şiş eklem sayısının değerlendirilmemesinden kaynaklanıyor olabilir. AS

hastalarında yapılan tek çalışmada da serum NO düzeyleri ile ESH, CRP ve BASDAİ arasında ilişki saptanmamıştır (125).

Sakroileiti olmayan hastaların, sakroileiti olan hastalara göre idrar NO düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde, sakroileit ve NO ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Sİ ekleminde bilateral 2. derece veya unilateral 3. derece tutulumu olan hastalar sakroileit kabul edildi. Sinoviyal inflamasyonla NO sentezinin arttığı düşünüldüğünde sakroileiti olmayan hastalarda NO seviyeleri yükselmesi belki de, hastaların henüz erken evrede ve Sİ eklemin 1/3 sinoviyal kısmının henüz tutulmaya başlıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, hastalık süreleri ve sabah tutukluğu süreleri ile idrar NO, serum NO ve peroksinitrit arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde hastalık süresi ve sabah tutukluğu süresi ile NO ve peroksinitrit düzeyleri ilişkisini araştıran çalışma olmamasına karşın, NO ile yapılmış çalışmalarda elde edilen bilgilerle bu sonuç doğal olarak karşılandı. Çünkü NO sentezi, proinflamatuvar sitokinler, endotoksinler gibi iNOS uyarıcıları ile gerçekleşmekte ve inflamasyon varlığında NO salınımı artmaktadır. Tek başına hastalık süresi veya sabah tutukluğunun inflamasyonu göstermekteki duyarlılığı ise düşüktür.

BASFI, ASQoL, PsAQoL ile serum NO, idrar NO ve peroksinitrit arasında ilişki bulunmaması da bu parametrelerin hastalık aktivitesini göstermemesi, inflamasyon varlığından etkilenmemesi ile açıklanabilmektedir. SpA'li hastalarda KF-36 alt gruplarından sadece fiziksel rol güçlüğü skorunun idrar NO ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu, olasılıkla fiziksel rol güçlüğü olan hastaların hastalık aktivitelerinin de yüksek olmasına bağlıdır.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada SpA tanısı alan 86 hasta ve 60 sağlıklı kontrolde serum NO, idrar NO ve serum peroksinitrit düzeyleri araştırıldı. Tüm hasta grubunda ve tek tek SpA alt gruplarında bu düzeylerin hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisi incelendi. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. SpA'li hastalarda serum NO düzeyleri kontrole göre düşmektedir.
2. SpA'li hastalarda idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri kontrole göre yükselmektedir.
3. SpA'li hastalarda peroksinitrit düzeyleri CRP düzeyleri ile ilişkilidir.
5. AS'li hastalarda hastalık aktivite parametreleri (CRP, ESH ve BASDAİ) serum NO, idrar NO ve peroksinitritle ilişkili değildir. AS'li hastalarda NO ve peroksinitrit düzeyleri hastalık aktivitesini göstermemektedir.
6. PsA, uSpA ve EA'li hastalarda hastalık aktivite parametreleri serum NO, idrar NO ve peroksinitritle ilişkili değildir.
7. ReA'li hastalarda idrar NO düzeyleri CRP, ESH ve ReA hastalık aktivite indeksi olan DAREA ile ilişkili, peroksinitrit düzeyleri de CRP ve DAREA ile ilişkilidir. ReA'li hastalarda idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla birer marker olarak kullanılabilir.

8. ReA'de hastalık aktivite parametreleri ile idrar NO ve peroksinitrit arasındaki bu güçlü ilişki, ReA'li hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin fikir verebileceğini düşündürmektedir.

9. Bu çalışmanın ikinci aşamasında ReA'li hastaların longitudinal çalışma kapsamında izlenerek, idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin hastalığın prognozunu değerlendirmede bir kriter olup olamayacağı araştırılabilir.

10. Daha ileri aşamada ReA'li hastalarda NOS inhibisyonu ile yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelebilir.



VII. ÖZET

SpA'lı hastalarda idrar ve serum örneklerinde nitrik oksit ve serum örneklerinde peroksinitrit düzeylerinin, hastalık aktivitesi parametreleri ve klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisini araştırmak üzere 49'u kadın, 37'si erkek 86 SpA'lı hasta (35 ReA, 26 AS, 12 PsA, 10 uSpA, 3 EA) ve 60 sağlıklı kontrol olgusu incelendi. Olguların, hastalık süreleri, sabah tutukluğu süreleri, aile öyküleri, periferik eklem tutulumu ve entesit varlığı kaydedildi. Kas iskelet sistemi muayeneleri yapılarak, laboratuvar tetkikleri, sakroileit varlığı not edildi. Serum ve idrar örneklerinde total nitrik oksid metabolitleri (nitrat ve nitrit toplamı) Griess metoduyla, serumda peroksinitritin göstergesi olan nitrotirozin düzeyleri enzim-immunoassay yöntemiyle ölçüldü. MEİ uygulanarak entesit şiddeti hesaplandı. ReA'lı hastalara hastalık aktivite indeksi olarak DAREA, AS'li hastalara BASDAİ uygulandı. AS'li hastalara ayrıca fonksiyonel indeks olan BASFI uygulandı.

Hastaların yaş ortalamaları $44,3 \pm 10,3$ yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu.

Hastalarda serum NO düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulundu. Alt gruplardan ReA ve AS'li hastalarda idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

ReA hastalarında idrar NO düzeyleri CRP, ESH ve ReA hastalık aktivite indeksi olan DAREA ile ilişkili bulundu. Peroksinitrit düzeyleri de ReA'li hastalarda CRP ve DAREA ile ilişkili bulundu. Diğer SpA alt gruplarında ise serum NO, idrar NO ve peroksinitrit düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi.

Tüm bu bilgilerin ışığında; serum NO düzeylerinin, hastalık aktivasyonunu değerlendirmede duyarlı olmadığı, SpA alt gruplarında (ReA dışında) NO ve peroksinitrit düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı, ancak ReA'li hastalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmede idrar NO ve peroksinitrit düzeylerinin birer marker olabileceği sonucuna varıldı.

VIII. SUMMARY

86 SpA patients (35 ReA, 26 AS, 12 PsA, 3 EA), of whom 49 were female and 37 were male, and 60 healthy controls were evaluated in order to assess the association between the nitric oxide in urine & serum samples & peroxynitrite levels in serum samples and the disease activity parameters and the clinical & laboratory parameters. Disease duration, duration of morning stiffness, family history, peripheral joint involvement and presence of entesitis were recorded. Muscle skeletal system was evaluated, and laboratory analysis were recorded along with the presence of sacroiliitis. Total nitric oxide metabolites (nitrate plus nitrite) in serum and urine samples were measured using Griess method while nitrotyrosine levels, indicator of peroxynitrite in serum, were measured by enzyme immunoassay method. Severity of entesitis was measured using MEI. BASDAI was used for AS patients while Disease Activity Index for the assessment of reactive arthritis (DAREA) was used for ReA patients. AS patients were also assessed using Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Mean age of the patients was $44,3 \pm 10,3$ years. There were no significant age and gender differences between the patient and control groups. Although serum NO levels of the patients were low compared to the control group, their urine NO and peroxynitrite levels were higher than those of controls. Among subgroups, urine NO and peroxynitrite levels of ReA and AS patients were significantly higher than the levels observed in the controls. Urine NO levels of ReA patients were found correlated with CRP, ESR and DAREA. Peroxynitrite levels of ReA patients were found associated with CRP and DAREA too. No significant association was found between serum NO, urine NO & peroxynitrite levels and disease activity parameters in other SpA subgroups.

Taken all these information together; serum NO levels were found not to be sensitive to assess the disease activity and NO and peroxynitrite levels were not associated with the disease activity in SpA subgroups (except ReA); however, urine NO and peroxynitrite levels can be markers in assessing the disease activity in ReA patients.

IX. KAYNAKLAR

1. Şendur ÖF. Spondilartropatilerin temel özellikleri, ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce yayınevi, 2002:615-621
2. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, ed; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (içinde). Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1577-1591.
3. Khan MA. Update on Spondyloarthropathies. Annals of Internal Medicine 2002; 136:896-907.
4. Russel AS: Ankylosing Spondylitis: History; Rheumatology 1. Baskı. Klippel JH, Dieppe PA (ed) Hong Kong 1994, Mosby. S: 23-1-2.
5. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M et al. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the Rheumatic Diseases 2002;61 (Suppl 3):8-18.
6. Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D, Zeidler H, Frolich JC. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. British Journal of Rheumatology 1995, 34:616-619.
7. Bland RD. Inhaled Nitric Oxide: A Premature Remedy for Chronic Lung Disease. Pediatrics 1999,103:667-669.
8. Fresko İ. Reaktif Artrit. 3. Cerrahpaşa Lokomotor Sistem Günleri Kitabı. İstanbul 2000: 81-83

9. Stichtenoth DO, Frölich JC: Nitric oxide and inflammatory joint diseases. British Journal of Rheumatology 37:246–257,1998.
10. Kabasakal Y: Spondilartritler. Ed; Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji (içinde). İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 441-465.
11. Calin A. Terminology, introduction, diagnostic criteria, and overview. In: Calin A, Taurog JD Eds. The Spondylarthritides. New York, Oxford University Pres, 1998: 1-15.
12. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheumatism. 1991;34:1218-27
13. Amor B, Dougados M, Llistrat V et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? Revue Du Rhumatisme (Eng Ed). 1995, 62:10-5.
14. Collantes-Estevez E, Cisnal del Mazo A, Munoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group. Journal of Rheumatology. 1995, 22:246-51.
15. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Farklılaşmamış Spondilartropatiler (çeviri). Khan MA, ed; Spondilartropatiler (içinde). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:291-31.
16. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment

Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18–19 January 2002. Annals of the Rheumatic Diseases 2002;61 (Suppl 3): 61-67

17. Ertürk M, Alaca R, Tosun E, Duruöz MT. Evaluation of the Amor and ESSG Classification Criteria for Spondylarthropathies in a Turkish Population. Revue Du Rhumatisme (Eng Ed) 1997; 64:293-300.

18. McInnes IB, Leung BP, Field M et al. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. Journal of Experimental Medicine 1996;184:1519-24.

19. Kamanlı A. Reaktif artritlerin etyopatogenezinde ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği 6. Geleneksel Sempozyum Kitabı. Antalya 2003:17-31.

20. Khan MA. worldwide overview: The epidemiology of HLA B27 and associated spondyloarthritides. In: Calin A, Taurog JD Eds. The Spondyloarthritides. New York, Oxford University Pres, 1998:17-26

21. Caplanne D, Tubach F, Marie Le Parc J. Late onset spondylarthropathy: clinical and biological comparison with early onset patients. Annals of the Rheumatic Diseases 1997;56:176–179.

22. Yıldırım Ç, Kaptanoğlu E, Kaçar C ve ark. Seronegatif Spondilartropatilerde HLA-B27 ve Klinik Bulgularla İlişkisi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002; 48: 27-32

23. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. Rheumatism Dis Clin North Am. 1992 ;18:1-10.

24. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl 28):6-10.
25. Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27? *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999; 58:598-610
26. Alvarez I, Sesma L, Marcilla M et al. Identification of Novel HLA-B27 Ligands Derived from Polymorphic Regions of Its Own or Other Class I Molecules Based on Direct Generation by 20 S Proteasome. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (35), 32729–32737.
27. Kuipers JG, Köhler L, Zeidler H. Reactive or infectious arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58:661–664.
28. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61 (Suppl 3):3-7.
29. Doran MF, Brophy S, MacKay K et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis . *Journal of Rheumatology*. 2003;30:316-20.
30. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Journal of Rheumatology* 2002;29:763-6.
31. Braun J, Van der Heijde D, Dougados M et al. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61(Suppl 3):19–23.
32. Koyuncu H. Ankilozan Spondilitte Klinik Semptom ve Bulgular. 3. Cerrahpaşa Lokomotor Sistem Günleri Kitabı. İstanbul. 2000:63-70.

33. Khan MA. Spondyloarthropathies. Current Opinion in Rheumatology 1999; 11:233.
34. Şenel K, Erdal A. Ankilozan Spondilit. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce yayınevi, 2002:622-636.
35. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. Journal of Rheumatology. 2001;28:2283-8.
36. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. Clinical Experimental Rheumatology 2002;20 (Suppl 28):16-22.
37. Mau W, Zeidler H, Mau R et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. Journal of Rheumatology 1988 ;15:1109-14.
38. Şendur ÖF, Karadağ F, Çildağ O ve ark. Ankilozan Spondilitli Olgularda Akciğer Tutulumunun Akciğer Grafisi, Solunum Fonksiyon Testi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Araştırılması. Toraks Dergisi 2001;2:50-52
39. Adak B, Bayram A, Tekeoğlu İ, Önen MŞ. Üveitlere Eşlik Eden Romatizmal Hastalıkların Görülme Sıklığı. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1999; 24: 27-32
40. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. Clinical Experimental Rheumatology 2002;20 (Suppl 28): 143-145.

41. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-Cardiac manifestations. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):11-15.
42. Toussiro E, Bouhaddi MB, Poncet JC et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999;58:481-487.
43. Van der Linden S, Van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:263-8.
44. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG et al. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *British Journal of Rheumatology* 1996;35:373-6.
45. Shodjai-Moradi F, Ebringer A, Abuljadayel I. IgA antibody response to klebsiella in ankylosing spondylitis measured by immunoblotting. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992;51:233-7.
46. Tiwana H, Natt RS, Benitez-Brito R et al. Correlation between the immune responses to collagenes type 1, 3, 4 and 5 and Klebsiella Pneumoniae in patients with Crohn's Disease and Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* 2001;40:15-23.
47. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. *Rheumatology* 2004;43:234-237
48. Chou LW, Lo SF, Kao MJ, Jim YF, Cho DY. Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002;81:952-5.

49. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000;39:85-89.
50. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl. 28):65-67.
51. Van der Horst-Bruinsma İE, Clegg DO, Dijkmans BAC. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl. 28):67-70.
52. Van der Linden S, Van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: What is the evidence? *Clinical Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl. 28):60-64.
53. Kırım M. Ankilozan Spondilit Hastalarında Nitrik Oksit Düzeylerinin Hastalık Aktivasyonu Süresi ve Şiddeti İle İlişkisi (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi, 1999.
54. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999;58:399–406.
55. Veale DJ, FitzGerald O. Psoriatic arthritis, Pathogenesis and epidemiology . *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):27-33.
56. Arasıl T. Psöriatik artrit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, ed; *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (içinde)*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1598-1603.

57. Scarpa R, Mathieu A. Psoriatic arthritis: evolving concepts. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:274-280.
58. Tetik S. Psöriatik Artropatiler. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce Yayınevi, 2002: 644-652.
59. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C et al. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):76-80.
60. Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in psoriatic arthritis: an open study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990;49:603-6.
61. Geilen CC, Orfanos CE. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):81-87.
62. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for psoriatic arthritis. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):71-75.
63. Arasıl T. Enteropatik Artritler. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, ed; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (içinde). Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1604-1607.
64. Tosun M. Enteropatik Artritler. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce Yayınevi, 2002: 637-643.
65. Repo ML, Repo H. Bağırsak ve spondilartropatiler (çeviri). Khan MA, ed; Spondilartropatiler (içinde). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:35-54.
66. Uzunismail H. Seronegatif spondilartropatilerde barsağın rolü. 3. Cerrahpaşa Lokomotor Sistem Günleri Kitabı. İstanbul 2000:91-98.

67. Generini S, Fiori G, Cerinic MM. Therapy of spondylarthropathy in inflammatory bowel disease. *Clinical Experimental Rheumatology* 2002;20 (Suppl 28):88-94.
68. Wollheim FA. Enteropathic Arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1081-1088.
69. Arasıl T. Reiter Sendromu ve HLA-B27 ilişkili Reaktif Artritler. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, ed; *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (içinde)*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1592-1597.
70. Çoğalgil Ş, Yıldırım K. Reaktif artrit ve Reiter Sendromu. Göksoy T, ed; *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde)*. İstanbul: Yüce Yayınevi, 2002:653-667.
71. Sieper J, Kingsley GH, Marker-Hermann E. Aetiological agents and immune mechanisms in enterogenic reactive arthritis. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1996;10:105-21.
72. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 411-414.
73. Yu DTY, Fan PT. Reiter's Syndrome and Undifferentiated Spondyloarthropathy. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1055-1069.
74. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Current Opinion Rheumatology* 2000;12:300-5.

75. Sinha R, Aggarwal A, Prasad K, Misra R. Sporadic enteric reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy: evidence for involvement of *Salmonella typhimurium*. *Journal of Rheumatology* 2003;30:105-13.
76. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:187-202.
77. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
78. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
79. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1987; 84: 9265-9269
80. Hauselmann HJ, Oppliger L, Michel BA et al. Nitric oxide and proteoglycan biosynthesis by human articular chondrocytes in alginate culture. *FEBS Letters* 1994;352:361-4.
81. Şentürk M. Behçet Hastalığında Serum ve Deri Nitrit Düzeylerinin Araştırılması (Tez). Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2000.
82. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB Journal*. 1992; 6:3051-64.
83. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994;23:1121-31.

84. M. Özkan, Yüksekol İ. Nitrik Oksit ve Akciğerler. Toraks Dergisi, 2003;4:88-94
85. Marsden PA, Heng HH Scherer SW et al. Structure and Chromosomal Localization of the Human Constitutive Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene. Journal of Biological Chemistry 1993;268:17478-88.
86. Kirk SJ, Regan MC, Barbul A. Cloned murine T lymphocytes synthesize a molecule with the biological characteristics of nitric oxide. Biochemical Biophysical Research Communication 1990;173:660-5.
87. Brüne B, Götz C, Mebmer UK et al. Superoxide Formation and Macrophage Resistance to Nitric Oxide-mediated Apoptosis . The Journal Of Biological Chemistry 1997; 272: 7253–7258.
88. Gladman DD. Psöriyatik artrit: Patogenez ve tedavide yeni gelişmeler (çeviri). Khan MA, ed; Spondilartropatiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000:379-393.
89. Mizutani T, Laylon J. Clinical applications of nitric oxide. Chest 1996;110:556-64
90. Marzinzig M, Nussler AK, Stadler J. Improved Methods to Measure End Products of Nitric Oxide in Biological Fluids: Nitrite, Nitrate, and S-Nitrosothiols. Biology and Chemistry 1997; 1:177–189
91. Virag L, Szabo E, Gergely P, Szabo C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. Toxicology Letters 00 (2003): 1-12.

92. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases : structure, function and inhibition. *Biochemical Journal* 2001; 357:593-615.
93. Shimizu Y, Sakai M, Umemura Y, Ueda H. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in normal human skin: expression of endothelial-type and inducible-type nitric oxide synthase in keratinocytes. *Journal of Dermatology*. 1997;24:80-7.
94. Olesen J, Jansen-Olesen I. Nitric oxide mechanisms in migraine. *Pathologie Biologie* 2000;48:648-57.
95. Somers MJ, Harrison DG. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone. *Current Hypertension Reports* 1999;1:102-8.
96. Hampl V, Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension *Physiological Reviews* 2000;80 1337-1361.
97. Curtis MJ, Pabla R. Nitric oxide supplementation or synthesis block – which is the better approach to treatment of heart disease? *Trends in Pharmacological Sciences* 1997; 18: 239-244
98. Yılmaz N, Solmaz S, Kaya M. Nitrik Oksit'in İnsan Organizmasındaki Önemi. *Arşiv* 2001;10:178.
99. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine* 1993;329:2002-12.
100. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *European Respiratory Journal* 1997;10: 1683–1693

101. Ward JK, Belvisi MG, Fox AJ. Modulation of Cholinergic Neural Bronchoconstriction by Endogenous Nitric Oxide and Vasoactive Intestinal Peptide in Human Airways In Vitro *Journal of Clinical Investigation* 1993;92:736-742
102. Bruch-Gerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide in human skin: Current Status and future Prospects *Journal of Investigative Dermatology* 1998;110:1-7
103. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1993;36:1036-44.
104. Pfeilschifter J, Eberhardt W, Hummel R. Therapeutic strategies for the inhibition of inducible nitric oxide synthase-potential for a novel class of anti-inflammatory agents. *Cell Biology International* 1996;20:51-8.
105. Jang D, Murrell GAC. Nitric Oxide in Arthritis. *Free Radical Biology & Medicine* 1998;24:1511–1519.
106. Kaur H, Halliwell B. Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation. Nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBS Letters* 1994;350:9-12.
107. Grabowski PS, England AJ, Dykhuizen R et al. Elevated nitric oxide production in rheumatoid arthritis. Detection using the fasting urinary nitrate:creatinine ratio. *Arthritis Rheumatism* 1996;39:643-7.
108. McCartney-Francis N, Allen JB, Mizel DE et al. Suppression of arthritis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *Journal of Experimental Medicine* 1993;178:749-54.

109. Hayashi T, Abe E, Yamate T, Taguchi Y, Jasin HE. Nitric oxide production by superficial and deep articular chondrocytes. *Arthritis Rheumatism* 1997;40:261-9.
110. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992;51:1219-22.
111. St Clair EW, Wilkinson WE, Lang T, Increased expression of blood mononuclear cell nitric oxide synthase type 2 in rheumatoid arthritis patients. *J Exp Med.* 1996 Sep 1;184(3):1173-8.
112. Wigand R, Meyer J, Buse R, Hecker M. Increased serum N-hydroxy-L-arginine in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as an index of an increased nitric oxide synthase activity. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:330-332.
113. Göksoy T. Spondilartropatilerin Tanı ve Tedavisi. *Türkiye fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998;44 (özel sayı):85-90
114. Akgün K. Sakroileitlerde Klinik ve Ayırıcı Tanı. 3. Cerrahpaşa Lokomotor Sistem Günleri Kitabı. İstanbul 2000:13-23.
115. Mander M, Simpson JM, McLellan A et al. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1987; 46: 197-202.
116. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:127–132.

117. Dernis-Labaus E, Messow M, Dougados M. Assesment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2003;42:1523-1538
118. Calin A, Nakache JP, Gueguen A et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument. *Rheumatology* 1999;38:878-882.
119. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:1876–1886.
120. Eberl G, Studnicka-Benka A, Hitzelhammer H et al. Development of a disease activity index for the assesment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology* 2000;39:148-155
121. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:20-26
122. McKenna SP, Doward LC, Whalley D et al. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:162-169.
123. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical Chemistry* 1990;36:1440-1443.

124. Van Tubergen A, Coenen J, Landewe R et al. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheumatism* 2002;47:8-16.
125. Özgöçmen S, Söğüt S, Ardıçoğlu Ö et al. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International* 2004;24:80-3
126. Wanchu A, Khullar M, Deodhar SD. Nitric oxide synthesis is increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol International* 1998;18:41-3.
127. Gonzales-Crespo MR, Navarro JA, Arenas J et al. Prospective study of serum and urinary nitrate levels in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:972-977
128. Sancak B, Onder M, Oztas M et al. Nitric oxide levels in Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003;17:7-9.
129. Orem A, Vanizor B, Cimsit G et al. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198:33-6.