T.C

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Osman ERSOY

ANDİFERANSİYE SPONDİLOARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA VE DİNAMİK TİYOL DİSÜLFİT DÜZEYLERİ VE BU DÜZEYLERİN HASTALIK AKTİVİTESİ GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemaleddin ÖZTÜRK

ANKARA-2017

T.C

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Osman ERSOY

ANDİFERANSİYE SPONDİLOARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA VE DİNAMİK TİYOL DİSÜLFİT DÜZEYLERİ VE BU DÜZEYLERİN HASTALIK AKTİVİTESİ GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemaleddin ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şükran ERTEN

ANKARA-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Şükran ERTEN' e,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım tanımaktan onur duyduğum hocalarım; Prof.Dr. Osman ERSOY'a ve diğer tüm değerli hocalarıma ve değerli uzmanlarımıza,

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım, her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Rotasyon eğitimimi aldığım kliniklere, görevlerini en içten şekilde gerçekleştiren ve bizlere destek olan hemşirelerimiz ve sağlık personelimize,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda büyük emeği olan, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, her zaman koşulsuz sevgilerini hissettiğim değerli annem, Semiha ÖZTÜRK, babam Mehmet ÖZTÜRK'e, kardeşlerim Hasibe ÖZTÜRK ve Münevver ÖZTÜRK'e, kıymetli müstakbel hayat arkadaşım Ayşe KARGACIER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemaleddin ÖZTÜRK

Ankara, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
SİMGELER VE KISALTMALAR viii
ŞEKİLLER DİZİNİ x
TABLOLAR DİZİNİ xi
1.GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Sınıflandırılması 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Sınıflandırma 2
2.2. Spondiloartritlerin Prevelansı ve Ortak Klinik Özellikleri 3
2.2.1. Prevelans 3
2.2.2. Ortak Klinik Özellikler 3
2.3. Spondiloartritlerde Etyopatogenez 5
2.4. Spondiloartritlerde Fizik Muayene 6
2.5. Spondiloartritlerde Laboratuar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri 7
2.5.1. Tanı ve Takipte Kullanılan Laboratuvar Testleri 7
2.5.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri 8
2.6. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri 13
2.6.1. ASAS (Uluslar arası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) Sınıflandırma Kriterleri 13
2.9.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 16
2.9.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) 17
2.10. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımları 19
2.10.1. Non Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları 19
2.10.2. İlaç Tedavisi 20
2.11. Oksidatif Stres Ve Oksidatif Denge 22
2.11.1. ROS'un endojen kaynakları 23

2.11.2. ROS'un eksojen kaynakları 24
2.11.3 Antioksidanlar 24
2.12. Oksidatif Stresin Etkileri 24
2.12.1 Oksidatif Stresin DNA üzerine etkileri 25
2.12.2. Oksidatif Stresin Lipitler Üzerine Etkileri 25
2.12.3. Oksidatif Stresin Proteinler Üzerine etkileri 26
2.12.4. Oksidatif Stresin Sinyal İletimi Üzerine Etkileri 26
2.13. Oksidatif Stres ve Dinamik Tiyol-Disülfit Dengesi 26
3. MATERYAL-METOD 28
3.1. İstatistiksel Analiz 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 46
6. KAYNAKLAR 51

ÖZET

Amaç: Spondiloartrit/spondiloartropati (SpA), günümüzde tanı sıklığı ve farkındalığı artan birbirleriyle klinik özellikler ve genetik açıdan ilişkili hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu çalışma, SpA' nın en sık görülen iki alt grubunun- ankilozan spondilit (AS) ve undiferansiye (farklılaşmamış) spondiloartrit (USpA) - Türk toplumu için klinik ve demografik özelliklerini saptamak, ayrıca oksidatif stresin romatizmal hastalıkların patogenetik bir sonucu olduğu iddiasına dayanarak, oksidatif stresin göstergeleri olan tiyol ve disülfit düzeylerinin, bu hastalıkların aktivite göstergeleriyle korelasyonu olup olmadığını göstermek amacıyla yapılmıştır. Bu grup hastalıklarda tiyol disülfit dengesi ilişkisi ve klinik önemi ile ilgili şu ana kadar yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Materyal-metod: Çalışmaya Ocak 2017 ile Şubat 2017 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve Modifiye New York kriterlerine göre tanı konulan, 18 yaş üstü, USpA ve AS' li 147 hasta, sağlıklı gönüllü 80 kontrol grubu retrospektif olarak dahil edilmiştir. Overlap (çakışma) sendromu, gebelik, malignite ve enfeksiyon durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her hastanın ayrıntılı anamnezleri, yapılan sistemik muayene ve romatolojik muayeneleri alınarak hastaların hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), rutin biyokimyasal testleri, HLA-B27 gen analizi, sakroiliak grafisi ve sakroiliak MRG görüntülemesi, serum tiyol disülfit düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmede, BASDAİ skoru ile ESR ve CRP düzeyleri kullanılmıştır. Kontrol grubunda ise demografik bilgilerinin yanı sıra serum tiyol disülfit düzeyleri çalışmada kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında, tetkik sonuçları, tiyol ve disülfit düzeyi sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada %'68,3 si (n=155) kadın, %31,7' i (n=72) erkek toplam 227 birey yer almaktadır. Belirtilen hasta grubunda 147 kontrol grubunda 80 birey bulunmaktadır. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı beklendiği üzre anlamlı farklılık göstermektedir. AS grubunda yer alan hastaların yaş ortancası 46,4 (15.0) yıl, USpA grubunda yer alan hastaların yaş ortancası 49 (13.0) yıl' dır. Bireylerin yaş ortancaları gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktur ($p<0.086$). AS ve USpA ile sağlıklı kontrol grubunun yaş değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği tespit

edilmiştir (sırasıyla, p=0,855 ve p=0,159) Hastaların tanı yaşları belirtilen iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (p=0.01). AS hastalarının tanı yaşı ortancası 37,5 (ÇAG=14.0), USpA kontrol grubu hastalarının tanı yaşı ortancası 44,5 (ÇAG=13.0)' tir ve iki gruba ait tanı yaşı ortancaları anlamlı düzeyde farklıdır (p=0.01) AS grubunda HLA-B27 %52 (n=9) oranında pozitif saptanırken, USpA grubunda bu oran %30 (n=15) oranında saptanmıştır. HLA-B27' nin negatif ya da pozitif olması belirtilen iki gruba göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.099) Toplam tiyol düzeyleri arasında SpA grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken (p = 0.068), nativ tiyol düzeyleri SpA grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Buna ek olarak plazma disulfit düzeyleri SpA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (p<0.001). Plazma nativ tiyol, total tiyol ve disülfit düzeyleri ile elde edilen oranlarda SpA grubu ile kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. (p<0,05). Nativ tiyol ve toplam tiyol düzeyleri Klasik DMARD kullanan hasta grubunda Anti-TNF ajanları kullanan gruba kıyasla daha anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,03).

Sonuç: Nativ tiyol düzeyi SpA grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu durum oksidatif stresin SpA'da etkili ve önemli olduğunu göstermektedir. Plazma nativ tiyol ve CRP& ESR düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. Bu veriye dayanarak, nativ tiyol düzeyleri de hastalık aktivitesi takibinde kullanılabilir. Nativ tiyol ve toplam tiyol düzeyleri Klasik DMARD grubunda Anti-TNF ajanı kulanan gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır. Buna göre Anti-TNF tedaviler SpA hasta gurubunda daha geniş endikasyonla kullanılmalıdır. Bu sonuçlar daha geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Andiferansiye spondiloartrit, Tiyol, Disülfit

ABSTRACT

Aim: Spondyloartropaties are defined as the diseases which spare common clinical findings and genetic basements each other. They are gradually being wellknown and we have increased concious about them. In this article, our goal is to define the sociodemographical signs of the spondyloartropaties in Turkish society and to clear if there is a correlation between the disease activity markers and thiol/disulfide levels. There are limited studies about the correlation between disease activity markers and thiol/disulfide levels.

Materials and Methods: 147 patients which above 18 years old whom diagnosed with Modified New York Criterias along with 80 healthy controls referred to Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Rheumotology outpatient clinic from January 2017 to February 2017 are included retrospectively in this study . The patients are excluded which has overlapping syndromes, pregnancy, malignancy and acute infectious diseases. Every patient has examined and questioned about recent medical history and diagnostic precedures as complete blood count, ESR, CRP, biochemistrical analysis, HLA-B27, sacroiliak joint plain radiography, and serum thiol and disulfide levels are performed. BASDAI scores, ESR and CRP levels are used to determine disease activity levels. Demographic signs and serum thiol and disulfide levels are used in healthy control group. Serum thiol and disulfide levels are compared between healty control group and patient groups.

Results: There are 227 subjects of whom %68,3 (n=155) female, %31,7 (n=72) male in this study. The study group consist of 147 patients and the control group consists of 80 healthy people. The patient and control groups were similar given the sex ($p > 0.05$). The median age of patients was 46,4 (IQR=15.0) and the median age of healthy people was 49 (IQR=13.0). There is no statisitical difference between two groups about median age (p=0.086). There is significant difference between two patient groups about age at diagnosis. (p=0.01) The median age at diagnosis in AS group is 37,5 (IQR=14.0), and in USpA group is 44,5 (IQR=13.0) and there is statistically significant difference between two groups (p=0.01). HLA-B27 positivity was dedected %52 (n=9) in AS group and %30 (n=15) in USpA group. There is no statistically significant difference between two group about HLA-B27 positivity (p=0.099). While there were no differences in total thiol levels between the SpA

patients and the control group (p = 0.068), native thiol levels were significantly lower in the SpA patients group compared to the control group (p < 0.001) In addition, there were significant differences between the SpA patients and the control group regarding plasma disulfide levels (p<0.001). Ratios obtained using plasma native thiol, total thiol, and disulfide levels differed significantly between the SpA patients and the control group (p<0,05). Native thiol and total thiol levels were significantly lower in Classic DMARD therapy arm compared to the Anti-TNF agent arm (p=0,03).

Conclusion: Native Thiol levels are significantly higher in SPA group. There was a negative correlation between the plasma native thiol and CRP&ESR.levels. Native Thiol levels can be use as a marker of disease activity. Native thiol and total thiol levels were significantly lower in Classic DMARD therapy arm compared to the Anti-TNF agent arm. Biologic DMARDS is an effective therapy in SpA patients whish has higher oxidative stress levels. Randomized controlled trials with large patient populations are necessary to continue the research in this field.

Key Words: Ankylosing Spndylitis, Undifferendiated Spondylitis, Thiol, Disulfide

SİMGELER VE KISALTMALAR

SpA : SPONDİLOARTRİT
AS : ANKİLOZAN SPONDİLİT
USpA : ANDİFERANSİYE(FARKLILAŞMAMIŞ) SPONDİLOARTRİT
PsA : PSÖRİYATİK ARTRİT
EA : ENTEROPATİK ARTRİT
ReA : REAKTİF ARTRİT
ESR : ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI
CRP : C REACTİVE PROTEİN
ESSG : AVRUPA SPONDİLOARTRİT ÇALIŞMA GRUBU
ASAS : ULUSLAR ARASI SPONDİLOARTRİT DEĞERLENDİRME DERNEĞİ
BASDAI : ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ
ASDAS : ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE SKORU
TNF : TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR
WBC : LÖKOSİT
HGB : HEMOGLOBİN
AST : ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ
ALT : ALANİN AMİNOTRANSFERAZ
TSH : TİROİD STİMÜLAN HORMON
USG : ULTRASONOGRAFİ
BT : BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
MRG : MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
RF : ROMATOİD FAKTÖR
FABER : FLEKSİYON ABDÜKSİYON EKSTERNAL ROTASYON
RA : ROMATOİD ARTRİT
DMARD : HASTALIK SEYRİNİ DEĞİŞTİREN ANTİROMATİZMAL İLAÇ
NSAİİ : STEROİD OLMAYAN ANTİENFLAMATUAR İLAÇLAR
IL-23R : İNTERLÖKİN -23 RESEPTÖR
HLA : İNSAN LÖKOSİT ANTİJENİ
EULAR : AVRUPA ROMATİZMA KARŞITI LİGİ CEMİYETİ
SOR : Serbest oksijen radikali

DNA : Deoksiribonükleik asit

ATP : Adenozin trifosfat

ETZ : Elektron transport zinciri

H : Hidrojen

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

-OH : Hidroksil radikali

SOD : Süperoksid dismutaz

GSH-Px : Glutatyon peroksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Sakroiliit Grade 0 10
Şekil 2. Sakroiliit Grade 1 ve 2 10
Şekil 3. Sakroiliit Grade 3 11
Şekil 4. Sakroiliit Grade 4 11
Şekil 5. Skora göre hastalık aktivitesi değerlendirmesi 18
Şekil 6. Klinik iyileşmenin yorumlanması 19
Şekil 7. Bireylerin gruplara göre yaşlarına ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği) 32
Şekil 8. Bireylerin gruplara göre tanı yaşlarına ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği) 33
Şekil 9. Bireylerin AS ve USpA gruplarına göre BASDAI değişkenlerine ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği) 34
Şekil 10. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 38
Şekil 11. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 39
Şekil 12. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 40
Şekil 13. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit/ Nativ Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 41
Şekil 14. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit/ Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 42
Şekil 15. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol / Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği) 43
Şekil 16. Hasta Bireylerin Kullandıkları İlaç Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol ve Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)..... 45
Şekil 17 . Hasta Bireylerin Kullandıkları İlaç Alt Gruplarına Göre Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)..... 45

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. SpA'larda Karşılaşılabilecek Radyolojik Bulgular 8
Tablo 3. BASDAI Hastalık İndeksi 17
Tablo 4. ASDAS Formülü 18
Tablo 5. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli; 18
Tablo 8. Cinsiyet ile grupların karşılaştırılması 31
Tablo 9. Cinsiyet ile grupların ikili karşılaştırma sonuçları 31
Tablo 10. Bireylerin yaşlarının gruplara göre karşılaştırılması 32
Tablo 11. Gruplarda bireylerin yaşlarına ait ikili karşılaştırma sonuçları 32
Tablo 12. Tanı yaşlarının gruplara göre karşılaştırılması 33
Tablo 13. BASDAİ Skoru ve Hastalık Süresi Değişkenlerinin Hastalık Gruplarına göre karşılaştırılması 34
Tablo 14. Kullanılan ilaçların hastalık gruplarında dağılımı 34
Tablo 15 . HLA-B27 varlığı açısından AS ve USpA gruplarının karşılaştırılması 35
Tablo 16. Laboratuar Parametrelerinin hastalık gruplara göre karşılaştırılması 35
Tablo 17 . Laboratuar Parametrelerinin hastalık gruplara göre karşılaştırılması 36
Tablo 18. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırılması 36
Tablo 19. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması 37
Tablo 20. Nativ Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 37
Tablo 21. Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 38
Tablo 22. Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 39
Tablo 23. Disülfit/ Nativ Tiyol Yüzde Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 40

Tablo 24. Disülfit/ Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 41
Tablo 25. Nativ Tiyol / Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması 42
Tablo 26. BASDAİ, Hastalık Süresi, CRP ve Sedimentasyon gibi değişkenlerin Dinamik Tiyol-Disülfit Parametreleri ile korelasyon analiz bilgileri..... 44

1.GİRİŞ

SpA'ler romatolojik hastalıklar arsında en sık karşılaşılan ve tedavi sonuçları açısından yüz güldüren hastalık grubu arasındadır. Bu hastalıklar sıklıkla genç ve üretken yaş grubunu etkilediğinden hastalık yükü açısından ayrıca önem arzetmektedir. SpA'lar Ankilozan Spondilit, Andiferansiye Spandiloartrit, Enteropatik Artrit, Reaktif Artrit, Psöriatik Artrit ve Juvenil İdiopatik Artrit alt gruplarına sahiptir.

Metabolizma, hücresel reaksiyonları takiben oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) ile sürekli olarak oksidan maddelerle karşı karşıya kalmaktadır. Tolere edilemeyecek düzeylerde artan SOR'lar hücre zarı, DNA, protein ve lipit yapılar ve hücresel sinyalizasyon sistemlerine zarar vermektedir. Karşılaşılan bu durum oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Merkaptanlar olarak da bilinen Tiyoller, reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini tamponlama vazifesiyle vücudumuzdaki ana antioksidan bileşiklerdendir. Reaktif oksijen molekülleri ile karşılaştıklarında disülfit köprüleri oluşturmakta ve koşullar antioksidanlar lehine değiştiğinde tiyol gruplarına yeniden indirgenmektedirler. Tüm bu mekanizmalar tiyol-disülfit hemostazı olarak adlandırılmaktadır.

Son yıllarda oksidatif stres üzerinde dikkat çekici çalışmalar yapılmıştır. Gelinen noktada oksidatif stresin birçok hastalık ve hastalıkların yıkıcı etkileriyle pozitif korelasyonuna işaret etmektedir. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar arasında birçok romatizmal hastalık mevcut iken bunların arasında SpA'lar da vardır.

Erel ve ark. bulduğu yeni bir teknikle tiyol ve disülfit düzeyleri daha yüksek bir doğrulukla ölçümlenebilmektedir. Çalışmamızın amacı Andiferansiye ve Ankilozan Spondilitten oluşan SpA'lı hasta grubunda dinamik tiyol disülfit parametrelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla nasıl değişmekte olduğunu ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi göstergeleri ile ne şekilde ilişkili olduğunu tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

SPONDİLOARTRİT/SPONDİLOARTROPATİ

2.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Sınıflandırılması

2.1.1. Tanım

Spondiloartropati (SpA) ve Spondiloartrit, terimleri klinik özellikler ve genetik ilişki açısından ortak paydadaki hastalık sınıfını ifade etmek için kullanılmaktadır. İlk kez 1960 yılllarında İngiliz Wright ve Moll isimli araştırıcılar tarafından, belli ortak klinikoradyolojik ve herediter ilişkiler gösteren bir grup romatizmal hastalığı ifade etmek için 'seronegatif spondiloartrit' terimini ortaya koymuştur. Belirgin ve paydaşık en önemli klinik özellikleri aksiyel eklem inflamasyonu (sakroiliak eklem), asimetrik oligoartrit (alt ekstremitede daha sık), daktilit (sosis parmak) ve entezit (tendon ve ligamanların kemiğe tutunduğu bölgelerde iltihap)dir. Bunun yanında genital ve deri bulguları, göz ve enteral tutulum, karşılaşılmış enfeksiyon ile ilişkili olduğu gibi HLA-B27 geni ile kuvvetli bir bağlantı içerir [1].

Başlangıçta romatoid artritin (RA) bir türü zannedilmesine karşın, günümüzde RA ve SpA' ların ayrı klinik hastalıklar olduğu kabul görmektedir. Günümüzde tercih edilmeyen 'seronegatif' terimi Bu durum romatoid artritin romatoid faktör pozitif formlarının romatoid faktör negatif formlarından ayırtedilmek üzre ortaya atılmış olsa da, sonraları seronegatif spondiloartritlerin birçok klinik, radyolojik ve genetik yatkınlığın (HLA B27) ortak olduğu bir romatizmal hastalık grubu olduğu anlaşılarak 'seronegatif spondiloartropati deyimi formule edilmiştir. [2].

2.1.2. Sınıflandırma

-Undiferansiye (Farklılaşmamış) Spondiloartrit (USpA)
-Ankilozan Spondilit (AS)
-Reaktif Artrit (ReA)
-Psöriazis ve psöriatik artrit ile ilişkili Spondiloartrit
-Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili Spondiloartrit
-Juvenil başlangıçlı Spondiloartrit

2.2. Spondiloartritlerin Prevelansı ve Ortak Klinik Özellikleri

2.2.1. Prevelans

Küresel bazda, etnik kökenle ilişkili olarak SpA prevelansında önemli değişiklikler mevcutur . AS ve USpA en sık görülen spondiloartrit tipi iken, ReA daha az sıklıkta görülür. Ülkemizde 2887 birey üzerinde yapılan bir araştırmadaa SpA prevalansı %1,05 olarak bulunmuştur [3].

2.2.2. Ortak Klinik Özellikler

SpA' ler ortak klinik özellik olarak genital, deri ve mukoza lezyonları; göz tutulumu; bağırsak mukoza iltihabı ve kas-iskelet bulgularını içerirler. Buna ek olarak birinci ve ikinci derece akrabalarda SpA, üveit, reaktif artrit, sedef hastalığı ya da inflamatuar barsak hastalığı tanımlanmıştır.

Tablo 1. Spondiloartritlerin Ortak Klinik Özellikleri

SpA' lı hastalarda non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla ağrıya genellikle anlamlı bir yanıt alınır. Bu durum en belirgin olarak axial tutulumlarda görülmektedir ve tipik olarak 48 saat içinde ortaya çıkar. Tanıyı destekleyen önemli bir ipucu olabilmektedir. [4].

2.2.2.1. Kas-İskelet Özellikleri

Spondiloartropatilerde kas-iskelet sistemi bulguları; iltihabi bel ağrısı periferik eklem tutulumu, entezit ve daktilitten oluşur.

İltihabi bel ağrısı; Hastalığın en sık görülen belirtisidir. Sıklıkla 50 yaş altında başlar. ve hastaların %70' inde bulunur [5]. İltihabi bel ağrısı bütün bel ağrılarının %15ini oluşturmaktadır [6]. Birinci basamakta sık rastlanan bir şikayet olmasına rağmen, SpA gurubu hastalıklar nispeten nadirdir ve diğer nedenlerin ekartasyonu elzemdir. İltihabi bel ağrısı, künt ve lokalize etmesi zor bir ağrı olmakla betaber sıklıkla gluteal bölgelere yerleşiktir, kroniktir (üç ay veya daha uzun süreli olmaktadır) gecenin son yarısında ve sabahın erken saatlerinde en dayanılmaz halini alır, istirahatle kötüleşip egzersizle azalan karakterdedir, genellikle NSAİİ ile azalır [7-9].

Periferik Artrit; SpA' da periferik artrit genellikle akut başlangıçlıdır ve ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde görülür. Özellikle diz ve ayak bilekleri tutulur (9). Ancak herhangi bir eklem de tutulabilir. Artrit genellikle asimetriktir ve genellikle yalnız 1-3 eklem tutulur (10). Diz ve ayak bileği artritine önemli derecede şişlik eşlik edebilir. Diğer romatizmal hastalıklar ile karşılaştırıldığında, SpA için asimetrik oligoartrit duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %41 ve %87' dir (9).

Entezopati; Entezopati kemikte ligament, tendon, eklem kapsülü veya fasyaya bitişik bulunur. Entezit (entesopati), entezis çevresindeki iltihabi reaksiyona denir ve daha çok SpA' ya özgüllük gösterir. (11).

Entezitin sık olarak Aşil tendonunda ya da kalkaneustaki plantar fasiada görülür, buna bağlı olarak en sık klinik bulgu topukta şişliktir (Aşil tendiniti – Plantar fasit) (9). Hastalar genellikle topuk bölgesinde ve ayak plantar bölgesinde ağrı ve hassasiyet ile tarif eder. Fizik muayenede aşil tendonunun kalkaneus posterioruna yapıştığı bölgede ısı artışı, şişlik ve şişlik ve hassasiyet tespit edilir. Entezopatinin rastlandığı diğer bölgeler ise iliak kanatlar, femoral trokanterik bölgeler, humerus epikondilleri, kostakondral eklemler bileşkeleri, manubrosternal eklem, spinöz proçeslerdeki tendon yapışma bölgeleridir (12).

Daktilit (Sosis Parmak); Psöriatik artritte görülen klinik bir antitedir. Sosis parmak olarak da adlandırılır. Daktilitte inflamasyon sadece eklemle sınırlanmamış tüm parmaya yayılmıştır. Yaygın inflamasyon tendon ve yumuşak doku tutulumundan ileri gelir. Daktilit SpA hastalık grubu için özgüllük arzetmezdeğildir kemik tutulumuyla giden tüberküloz, sarkoidoz, orak hücre hastalığı ve gut ile birlikte rastlanabilmektedir. (13).

2.2.2.2. Enflamatuvar Göz Bulguları

Konjonktivit, SpA' lerde bir klinik antite olarak görülebilmektedir. (14). Sıklıkla haftalar içinde regrese olmaktadır. Klinik olarak öenm arzeden diğer bir görünüm bir ise ön üveittir (iritis) (15). İlk atak sıklıkla hızlı başlangıçlı ve ünilateraldir, fakat ıkıkla tekrarlayıcıdır. Temel şikayet kızarıklık, hasasiyet ve fotofobi(ışığa karşı hassasiyet) dir. Topikal glukokortikoid ve midriatikler etkili olabilmekle birlikte tedaviye başarsızlık durumunda kalıcı görme sorunları gelişebilir. (16).

2.2.2.3. Enflamatuvar Barsak Değişiklikleri

SpA hastalarının yaklaşık üçte ikisinde sıklıklı klinik bulgu vermeselerde enteral mukozalarda histopatolojik oalrak tespit edilebilen inflamatuar değişiklikler olabilmektedir. (17).

Periferik artrit aktivitesi ile barsak iltihabı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. İltihabi barsak hastalığı olanların %10 'luk bir kısmı, SpA semptomları ile tanı alabilmektedir. (18).

2.2.2.4. Mukokütanöz Tutulum

SpA hastalarında, özellikle ReA ve enteropatik artritte, sirsinat balanit, keratoderma blenorajikum, pyoderma gangrenozum, eritema nodozum, ağrısız oral aftlar değişiklikleri gibi mukokütanöz bulgular gelişebilmektedir.

2.2.2.5. Renal Bulgular

SpA ler ile IgA nefropatisinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Birlikte olgular bildirilmiştir. (19). Sekonder amiloidoz birlikteliği de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.2.6. Kardiyak Bulgular

Kardik tuutlum hekimlerce iyi bilinmesine rağmen sık değildir. Bu tutulum asendan aortit, aort yetmezliği, perikardit, aritmiler oalrak prezente olabilir.

2.3. Spondiloartritlerde Etyopatogenez

SpA etyopatogenezi üzerine kaydedilmiş en önemli gelişme HLA-B27 geni ve bu hastalık gurubu arasındaki ilişkidir ancak bu genin keşfinden sonraki yaklaşık dört dekatlı sürede patogenez açısından daha fazla şey öğrenilmiştir. Varılan noktada SpA' lerin patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol alabileceği öngörülmektedir.

İmmünpatogenezi belki de en açıklayıcı olarak hipotez T hücrelerine prezente edilmiş, bakteriyel peptidlere bağlanmış B2 mikroglobülin komponenti eksik boş

HLA-B27 moleküllerinin varlığıdır. B2 mikroglobülin negatif HLA-B27 molekülü sınıf II molekülü gibi daha uzun bir bakteriyel peptidi bağlar ve T hücrelerini uyarır. T hücrelerin timustaki seçiliminde, yüksek afinitesi olan T hücreleri, otoreaktiviteleri tespit edilerek sindirilir. Bunun sonucunda MHC/peptid kompleksine düşük afiniteli T hücreleri sağ kalmaktadır. HLA-B27 pozitif kişilerde timustaki seleksiyon normalden farklılık arzetmektedir. Buradaki durum HLA B-27 molekülüne, B2-Mikroglobulin olmadığı için düşük afinite gösteren T hücreler pozitif seçilimle karşılaşarak timusta yıkılmadan, perifere ulaşırlar. B2-Mikroglobulin negatif HLA-B27 molekülü tarafından sunulan peptidler, CD4+ T hücreleri aktive ederek çoğaltır. Doğadaki bazı bakterilerin sahip olduğu antijenler hastalığın gelişebilecği dokulardaki antijenlerle benzerlik arzedebildiğinden kendi vücut antijenlerine duyarlı CD 4+ T hücreleri aktive olur ve ilgili bağ dokuda iltihabi reaksiyona neden olarak hastalık patogenezini başlatır. (20, 22).

2.4. Spondiloartritlerde Fizik Muayene

SpA 'lerin teşhisi ve hastalık takibinde sakroiliak eklemleri, omurgaları ve eklemleri içeren bir iskelet sistemi muayenesi yapılması şarttır. Bu hasta gurubunda rutin fizik muayene, olası sistemlerin iştiraki ve eşlik edebilecek diğer antiteler sebebiyle oldukça önem arzeder.

Sakroiliak eklemler maueyenesi için sakroiliak, pelvik kompresyon testleri ve Faber testi yapılabilir. Testlerin iki ya da daha fazlasının müsbet olması 'aktif sakroiliit' varlığını düşündürür. Bunun yanında, bu testler sakroiliit varlığı için özgül değildir (23). Hastalığın erken dönemlerinde spinal mobilitedeki azalmanın nedeni ankilozdan çok, paravertebral kas hassasiyeti olabilir. (24).

Spinal mobiliteyi değerlendirmek amacıyla sıklıkla modifiye şober (scheber) testi kullanılmaktadır. Bu test için posterior superior iliak çıkıntı (Venüs gamzeleri) hizasındaki 5. lumbal vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm' lik bir mesafe işaretlenir. Hastadan dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir, işaretlenen bu mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilir. Modifiye Schober testinde; 5 cm 'den az bir artış spinal mobilitede azalma olduğunu gösterir (25). Spinal mobilite değerlendirilmesinde kullanıalbilen diğer bir ölçüm metodu hastanın dizleri tam ekstansiyondayken mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el yer mesafesinin' (EYM)

ölçümüdür. Servikal omurga tutulumu ise 'çene göğüs mesafesi' ya da ' tragus duvar mesafesi (TDM) ölçümü ile saptanabilir. İlerleyen hastalıkla spinal mobilite azalır ve postür bozuklukları ortaya çıkar. Lumbal lordoz düzleşir, torakal kifoz artar ve kalça eklemleri tutulumuyla fleksiyon kontraktürleri gelişir. (23,24).

Göğüs ekspansiyonundaki değişikliği tespit edebilmek amacı ile 4. inerkostal aralık hizasından göğüs kafesi çevresi ölçülür bu ölçüm solunumun derin inspiryum ve ekspiryum fazları için tekrarlanarak aradaki fark tespit edilir. Bu fark genellikle 5 cm' in üzerindedir. 2.5 cm' in altı patolojik olarka kabul edilir. (26). Entezopati ile ilişkili olarak hastalarda topuk bölgesinde şişlik ve hassasiyet saptanabilir. Periferik eklem tutulumuna bağlı daktilit ve tırnak deformiteleri görülebilir. Konjonktival kızarıklık, fotofobi gibi bulgular hastada göz tutulumu olabileceğini düşündürür. Hastalarda özellikle ReA ve enteropatik artritte, keratoderma blenorajikum, sirsinat balanit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, ağrısız oral aftlar, tırnaklar değişiklikleri gibi mukokütanöz lezyonlar oluşabilir. Nadir olarak SpA' larda kardiyak tutuluma (aort yetmezliği, aortit, perikardit) ilişkin fizik muayene bulgularına rastlanabilir. (27).

2.5. Spondiloartritlerde Laboratuar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1. Tanı ve Takipte Kullanılan Laboratuvar Testleri

SpA' larda, bazı hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein(CRP) gibi akut faz reaktanları artabilmektedir. CRP artışınınsensitivitesi düşük olsa da ,Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) tarafından aksiyel SpA sınıflandırma kriterlerine dadil edilmiştir. SpA' dan kuşklanılan hastalarda, CRP düzeyi istenmelidir (28).

HLA B-27 testi; HLA-B27 en az 25 farklı allelden oluşan bir doku grubu ailesidir. Tüm dünyada en sık görülen ve SpA ile ilişkili HLA-B27 alt tipi HLA-B*2705' tir. SpA' ların HLA-B27 ile güçlü ilişkisi bilinmektedir. Bu ilişkinin düzeyi etnik grupların arasında nisbi bir dfaklılık gösterebilmektedir. HLA-B27 tanısal yahut tarama testi değil tanıya yardımcı bir test olarak bilinmektedir. Bu nedenle HLA-B27 testi SpA' lerden kuşkulanılan hastalarda bakılır. HLA-B27 görüntülemelerede sakroiliit saptanmayan %30' luk SpA teşhisinde değerlidir. HLA-B27 negatif ve görüntülemede sakroiliit saptanmayan hastalarda SpA ekarte edilmiş

sayılmaz bu nedenle bu hastalarda klinik ayrıcı tanısında değelendirilmelidir. (29, 30).

2.5.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

SpA'lar için çeşitli görüntüleme yöntemleri vardır ve tanıda kulanılmaktadır. Direk radyografi ilk görüntüleme yöntemidir (31). Manyetik Rezonans (MRI), direk radyografide patoloji tespit edilemeyen yahut klinik kuşkunun devam ettiği ancak sonlandırılamadığı durumlarda SpA teşhisinde yardımcı olabilecek bir seçenektir. (32).

Tablo 1. SpA'larda Karşılaşılabilecek Radyolojik Bulgular

Sakroiliit (sıklıkla bilateral ve simetrik)
Sindesmofitler
Bambu kamışı görünümü (Bamboo spine)
Marjinal vertebral skleroz (shiny corner = parlayan koşe)
Spondilitis anterior (Romanus lezyonu)
Faset eklem kapsülü ve ligamentlerin ossifikasyonu
Tren rayı görünümü
Spondilodiskit (Anderson lezyonu)
Vertebral osteopeni ve fraktürler
İntervertebral disklerde kalsifikasyon
Osteitis pubis

2.5.2.1. Direk Radyografi

Direk radyografi, SpA tan ve takibinde önemli ve değerli bilgiler vermektedir.(31). Direk radyografi ile sakroilia eklemler, omurga partoljileri ve entezopatiler hakkında klinik bilgiye sahp olmak mümkün olur. Sakroiliak eklem patolojileri SpA için sınıflama kriteridir. Ön-arka pelvis radyografisi SpA' dan şüphelenilen tüm hastalarda çekilmelidir. Sakroiliak eklemin sinovial bölümü alt üçte ikisir. Bu bölüm en iyi Ferguson pozisyonu ile görüntülenir. Klinik ve direk radyografi ile hastalara AS tanısı koymak mümkün olabilmektedir.

Grafilerde aşikar sakroiliit bulgularının oluşması yıllar alabilir(31). Her bir sakroiliak eklem ayrı olarak değerlendirilerek teşhise yaklaşılır. En çok kabul gören tanı kriterleri olan Modifiye New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin skorlanması aşağıdaki gibidir.

. Grade 0: Normal

. Grade 1: Şüpheli değişiklikler

. Grade 2: Minimal anormallik – eklem aralığında değişiklik olmadan küçük lokalize erozyon ya da skleroz alanları

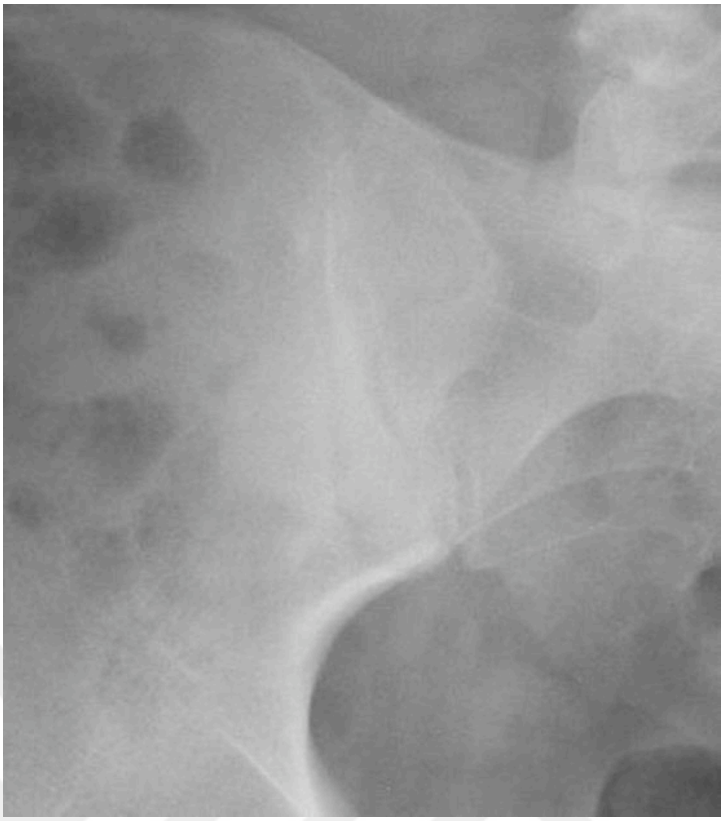
. Grade 3: Kesin anormallik – orta ya da ileri sakroiliit beraberinde erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmen ankiloz

. Grade 4: Şiddetli değişiklik – total ankiloz

Eğer bir hastada radyolojik olarak bilateral evre 2 ve üzeri, ya da tek taraflı evre 3 ve üzeri değişiklikler saptanırsa, radyografik sakroiliit pozitiftir (31). AS' de sakroiliit sıklıkla bilateral ve ilerleyicidir. AS tanısı için bildirilen kriterlerde, klinik bulgulara ek olarak en az iki taraflı grade 2, ya da tek taraflı grade 3 sakroiliit varlığıdır (33). AS dışındaki SPA'larda da sakroiliitin şiddeti daha az, sıklıkla tek taraflı ya da asimetrik olarak izlenir. USpAde ise hastaların büyük bölümünün direk grafilerinde sakroiliit bulguları yoktur. (34).

AS' li hastaların %50' sinden fazlasında, omurgada sindesmofitler oluşur. OSteofitlerin radyolojik görünümü tipiktir ve dejenratif osteofitlerden olayca ayıredilebilir. İlerleyen safhalarda sindesmofitler devamlılık göstererek ve köprüleşme olur ve ileri evrede bambu kamışı görünümü ortaya çıkar.

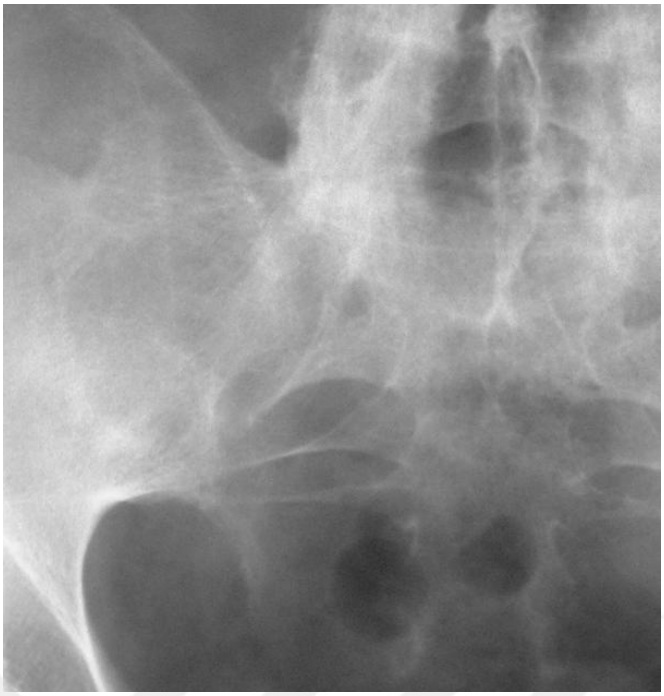
Periferik Eklem Radyografisi; Entezit bölgelerinde, periosteal ossifikasyon ve dejenerasyon görülebilir. Periferik eklem tutulumu en sık olarak kalça ve omuzda bölgelerinde görülmektedir. Aşil tendonunun ve plantar fasianın yapışma alanlarında ossifikasyon bulguları izlenebilir.



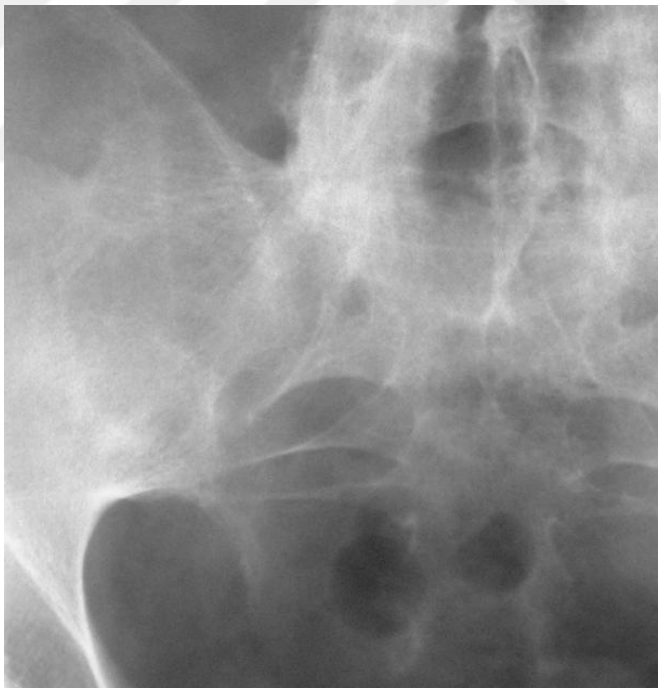
Şekil 1. Sakroiliit Grade 0



Şekil 2. Sakroiliit Grade 1 ve 2



Şekil 3. Sakroiliit Grade 3



Şekil 4. Sakroiliit Grade 4

2.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sakroiliit değerlendirilmesinde MR'ın yararlılığı 1990'lı yılların baındandan beri araştırılmaktadır. Yumuşak doku çözünürlüğü MR'ı sakroiliak eklem görüntülemesinde mükemmel konumuna götürmektedir. Direk radyografiyle kesin tanıya erişilemeyen SpA' larda tanıya gidebilmek amacıyla yardımcı sakroiliak MR istenebilir. Direk grafiyle zaten klinik tanı için yeterli sakroiliit varlığı tespit edilmiş hastalarda MR görüntüleme gerekli değildir. (31). MR bulguları klinik bulgularla beraber yorumlanmalıdır.

2.5.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişikliklere düz grafilere göre duyarlılığı belirgin olarak daha fazladır (40). Subkontrol ödem ve entezitin tespiti konularında MR'ın gerisinde kalmaktadır. Radyasyona maruzuyet açık bir diğer dezavantajdır (41).

2.5.2.4. Sintigrafi

SpA tanısı için oldukça nonspesifik bir görüntüleme olsa da hastalığın varlığını doğrulayabilir ve aktivitesini belirlemekte kullanılabilmektedir. (42).

2.5.2.5. Ultrason (USG)

Periferik eklemlerin küçük olmaları ve yüzeyel yerleşimleri kolay US incelemesini mümkün kılmaktadır. US, sıvı toplanması, sinovit ve tenosinovit gibi erken inflamatuar yumuşak dku değişikliklerinin göstermede mükemmeldir. Doppler özelliği ile yapılan B-mod ultrasonografide, SpA hastalarında entezis bölgelerinde anormal damarlanma ortaya konulmuştur. Göreceli olark uzuzdur ve rasyasyon tehlikesinin olmaması önemli bir avantajıdır. Ancak bu teknik kullanıcı ve cihaz tipine göre farklılık göstermektedir. Standardizasyon sağlanana kadar USG geniş deneyime sahip merkezlerde klinisyene faydalıdır (11).

2.6. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

SpA tanısı için uzman görüş ve tecrübelerine dayalı, üç önemli sınıflandırma kriteri mevcuttur. (43) Sınıflandırma kriterleri klinik tecrübelerin yerini alamaz ve öncelikli larak klinik araştırmalariçin geliştirilmiştir ve klinik tecrübenin yerini alabilecek özgüllüğe sahip değildirler. (44).

2.6.1. ASAS (Uluslar arası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) Sınıflandırma Kriterleri

SpA erken teşhisi için ASAS, çok merkezli bir çalışmaya dayanarak ASAS aksiyal spondiloartrtit sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır (28). Kriterlerin duyarlılığı %82,9, özgünlüğü ise %84,4 olarak saptanmıştır (28).

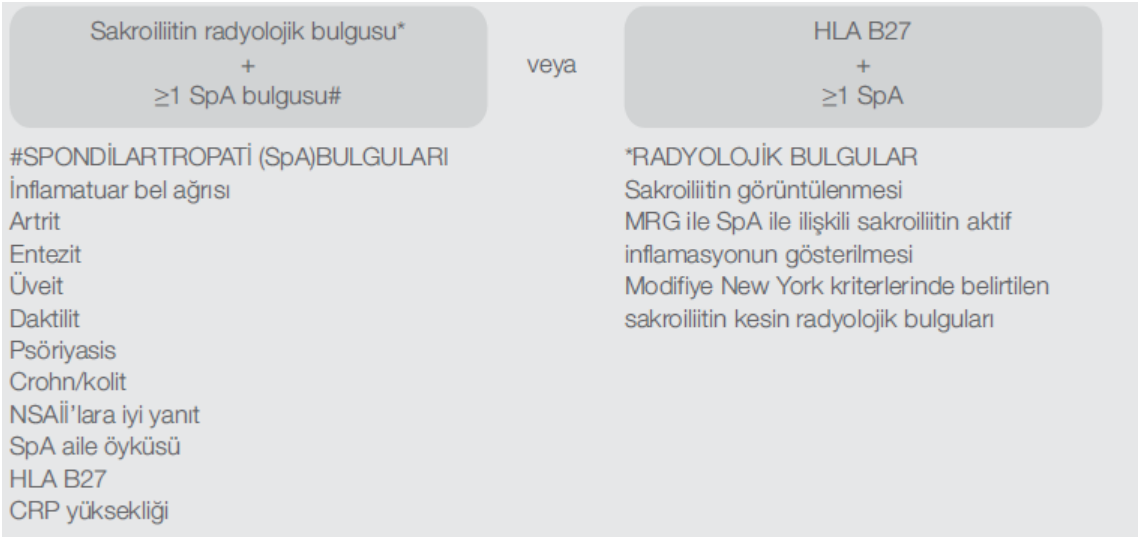
Süreğen bel ağrısı olan ve 45 yaş altındaki bir hastada, MRG veya radyografide sakroiliit bulgularına ek olarak bir SpA bulgusu veya HLA B27 pozitifliği durumunda ise ek iki SpA bulgusunun olması aksiyal SpA tanısı için yeterlidir.

ASAS aksiyal SpA sınıflama kriterleri öncelikli olarak aksiyal iskelet tutulumuyla birlikte periferik tutulumu olan veya olmayan hastalara odaklanmış kriterlerdir. Periferik SpA kriterleri ise periferik artritli, daktilitli veya entezitli hastalara odaklanmıştır (45).

Tablo 2. Assessement of Spondyloarthritis International Society (ASAS)

Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

(Bel ağrısının süresi 3 ay ve üzeri olan ve başlangıç yaşı 45 den küçük olan hastalarda)



ASAS, aksiyel ve periferik tutulum açısından iki ayrı sınıflandırma kriteri yayınlamıştır (31).

2.6.1.1. Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri

En az 3 ay süren, 45 yaşından önce başlayan ve sır ve bel ağrısı öyküsü olan hastalarda aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri %84 özgüllük ve %83 duyarlılık sergilemiştir (28).

Buna göre hastanın en az 3 aydır bel ağrısının olması ve yaşın 45 den küçük olması ve görüntülemede sakroilliit bulunması veya HLA-B27 varlığına dayalı olarak iki gruba ayrılır.

HLA-B27 Pozitif Hastalarda aksiyel SpA teşhisi için, aşağıdaki bulgularınen az iki sinin varlığı gereklidir.

Görüntülemede Sakroiliiti Olan Hastalar (Direk Grafi veya MRG'da sakroiliit) olan hastalarda aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı gereklidir.

SpA Özellikleri; Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterlerine katkıda bulunan SpA özellikleri şunlardır;

İnflamatuar bel ağrısı; İnflamatuar bel ağrısı aşağıdaki beş özellikten en az dördünün varlığı olarak tanımlanmaktadır. (46).

1) 40 yaş altında başlangıç

2) Sinsi başlangıç

3) Egzersizle şikayetlerde azalma

4) İstirahatte düzelme olmaması

5) Gece ağrısı (uyanmakla azalan)

Diğer SpA özellikleri aşağıdaki bulguları içermektedir.

1) Artrit- hekim tarafından tanı almış

2) Entezit (topuk)- kalkaneusta Aşil tendonu veya plantar fasyanın yapışma yerinde ağrı veya dokunmakla hassasiyet

3) Üveit- göz doktoru tarafından tanılanmış

4) Daktilit- hekim tarafından tanı konmuş

5) Psöriyazis- hekim tarafından tanı konmuş

6) İnflamatuar barsak hastalığı- hekim tarafından tanı konmuş ülseratif kolit veya crohn hastalığı

7) NSAİİ iyi yanıt- 24 ile 48 saat içinde gelişmiş yanıt

8) SpA için aile öyküsü- birinci ya da ikinci derece akrabalarda ankilozan spondilit, psöriyazis, akut üveit, reaktif artrit ya da inflamatuar barsak hastalığı

9) Yüksek CRP- diğer nedenlerin (enfeksiyon varlığı vs) ekarte edildiği

2.6.1.2. Periferik SpA Tanı Kriterleri

Periferik SpA için tanı kriterleri uluslararası çok merkezli çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre oluşturulmuştur (10). Henüz klinik teşhisi netleşmemiş periferik artrit, entezit ve/veya daktiliti olan hastalarda, periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %78 ve özgünlüğü %83'dür (10).

İnflamatuar bel ağrısı olan hastalar periferik SpA olarak sınflandırılamaz. Periferik SpA tanısı için bu algoritmada iki aşama mevcuttur;

- İlki, hastanın herhangi bir zamanda, hastada aşağıdaki üç bulgudan en az birinin olmasıdır ;

1) Artrit

2) Entezit (kalkaneusta Aşil tendonu veya plantar fasyanın yapışma ağrı veya hassasiyet)

3) Daktilit

- Birinci adım kriterini/kriterlerini karşılayan hastalar Grup A SpA özelliklerinden en az birini ya da Grup B SpA özelliklerinden en az ikisini göstermesidir

Grup A SpA Özellikleri

1) Üveit

2) Psöriyazis

3) Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit

4) HLA-B27 pozitifliği

5) Görüntülemelerde sakroiliit

Grup B SpA Özellikleri

1) Artrit

2) Entezit

3) Daktilit

4) Geçmişte iltihabi bel ağrısı

5) SpA aile öyküsü

2.9. Spondiloartrit/Aksiyel USpA ve AS Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi ve İzlem Ölçekleri

Aksiyel USpA hastalarında ve AS hastalarında kullanılan hastalık aktivite skorları klinik çalışmalarda kullanılmıştır (49, 50). Bunlar;

1) Ankilozan spondilit için kullanılan, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)
2) Şiş eklemlerin sayısı
3) Hassas ve şiş entezit bölgeleri sayısı
4) Sosis parmak sayısı
5) Akut faz reaktanları
6) Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) (51)

2.9.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAİ skorlaması, yaygın olarak AS'li hastalarda aksiyel USpA' lı hastalarda hastalık aktivasyonu belirlemede kullanılmaktadır. BASDAI skorlaması klinik olarak en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksidir. Hastaların genel halsizlik ve yorgunluk, bel ağrısı, sabah tutukluğu, eklem ağrıları, entezopati ilişkili hassasiyetleri ile ilgili altı sorudan oluşmaktadır. Bu sorulardan alınan yanıtlar her bir soru için 0 dan 10' a adar bir puan ifade eder, her bir soru için alınan puanlar toplanır ve belli bir formulsayonla buradan bir skor elde edilir. Elde edilen bu skora göre hastalar hafif (0-3), orta (3,1-5), şiddetli (5,1-7)ve çok şiddetli (7,1-10) olmak üzre sınıflanmaktadır. Genel olarak 4'ün altındaki skorlar inaktif hastalık ve 4'ün üzerindeki skorlar aktif hastalık olarak kabul edilir.

Tablo 3. BASDAI Hastalık İndeksi

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
2. Ankilozan Spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0----------5----------10 Yok 1 saat 2 saat veya daha fazla

$$\text{BASDAİ} = \frac{1 + 2 + 3 + 4 + \frac{5+6}{2}}{5}$$

2.9.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

Uluslararası ASAS grubu tarafından ortaya konulan ASDAS ve hesaplanmasında kullanılan ölçütler;

1. Toplam bel ağrısı (BASDAI soru 2)
2. Hastanın Genel Sağlık Puanı
3. Periferik ağrı ve şişlik (BASDAI soru 3)
4. Sabah tutukluluğunun süresi (BASDAI soru 6)
5. CRP mg/L (veya Sedimantasyon Hızı)

ASDAS/CRP önerilen ASDAS olup CRP düzeyi olmadığı zamanlarda ASDAS/ESR kullanılabilinir. CRP düzeyleri mg/L olarak, diğer değerlendirmeler ise 10 cm'lik ölçek üzerinden yapılır (51).

Tablo 4. ASDAS Formülü

$$ASDAS_{CRP} = 0.121 \times \text{Total bel ağrısı} + 0.110 \times \text{Hasta global} + 0.073 \times \text{Periferik ağrı/şişlik} + 0.058 \times \text{Sabah sertliğinin süresi} + 0.579 \times \ln(CRP + 1)$$

$$ASDAS_{ESH} = 0.113 \times \text{Hasta global} + 0.293 \times \sqrt{ESH} + 0.086 \times \text{Periferik ağrı/şişlik} + 0.069 \times \text{Sabah sertliğinin süresi} + 0.079 \times \text{Total bel ağrısı}$$

Tablo 5. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli; (51)

http://www.asas-group.org' dan alınmıştır.

Back Pain [0-10]	
Duration Morning Stiffness [0-10]	
Patient Global [0-10]	
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	
C-Reaktif Protein (mg/L)	
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	
ASDAS-CRP	
ASDAS-ESR	



Şekil 5. Skora göre hastalık aktivitesi değerlendirmesi (51)



Şekil 6. Klinik iyileşmenin yorumlanması (51)

2.10. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımları

2.10.1. Non Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

SpA' lerin tedavisi birçok hastalıkta olduğu gibi hasta eğitimiyle başlar. Hasta eğitiminin hayat kalitesinin ve hastanın hastalıkla mücadele kapasitesinin artışıyla ilgili olduğu herkesçe kabul eidlen bir görüştür. Barlow ve ark. yaptığı bir çalışmada 3 hafta boyunca hasta grubu eğitimine alınan hastaların, kendi kendine yetme, kendini iyi hissetme, depresyon ve evde egzersiz yapma açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha iyi olabildiklerini göstermiştir. Ancak hasta eğitiminin hastalığın gidişatını etlikelemesi bakımından yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. (52) Bunun yanında yaklaşık 200 kişilik AS grubu hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada hastalara e-posta yoluyla bilgidlendirici ve özendirici vidyolar, hatırlatıcı broşürler gönderilerek hastalar eğitim programına dahil edilerek eğitimin hastalık aktivite skoru üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda eğitim progamının hastalık aktivite skorları üzerine anmalmlı değişikliğe yol açmadığı tespit edilmiştir. (53) SPA tedavisinde asıl amaç ağrıyı ve sabah tutukluluğunu azaltmak, deformitelerin gelişimini engellemek ve hayat kalitesini artırmaktır. Tek başına medikal tedavinin yeterli olmadığı düşünümektedir. Fizik tedavi ve fizik egzersiz SPA'ların tedavisinde en az medikal tedavi kadar önem arzetmektedir. Fizik tedavinin SPA'lerdeki yeri 1940'lı yılarda anlaşılmıştır. Bu yıllarda askeri fiziksel egzersiz yapılan asker hastaların daha az hastalık semptomuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu tarihten sonra fizik tedavi bu hastalık gurubunun tedavisinde yer almaya başlamıştır. SPA'ların fizik tedavi modaliteleri açısından oluşmuş bir konsensüs yoktur. Bu modaliteler daha çok ilgili merkezlerdeki tecrübelerle ilgilidir. Bir çalışmada fizik egzersizin AS hastalarında haftada 200 dakika ve üzerinde

süreyle yapılan egzersizin uzun vadede ağrı ve sabah katılığı açısından anlamlı farklılık oluşturduğu gösterimiştir. (54) Fizik tedavi ve fizik egzersiz ile temel amaçlar;

Ağrı ve sabah tutukluğu azaltmak, deformite gelişimini önlemek, postürü korumak, fiziksel mukavemeti idame ettirmek, psikososyal sağlığı korumak, hastanın fonksiyonel aktivitelerdeki işlevselliğini devam ettirmektir.

2.10.2. İlaç Tedavisi

2.10.2.1. Semptom Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

SpA'ların tedavisindeki temel medikal ilaç NSAİİ' lerdir. Ancak sempmtom modifiye edivi ilaçlar larak diğer analjezik ilaçlar ve antidepresanlar eklenebilir. Birçok çalışma NSAİİ ilaçların sabah tutukluğu, ağrı ve gün içinde fonksiyonellik açısından NSAİİ ilaçların SpA'lı hasta grubunda faydalı olduğunu göstermiştir. (55-60) NSAİİ ilaçlar SpA1ların tedavisindeki birinci basamaktaki yerini korumaktadır.

Hastada belli bir kısmında tek başına NSAİİ' ler yeterli olabilmektedir. Çok sayıda çalışma NSAİİ'lerin hastalardaki semptomları hızlı azalttığını göstermiştir. Bunun yanında NSAİİ' lerin kesilmesini takiben birkaç gün için rebound olarak hastaların şikayetlerinin arttığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada NSAİİ' ler arasında etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. NSAİİ' lere klinik yanıt bazı tanı kriterleri arasındaki yerini almıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. NSAİİ'ların hastalığı modifiye edici etkisi tartışmalı yerini korumakta ise de, bu ilaçların radyolojik iyileşmeye etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Az sayıda çalışma NSAİİ'lerin yapısal hasarı azalttığını ve inflamatuar parametreleri azalttığını göstermektedir.(61) Bu konuda daha fazla destekleyici çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Hangi hasta için hangi NSAİİ ilacın seçileceği konusunda klinik tecrübe önem arzetmektedir. AS'li hastaların çopu ağrı ve uyku sorunları ile başbaşa kalmaktadır. Bu hastalarda düşük doz amitriptilinin ağrı skorlarının erilemesinde ve uyku bozukluklarında faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (62)

2.10.2.2. Hastalığı Kontrol Altına Alan Antiromatizmal Tedaviler (DMARD)

Glukokortikoidler; Sistemik glukokortikoidlerin SpA'lardaki yeri sınırlıdır. SpA tedavisinde sıklıkla NSAİİ'lara dirençli hastalarda lokal enjeksiyon yoluyla semptomları kontrol etmede etkili olarak kullanılmaktadır. Ancak orta doz oral steroid tedavisinin kısa dönem faydalarını gösteren çalışmalar mevcut olsa da güncel klavuzlar SpA'lerde glukokortikoid tedavisi önerilmemektedir (75).

Sülfasalazin; Sulfasalazin en sık kullanılan DMARD'lardan biridir. İlk kez 1930'lu yıllarda sentezlenmiş ve RA tedavisindeki yerini almıştır. NSAİİ'lerin SpA edavisinde yetersiz olduğu anlaşılınca kullanılacak aday ilaçlar RA tedavisinde kullanılan DMARD'lar olmuştur. Sulfasalazin'in AS tedavisindeki yeriyle ilgili çalışmalar bu ilacın daha çok periferal artritte etkili olduğu, ağrıyı azaltmada, fiziksel aktivitede, hastalık aktivitesini azaltmada veya radyografik progresyonda etkili olmadığını, daha önceki çalışmalarda iddia edilen ESR hızında düşüş ve sabah tutukluğunda azalma etkisinin de klinik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. (63) Normalde kullanılan 2 g/gün doz gerekirse 3 g/gün' e çıkarılabilir ancak 3 g/gün dozlamının üstündeki dozların ek bir faydası gösterilmemiştir. (66-68)

Metotreksat; Bazı küçük çaplı araştırmalar metotreksat tedavisinin hastalarda etkili olabileceğini düşündürse de yaygın görüşe göre AS hastalarında metotreksatın yararlı olduğuna dair geçerli düzeyde kanıt sayısı azdır (64,69,70,71).

Leflunomid; Yapılan bazı çalışmalarda periferik artritli hastalarda Lenflunomid'in faydalı olabileceğini ancak aksiyel tutulumda işe yaramadığını göstermiştir (65).

2.10.2.3. Biyolojik Ajanlar

SpA'lerde Anti TNF bazlı tedaviler yeni geliştirilen tedavilerin bir köşe taşı olmuş durumdadır. SpA patogenezinde TNF-alfa nın gösterilmesi ve TNF-alfayı hedef alan tedavilerin RA tedavisined başarılı bir şekilde kulanılmasını takiben SpA'larda Anti-TNF bazlı tedavilerin başlangıcı olmuştur. İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Sertolizumab ve Golimumab AS tedavisinde onaylı tedavi seçenekleri arasındaki yerini almıştır. Anti-TNF'lerle ilgili başarılı çalışmalar İnfliksimab ile

başlamıştır. Brandt J. Ve ark. yaptığı 200 den fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların hastalık aktivasyon göstergesi olan ESR ve CRP, BASDAİ, BASFİ ölçümlerde yüksek anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (72). Stone M. ve ark. yaptığı Kanada orijinli bir başka çalışmada İnfliksimab'ın ilk infüzyonundan önce ve sonra çekilen MR görüntüleme ile sakroiliak eklemdeki subkondral iltihabi reaksiyonun ilk infüzyondan sonra kaybolduğu gözlemlenmiştir (73). Etanercept'in SpA'larda kullanımıyla ilgili Brandt ve ark. yaptığı bir çalışmada çalışmaya dahil edilen hastalrın tamamında hayal kalitesi parametrelerinde iyileşme gözlendiği, hastaların %86'sında MRI ile tespit edilen lezyonların (sakroiliit, entezopati) %86'sının tamamen iyileştiği gösterilmiştir (74). Etanercept ile ilgili NSAİİ ve Klasik DMARD'lara dirençli hasta grubunun dahil ediliği bir faz III çalışmasında, hstaların %57 sinde placeboya göre anlamlı düzeyde ASAS20 skorunda düşüş tespit edilmiştir. USpA gurbunda ise da bu ajanların ne zaman kullanılacağını gösteren yayınlanmış kılavuzlar yoktur. Bu hasta grubunda karar bireyselleştirilmelidir. Dirençli USpA'lerde Anti-TNF tedavinin faydalı olduğunu gösteren çalımalar mevcuttur. Brandt J. Ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların %60'ında hastalık aktivite skoru anlamlı olarak gerilemiş ve hastalarda sabah tutukluğu, hayat aklitesi, CRP gibi parametrelerde belirgin ve anlmlı düşüşler gösterilmiştir(75). Çalışmalar dirençli USpA' da Anti-TNF tedaviye cesaretlendirse de bu konuda yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

OKSİDATİF STRES VE ROMATİZMAL HASTALIKLAR

2.11. Oksidatif Stres Ve Oksidatif Denge

Reaktif oksijen radikalleri normal hücre metabolizmasının bir sonucu olarak üretilirler. Düşük ve orta düzeydeki konsatrasyonları fizyolojik hücresel mekanizmalarda görev almaktayken yüksek konsantrasyonlarda lipidler, proteinler ve DNA gibi hücresel komponentlere zarar vermektedir. (76-81) Oksidan/ antioksidan oranındaki oksidan lehine kayma oksdatif stres olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif stress kanser, nörolojik hastalıklar, (82–85) ateroskleroz, (86-89) hipertansiyon, diabet, KOAH (90) ve astım 91-96), Behçet Hastalığı, Ankilozan Spondilit, Romatoid artrit (113-120) bir çok romatizmal hastalık gibi çok sayıda patolojik durumun oluşmasına yol açar. Aerobik

organizmalar enzimatik ve non enzimatik olarak ROS (serbest oksijen radikallerinin) olumsuz etkilerini engelleyen antioksidan sistemlere sahiptir.

2.11.1. ROS'un endojen kaynakları

ROS normal selüler metabolizma sonucunda moleküler oksijenden üretilir. ROS serbest radikaller ve non radikaller olarak iki gruba ayrılabilir. Bu moleküller serbest radikal olarka bilinen ve reaktivite gösteern bir ya da daha fazla serbest elektron içerirler. Eğer iki serbest radikal bu serbest elektronu paylaşırlarsa bu durumda non radikal fomlar oluşur. Fizyolojik olarak önemli olan süperoksid anyon (O2.), hidroksil radikali(-OH), hidrojen peroksid (H2O2) olmak üzre üç tip ROS vardır. Süperoksid anyon moleküler oksijene bir elektron eklenmesiyle oluşur. Bu reaksiyon nikotin adenin dinükleotid oksidaz, ksantin oksidaz veya mitokondrial elektron transport sistemi sayesinde olmaktadır. Süperoksid anyonunun majör oluşum yeri mitokondridir. Normalde mitokondrial elektron transport siteminden aktarılırken bu elektronların yaklaık %1-3 ü sistemden dışarısızarak süperoksid anyonlarını oluşturur. NAD(P)H oksidaz polimorfonükleer lökositler monositler ve makrofajların içinde bakterisidal aktivitede kullanılmak üzre bulunmaktadır. Süperoksid süperoksid dismutaz enzimi ile hidrojen perokside dönüştürülmektedir. Hidrojen peroksid kolayca plazma membranından geçebilmektedir.

O2 hidrojen peroksit ile reaksiyone girerek en reaktif radikal olan hidroksil iyonunu (-OH) oluşturabilmektedir. Hidroksil iyonu proteinleri, lipitleri, karbonhidratları ve DNA yı tahrip edebilmektedir. Granülositik enzimler hidrojen peroksidi eozinofil peroksidaz ve myeloperoksidaz enzimleri tarikiyle kullanabilmektedir. Klor iyonunun varlığında hipoklorik asit oluşturulmakta ve oluşturulan bu madde solunum yollarındaki patojenlerin öldürülmesinde değerli bir görev almaktadır. Bunun yanında hipoklorik asit DNA ve ile etkileşerek primidin oksidasyonuyla DNA bazlarına klor iyonu eklemektedir. Diğer bir serbest radikal ise peroksil radikalleridir. Bu radikaller yağ asidi peroksidasyonuna rol oynamaktadır. Yağların peokdiasyonu membran stabilitesini etkileyerek membran yapıdını değiştirebilmektedir. Hidrojen peroksid, süperoksid radikali, okside glutatyon izoprostanlari, karboniller ve nitrotirozinler plasmadan kandan veya bronkoalveolar lavajdan oksidasyonun biyomarkerları olarak kolayca ölçülebilmektedirler.

2.11.2. ROS'un eksojen kaynakları

ROSU'un eksojen kaymakları arasında sigara içimi, hipeoksi,ozon maruziyeti, iyonnize radyasyon ve ağır metalelre maruziyet sayılabilir.

Sigara dumanı süperoksid ve nitrik oksid gibi çok sayıda oksijen ve serbest radikali içermektedir.(97) Bunun yanında bu duman akdiğere ulaştığında bazı endojenöz mekanizmaları tetikleyerek oksidan hasarı tetiklemektedir.

Ozon maruziyeti lipit peroksidasyonuna yol açarak nötrofillerin hava olu epiletine göçüne neden olmaktadır. Kısa dönem maruziyeti inflamauar mediatörlerin salınımına neden olmaktadır.

2.11.3 Antioksidanlar

İnsan vücudu oksidan madelere karşı dengeyi sağlamak üzre çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır.

Bu mekanizmalar enzimatik ve non enzimatik olmak üzre iki yolla cereyan etmektedir.

2.11.3.1 Enzimatik Antioksidan Mekanizmalar

Akciğerlerdeki majör enzimatik antioksidan SOD (süperoksid dismutaz), katalaz ve Glutatyon peroksidazdır. Bu enzimlere ek olarak hem oksijenaz, tiyoredoksin, glutaredoksin ve peroksiredoksin gibi redoks proteinleri de pulmoner antioksidan defans mekanizmlarında kilit rol oynamaktadırlar.

2.11.3.2 Non Enzimatik Antioksidan Mekanizmalar

Non enzimatik antioksidanlar düşük moleküler ağırlıklı komponentlerden oluşur. Vitaminler (Vitamin C ve E), B karoten, ürik asit, Glutatyon, tiyol grubu taşıyan tripeptit glutamil- sisteinil- glisin bu moleküllerdendir.

2.12. Oksidatif Stresin Etkileri

Oksidatif stres, antioksidanlar ve ROS arasındaki denge bozulduğunda oluşmaktadır. Oksidatif stres oluştuğunda hücreler oksidatif stresle başedebilmek için

bu dengeyi sağlayabilecek defansif enzimlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve yapısal proteinlerin genetik kodlarını aktive ederler. (98-99)

Okside ve redükte glutatyon oranı oksidatif stresin en önemli belirleyicisidir. ROS'un yüksek miktarlardaki üretimi protein ve lipitlerin yapısını değiştirerek proinflamatuar ve inflamatuar sitokinleri aktive edeerk ve stres ilişkili transkripsiyon faktörlerini aktive ederek ile DNA yapısını değiştirebilir.

2.12.1 Oksidatif Stresin DNA üzerine etkileri

ROS birkaç yolla DNA değişimlerine yol açabilir. Bunlar, DNA bazlarının parçalanması, te veya çift zincirli DNA kırılmaları,pürin ve pirimidin- şeker bağlarının modifikasyonu, mutasyonlar, delesyonlar, translokasyonlar veya proteinlerle oluşan çapraz bağlardır. Bütün bu DNA modifiaksyonları kardinojenez, yaşlanma ve nörodejeneratif kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir.

Tütün dumanı, demir kadmiyum, arsenik ağır metaller tiyol gruplarına bağlanarak ya da serbest radikaller üreterek karsinogenez ve yaşlanmayla sonuçlanır. 8-OH guanosin oluşumu oksidatif stresin en bilinen karsinogenez oluşum mekanizmasıdır.

Oksidatif stres aynı zamanda mikrosatellite instabilitesi oluşturur. Redoks aktif metal iyonları ve hidroksil grupları mikrosatellite instabilitesini artırır(100). tek zincirli DNA hasarı hücreler tarafından kolayca tolere edilebilir ancak iyonize radyasyon maruziyeti sonucu gelişen çift zincir DNA hasarı hücre sağkalımı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır(101). DNA metilasyonu önemli bir epigenetik gen susturucu mekanizma olduğu gibi kromatin organizasyonunu da etkilemektedir. Oksidatif harabiyet sonucu gelişen bozuk DNA metilasyonu DNA tamir faaliyetlerini de etkilemektedir.

2.12.2. Oksidatif Stresin Lipitler Üzerine Etkileri

ROS lipit peroksidasyonunu indüleyerek çiftkatmanlı lipit membran oluşumunu bozar, bu da membrana balı reseptörleri ve enzimleri inaktive ederek membran permabilitesini azaltmaktadır. MDA ve doymamış aldehitler gibi lipit peroksidasyon ürünleri birçok hücresel proteini birbirleri arasında çapraz bağlar oluşturarak inaktive edebilmektedir. (102-104)

2.12.3. Oksidatif Stresin Proteinler Üzerine etkileri

ROS peptit zincirin parçalanmasına proteinlerin elektriksel yükünün değişmesine, birbirleriyle çapraz bağlar yapmasına, spesifik aminoasitlerin oksidasyonuyla onların spesifik proteazlarla degredasyonuna yol açabilmektedir. Proteinlerdeki sistein ve metionin rezidüleri oksidasyondan daha fazla etkilenmektedir. Sülfidril gruplarının oksidasyonu yapısal değişiklikler, protein denaturasyonu ve degredasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca oksidasyon enzimlerin aktivitelerini de inhibe edebilmektedir.

2.12.4. Oksidatif Stresin Sinyal İletimi Üzerine Etkileri

ROS sinyal üretiminde görev alan bazı genlerin expresyonunu indükleyebilmektedir. GSH/GSHH'ın yüksek oranları hücresel yapıların oksidatif hasardan kounmasında önemli yere sahiptir. Bu oranın bozulması redoks duyarlı olan NK-kB, AP-1 hipoksi duyarlı faktör-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuyla sonuçlanır. Tüm bu redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri inflamatuar yanıtta görev almaktadır. TİrozIn kinaz reseptörleri, büyüme faktörerinin çoğu (EGFR, VEGF, PDGFR), Protein kinaz fosfatazlar ve serin/treonin kinazlar ROS için bir hedeftirler(105-107).

Hücre proliferasyonu, hücre diferansiasyonu, apoptoz gibi işlevlerde göre alan Mitojen aktive edici protein kinaz ailenin üyeleri olan JNK ve P38 extraselüler sinyal regüle edici kinazlar , oksidan maddeler tarfından regüle edilebilmektedir.

2.13. Oksidatif Stres ve Dinamik Tiyol-Disülfit Dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller sülfidril grubu içeren organik bileşkelerdir. Plazma tiyol havuzu başlıca albümin tiyollerinden, protein tiyollerinden ve az miktarda da düşük moleküler ağırlıklı sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein ve gama glutamil sistein bileşiklerinden oluşmaktadır(108). Tiyoller oksidanlarla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfit bağları oluşturabilirler (109). Disülfit bağları kovalen bir bağdır, bu bağ SS bağı veya disülfit öprüsü oalrak da bilinmektedir. Oksidatif stres durumlarında sistein rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol grupları ve düşük ağırlıklı tiyol molekülleri arasında geridönüşümlü disülfit köprüleri oluşmasına yol açabilmektedir.

$$H_2O_2 + 2\ GSH \rightleftharpoons H_2O + GSGG$$

Oluşturulan bu disülfit köprüsü tekrar tiyol köprüsüne dönüştürülebilmekte bu sayede dinamik tiyol-disülfit köprüsü sağlanabilmektedir (110). Dinamik tiyol disülfit dengesi antioksidan koruma, detoksikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitelerin regülasyonu, transkripsiyon faktörleri ve hücresel sinyalizasyon mekanizmalrında kritik bir rol üstlenmektedir (111-112). Bunun yanında dinamik tiyol-disülfit dengesi birçok hastalıkta artan sıklıkta ilişkilendiirlmektedir. Yapılan çalışmalarla elde edilen deliller bozulmuş tiyol disülfit dengesinin diyabet kanser kronik bbörek hastalığı romatizmal hastalıklar gibi birçok hastalıkle ilşkili olduğunu göstermektedir. Dinamik t iyol-disülfit dengesinin tespit edilebilmesi çeşitli normal ve anormal biyokimyasal işlemler neticesinde olmaktadır.

Vücudumuzda serbest radikal üretimi ve bunların eliminasyonu oksidatif balans olarak bilinmektedir. Oksidatif balansın temini ile serbest oksijen radikallerinden korunmak mümkün olmaktadır. Bunun tam aksi oksidatif dengesizlik oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır. Birçok ilhitabi hastalıkta oksidatif stresin artmasıyla inflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar, ilhitabi romatizmal hastalıklarla oksidatif stres ilişkisini giderek artan delillerle göstermektedir. (113-120)

Vücudumuzda oksidatif stres parametrelerinin yeni ve daha güvenilir ölçüm metodu Erel ve ark. taradından geliştirilen yeni bir metod ile mümkün olmuştur.
Bu yeni yöntem ile ölçülen tiyol disülfid parametreleri:

- Native tiyol [-SH],
- Dinamik disülfid [-S-S-],
- Toplam tiyol [(-SH)+(-S-S-)] değerleridir.

Native tiyol redükte olmamış fonksiyonel tiyol grubu ihtiva eden moleküllerdir. Antioksidan mekaizmalarda görev alaır. Oksidatif stresin arttığı durumlarda azalmaktadır.

Toplam tiyol ise, tiyol/disülfid düzeyi toplamını göstermektedir yani toplam tiyol düzeyleri redükte olmuş ve olmamış tiyollerin tamamını göstermektedir.

Ayrıca tiyol/disülfid dengesinin araştırılması ve açıklanmasında aşağıdaki indekslerden de faydalanılabilir.

- disülfit/native tiyol [-S-S-/-SH] ,
- disülfit/total tiyol [-S-S-/-SH+-S-S-] ,
- native tiyol/total tiyol [-SH/-SH+-S-S-]

3. MATERYAL-METOD

Çalışmaya Ocak 2017 ile Şubat 2014 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Ünivesitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve modifiye new york kriterlerine göre teşhis konulan AS ve USpA' li 143 hasta, sağlıklı gönüllü 80 kontrol grubu olarak dahil edildi. Araştırmanın dışlama kriterleri; gebelik, akut enfeksiyon ve malignite, sigara kullanımı, ek romatizmal hastalığa sahip olma durumları olarak tespit edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların öykülerinde yaş, cinsiyet, şikayetlerinin başlama yaşı, tanı alma yaşı, ailede SpA öyküsü olup olmadığı, aldığı tedavi, aksiyel eklem tutulumu, periferik eklem tutulumu, entesopati varlığı ve göz tutulumu sorgulandı. Hastaların geniş muayeneleri tamamlandıktan sonra sakroiliak direk grafisi ve sakroiliak MR görüntülemesi değerlendirildi. Hastalık aktivasyonunu değerlendirilmesinde, BASDAI SKORU kullanıldı. Tam kan sayımı, Sedimentasyon Hızı, CRP ve biyokimyasal parametreler çalışıldı. Ayrıca hastanın başvurusundaki CRP, ESH, biyokimya, hemogram değerleri ve HLA B-27 sonuçları ve Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit düzeyleri ve Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değerleri incelendi.

Sağlıklı kontrol grubu için yapılan sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal olan ve bilinen kronik sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alınarak Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit düzeyleri ile bu düzeylerden elde edilen Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değerleri çalışmada kullanıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit düzeyleri ve Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değerleri açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda USpA ve AS tanılı hastalar HLA B-27 pozitifliği, hastalık aktivite skorları, hastalık süresi, Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit düzeyleri ve Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değerleri açısından karşılaştırıldı.

Hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı. Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim Araştıma Hastanesi Etik Komitesi ' nden onay alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik) şeklinde verildi. Araştırma kapsamında elde edilen cinsiyet gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında parametrik dağılım göstermeyen yaş değişkenleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol yüzde değeri, Disülfit/Toplam Tiyol yüzde değeri, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değeri verileri Student's T testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hasta grubu AS ve USpA olarak alt gruplara ayrıldı. Alt gruplar ve kontrol grubu karşılaştırmasında, yaş parametresinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol yüzde değeri, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değeri parametreleri altgruplar (AS, UsPA) ve kontrol grubu arasında ANOVA testi ile karşılaştırıldıktan sonra post-hoc Bonferoni testi kullanıldı. Ayrıca Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol yüzde değeri, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değeri parametreleri gruplar arasında cinsiyet değişkeninin anlamlı olması nedeniyle kovaryans analizi (one-way ANCOVA) testi ile cinsiyet etkisinin ortadan kaldırılarak da değerlendirildi ve post hoc Bonferoni testi ile farklılığa neden olan grup belirlendi.

Sadece hasta grubunda çalışılan parametreler de hasta alt grupları arasında karşılaştırıldı. BASDAİ, hastalık başlangıç yaşı, CRP, ESR, Serum Üre, Serum Kreatinin, AST, ALT, GGT, Total Kolesterol, LDL, Glukoz, Kan Nötrofil, Kan Platelet, karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, Hb ve WBC karşılaştırmasında ise Student's T test kullanıldı.

Parametrik verilerin birbirleri ile korelasyonuna bakılırken Pearson korelasyon testi kullanıldı. Verilerden herhangi biri normal dağılım göstermiyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Cinsiyet ve HLA B-27 gibi değişkenlerin belirtilen gruplarda dağılımının farklılık gösterip göstermediği Ki-kare testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada %'68,3 si (n=155) kadın, %31,7' i (n=72) erkek toplam 227 birey yer almaktadır. Belirtilen hasta grubunda 147 kontrol grubunda 80 birey bulunmaktadır. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı anlamlı farklılık göstermektedir p=0,273) (Tablo 8). İkili karşılaştırmalar yapıldığında; hasta ve sağlıklı kontrol grup arasında cinsiyet dağılımının anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir. (Tablo 9).

Tablo 8. Cinsiyet ile grupların karşılaştırılması

	Andiferansiye Spondiloartrit n (%)	**Ankilozan Spondilit n (%)**	**Sağlıklı Kontrol n (%)**	**p**
Kadın	80 (82.5)	22 (46.80)	50 (62.5)	<0,001
Erkek	17 (17.5)	25 (53.20)	30 (37.5)	

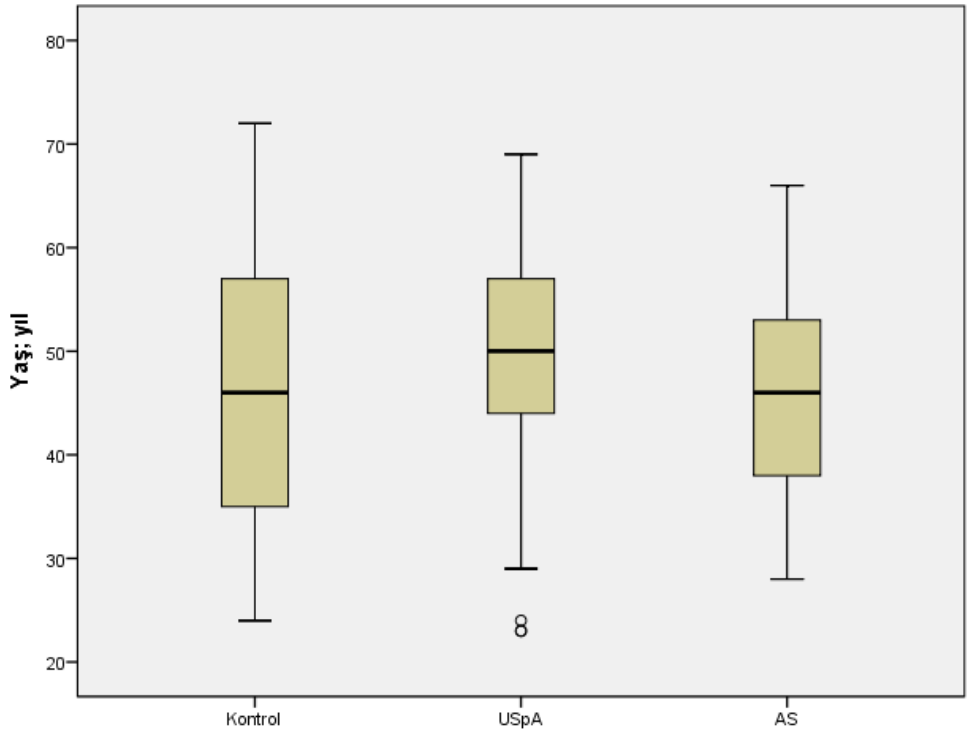
Tablo 9. Cinsiyet ile grupların ikili karşılaştırma sonuçları

	p
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	**<0.001**
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	**0.085**
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	**0.003**
SPA- Sağlıklı Kontrol	0,167

AS grubunda yer alan hastaların yaş ortancası 46,4 (15.0) yıl, USpA grubunda yer alan hastaların yaş ortancası 49 (13.0) yıl' dır (Tablo 16). Bireylerin yaş ortancaları gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktur. (p<0.086) (Şekil 7). AS ve USpA ile sağlıklı kontrol grubunun yaş değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (sırasıyla, p=0,855 ve p=0,159). (Tablo 10).

Tablo 10. Bireylerin yaşlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Grup			p
	Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca (ÇAG)	**Ankilozan Spondilit Ortanca (ÇAG)**	**Sağlıklı Kontrol Ortanca (ÇAG)**	
Yaş	50 (13.0)	46 (15.0)	46 (23.0)	**0,187**



Şekil 7. Bireylerin gruplara göre yaşlarına ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği)

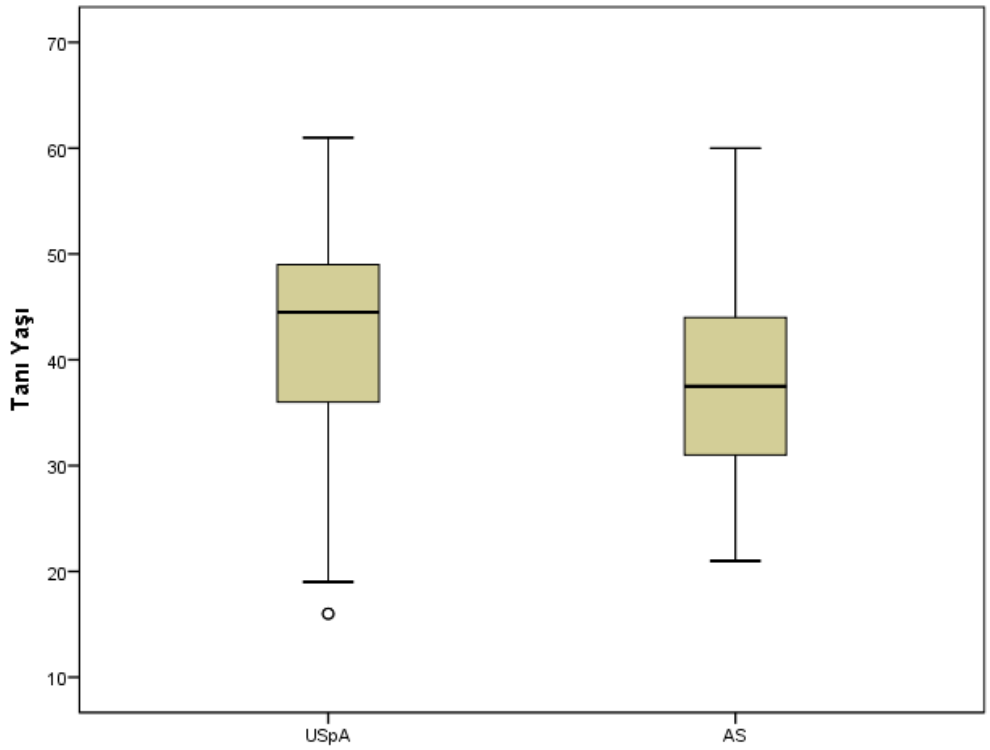
Tablo 11. Gruplarda bireylerin yaşlarına ait ikili karşılaştırma sonuçları

	p
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	**0.086**
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	**0.855**
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	**0.159**
SPA'ler- Sağlıklı Kontrol	**0,273**

Hastaların tanı yaşları belirtilen iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (p=0.01) (Tablo 12). AS hastalarının tanı yaşı ortancası 37,5 (ÇAG=14.0), USpA kontrol grubu hastalarının tanı yaşı ortancası 44,5 (ÇAG=13.0)' tir ve iki gruba ait tanı yaşı ortancaları anlamlı düzeyde farklıdır (p=0.01) (Şekil 8).

Tablo 12. Tanı yaşlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Grup		
	Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca (ÇAG)	**Ankilozan Spondilit Ortanca (ÇAG)**	**p**
Tanı yaşı	44,5 (14.0)	37,5 (13.0)	**0,01**



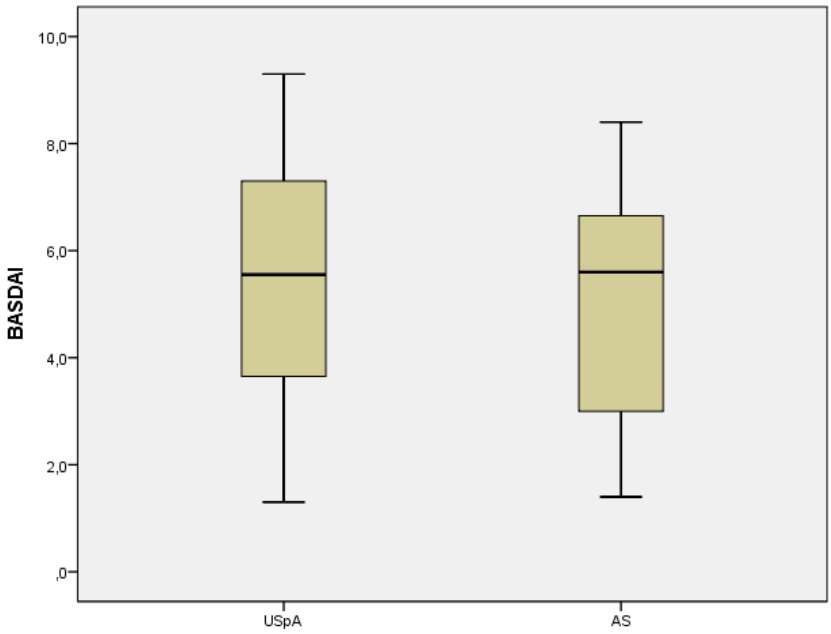
Şekil 8. Bireylerin gruplara göre tanı yaşlarına ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği)

Hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, AS ile USpA grupları arasında hastalık süreleri bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0.315). AS grubunda hastalık süresi 7 (ÇAG=6.0) yıl, USpA grubunda ise 7 (ÇAG=3.0) yıl olarak elde edilmiştir (Tablo 13). Hastalık süresi guruplar arasında farklılık göstermemektedir. (Şekil 9).

Belirtilen iki grupta BASDAI değerleri anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır (p= 0,44)

Tablo 13. BASDAİ Skoru ve Hastalık Süresi Değişkenlerinin Hastalık Gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup		
	Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca (ÇAG)	**Ankilozan Spondilit Ortanca (ÇAG)**	**p**
Hastalık süresi (yıl)	7 (3)	7(6)	**0.315**
BASDAI	5.5 (3.7)	5.6 (3.7)	**0,44**



Şekil 9. Bireylerin AS ve USpA gruplarına göre BASDAI değişkenlerine ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği)

Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı Tablo 14. de gösterilmiştir.

Tablo 14. Kullanılan ilaçların hastalık gruplarında dağılımı

	Grup	
İlaçlar	**Andiferansiye Spondiloartrit n (%)**	**Ankilozan Spondilit N (%)**
NSAİİ	8 (8,3)	9 (20)
Klasik DMARD ve NSAİİ	70 (72,9)	18 (40)
Anti-TNF ve NSAİİ	18 (18,8	18 (40)

AS grubunda HLA-B27%52 (n=9) oranında pozitif saptanırken, USpA grubunda bu oran %30 (n=15) oranında saptanmıştır. HLA-B27' nin negatif ya da pozitif olması belirtilen iki gruba göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.099) (Tablo 15).

Tablo 15 . HLA-B27 varlığı açısından AS ve USpA gruplarının karşılaştırılması

	Grup		
	Andiferansiye Spondiloartrit n (%)	**Ankilozan Spondilit n (%)**	**p**
HLAB27			
Negatif	34 (70.0)	8 (47.0)	0.099
Pozitif	15 (30.0)	9 (53.0)	

Hastalık alt grupları arasında ESR, CRP, Hb, WBC, PLT, Kolesterol, LDL Kolesterol, Serum Kreatinin, AST, ALT, Serum Üre değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. (Her bir parametre için p>0,05) Laboratuar Parametrelerinin hastalık gruplara göre karşılaştırılmasına dair veriler tabloda sunulmuştur. (Tablo 16 ve 17)

Tablo 16. Laboratuar Parametrelerinin hastalık gruplara göre karşılaştırılması

	Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca (ÇAG)	**Ankilozan Spondilit Ortanca (ÇAG)**	**p**
ESR	21.0 (22,5)	13.0 (20,5)	**0,144**
CRP	4,35 (7,34)	1 (6,5)	**0,16**
HGB	13.3 (1,9)	13.8 (2,8)	**0,023**
WBC	7050 (2235)	6970 (2802.0)	**0,446**
PLT	260969.0 (74500.0)	322783.0 (84500.0)	**0,65**
Üre	25 (10)	24,5 (7.8)	**0,892**
Kreatinin	0.7 (0.2)	0.7 (0.3)	**0,101**
AST	19,6 (7.0)	19.3 (5.0)	**0,702**
ALT	17.0(9.0)	16.0 (11.0)	**0,725**

Tablo 17 . Laboratuar Parametrelerinin hastalık gruplara göre karşılaştırılması

	Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca (ÇAG)	**Ankilozan Spondilit Ortanca (ÇAG)**	**p**
Üre	25 (10)	24,5 (7.8)	**0,892**
Kreatinin	0.7 (0.2)	0.7 (0.3)	**0,101**
AST	19,6 (7.0)	19.3 (5.0)	**0,702**
ALT	17.0(9.0)	16.0 (11.0)	**0,725**

Hasta ve kontrol grupları arasında Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol yüzde değeri, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değeri açısından yapılan karşılaştırılma sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Sırasıyla p <0,001, p <0,001, p <0,001, p<0,001, p<0,001) Toplam Tiyol düzeyi kıyasında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. (p=0,074). İlgili değerler tabloda sunulmuştur. (Tablo 18)

Tablo 18. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	SPA Ortalama (SD)	**Kontrol**	**P**
Nativ Tiyol	439,9 (44,8)	468,1(43,1)	<0,001
Toplam Tiyol	480,8(46,0)	492,3(41,1)	0,074
Disülfit	20,4(8,1)	12,0(6,0)	<0,001
Disülfit/Native Tiyol	4,7(1,9)	2,6(1,4)	<0,001
Disülfit/Toplam Tiyol	4,2(1,6)	2,4(1,2)	<0,001
Nativ Tiyol/Toplam Tiyol	91,5(3,2)	95,0(2,5)	<0,001

Kontrol grubu, AS ve USpA alt grupları arasındaki Nativ Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol, Disülfit/Toplam Tiyol yüzde değeri, Nativ Tiyol/Toplam Tiyol yüzde değeri açısından yapılan karşılaştırılma sonucunda yapılan karşılaştırma sonucunda ilgili bütün değerlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı değerler bulunmuştur. (Her bir karşılaştırma için p<0,05) Toplam Tiyol değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,068) Elde edilen değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 19)

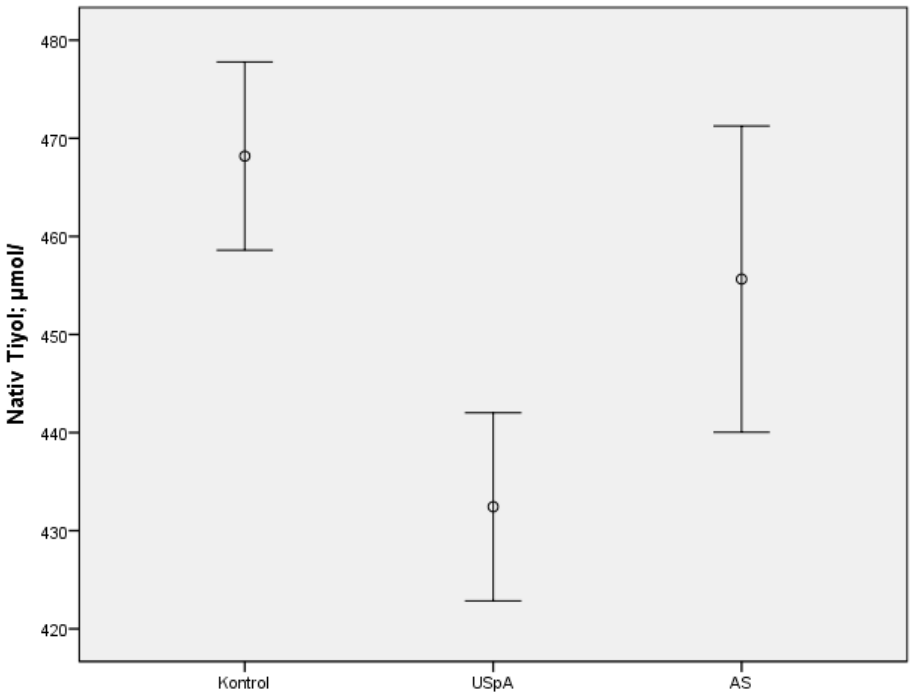
Tablo 19. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması

	Andiferansiye Spondiloartrit Ortalama (SD)	**Ankilozan Spondilit Ortalama (SD)**	**Kontrol Ortalama (SD)**	**p Değeri**
Nativ Tiyol	432,4 (41,0)	455,6 (48,1)	468,1 (43,1)	<0,001
Toplam Tiyol	476,6 (41,1)	490,6 (52,8)	492,3(41,1)	0,068
Disülfit	22,1 (7,0)	17,5 (9,2)	12,0 (6,0)	<0,001
Disülfit/Native Tiyol	5,1 (1,8)	3,8 (2,0)	2,6(1,4)	<0,001
Disülfit/Toplam Tiyol	4,6 (1,4)	3,5 (1,7)	2,4(1,2)	<0,001
Nativ Tiyol/Toplam Tiyol	90,6 (2,9)	92,9 (3,4)	95,0 (2,5)	<0,001

Tablo 20. Nativ Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	0,021
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	0,304
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	<0,001

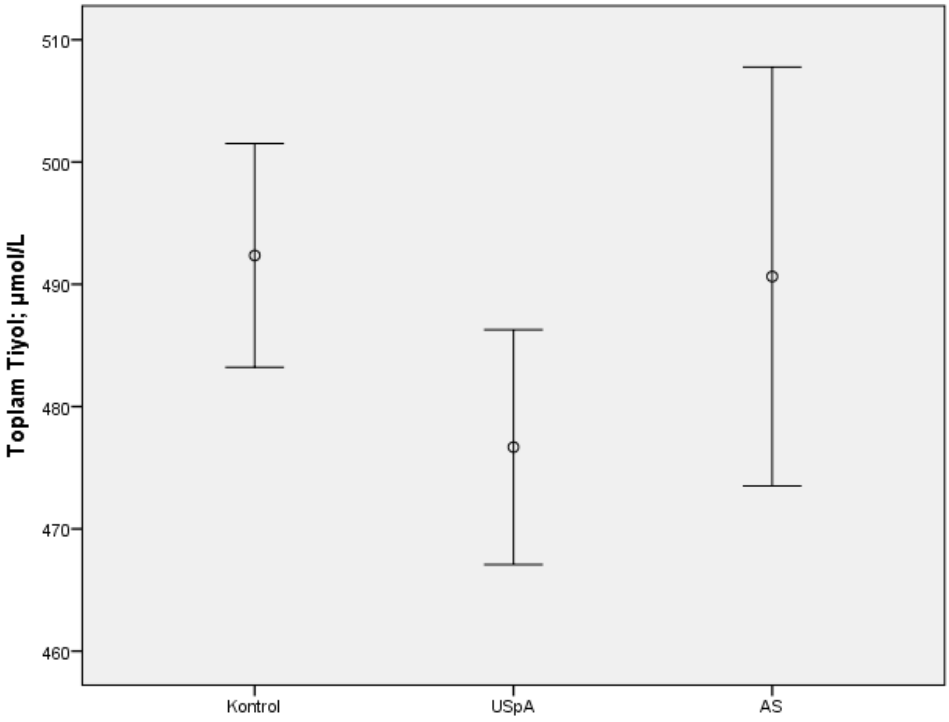
AS ile USpA ve USpA ile sağlıklı kontrol grubu Nativ Tiyol değişkeni açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değeler bulunmuştur. (Sırasıyla p=0,021, p<0,001) AS ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir p değeri elde edilmemiştir. (p=0,304) (Şekil 10) Nativ Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması ile ilgili istatistiksel değerler tabloda verilmiştir. (Tablo 20)



Şekil 10. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

Tablo 21. Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	0,244
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	0,978
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	0,071



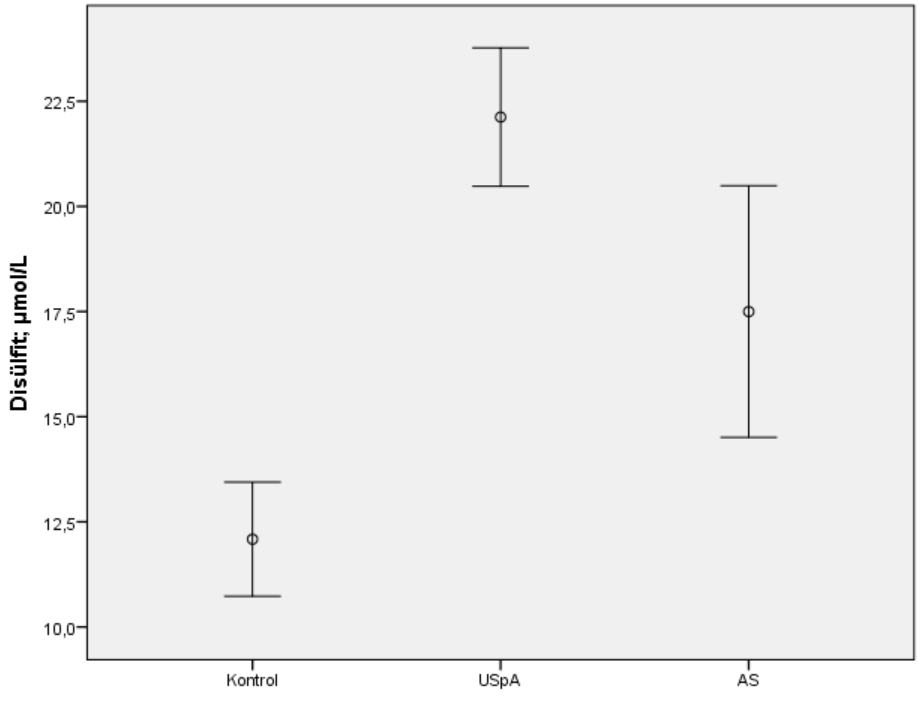
Şekil 11. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

AS ile USpA, USpA ile sağlıklı kontrol grubu ve AS ve sağlıklı kontrol grupları Toplam Tiyol değişkeni açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler bulunmamıştır. (Sırasıyla p=0,244, p=0,978, p=0,071) (Şekil 11) Nativ Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması ile ilgili istatistiksel değerler tabloda verilmiştir. (Tablo 21)

Tablo 22. Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	0,004
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	<0,001
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	<0,001

AS ile USpA, USpA ile sağlıklı kontrol grubu ve AS ve sağlıklı kontrol grupları Disülfit değişkeni açısından kıyaslandığında elde edilen değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. (Sırasıyla p=0,004, p<0,001, p<0,001). (Şekil 12) İlgili değerler tablo olarak da sunulmuştur. (Tablo 22)

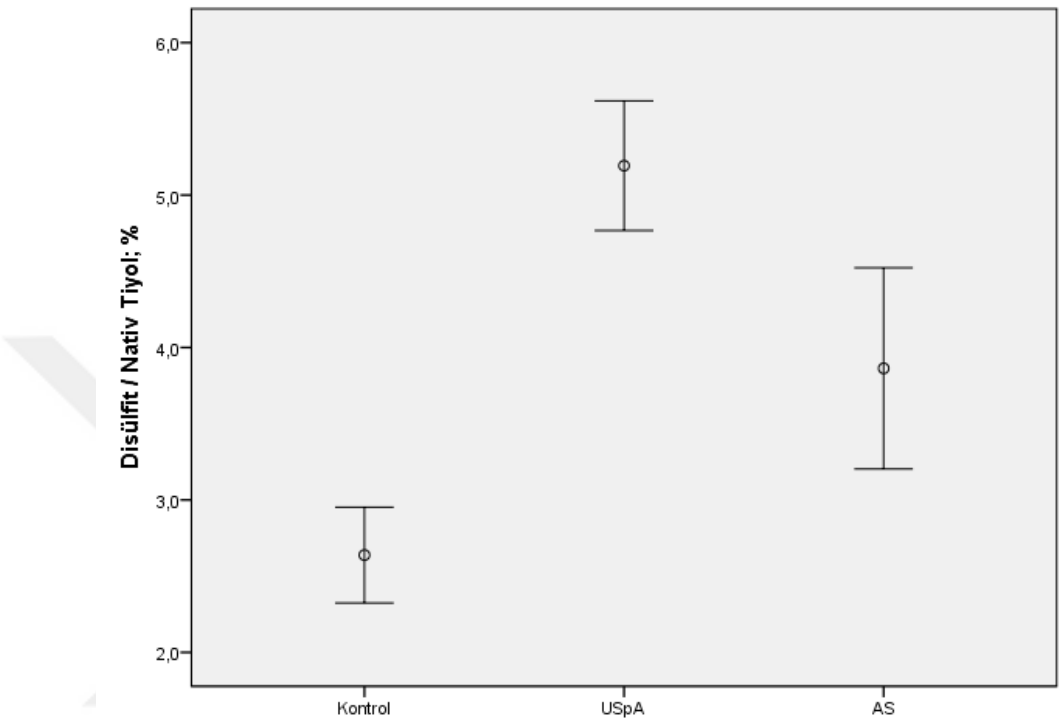


Şekil 12. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

Tablo 23. Disülfit/ Nativ Tiyol Yüzde Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	<0,001
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	0,001
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	<0,001

AS ile USpA, USpA ile sağlıklı kontrol grubu ve AS ve sağlıklı kontrol grupları Disülfit/ Nativ Tiyol değişkeni açısından kıyaslandığında elde edilen değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. (Sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001). (Şekil 13) İlgili değerler tablo olarak sunulmuştur. (Tablo 23)



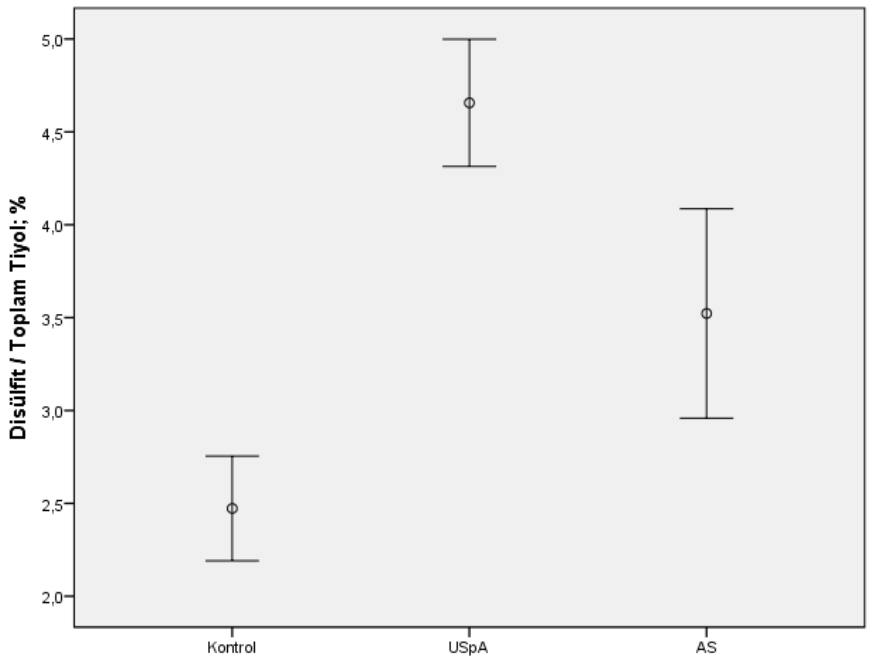
Şekil 13. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit/ Nativ Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

Tablo 24. Disülfit/ Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	<0,001
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	0,001
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	<0,001

AS ile USpA, USpA ile sağlıklı kontrol grubu ve AS ve sağlıklı kontrol grupları Disülfit/ Nativ Tiyol değişkeni açısından kıyaslandığında elde edilen

değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. (Sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001). (Şekil 14) İlgili değerler tablo olarak sunulmuştur. (Tablo 24)



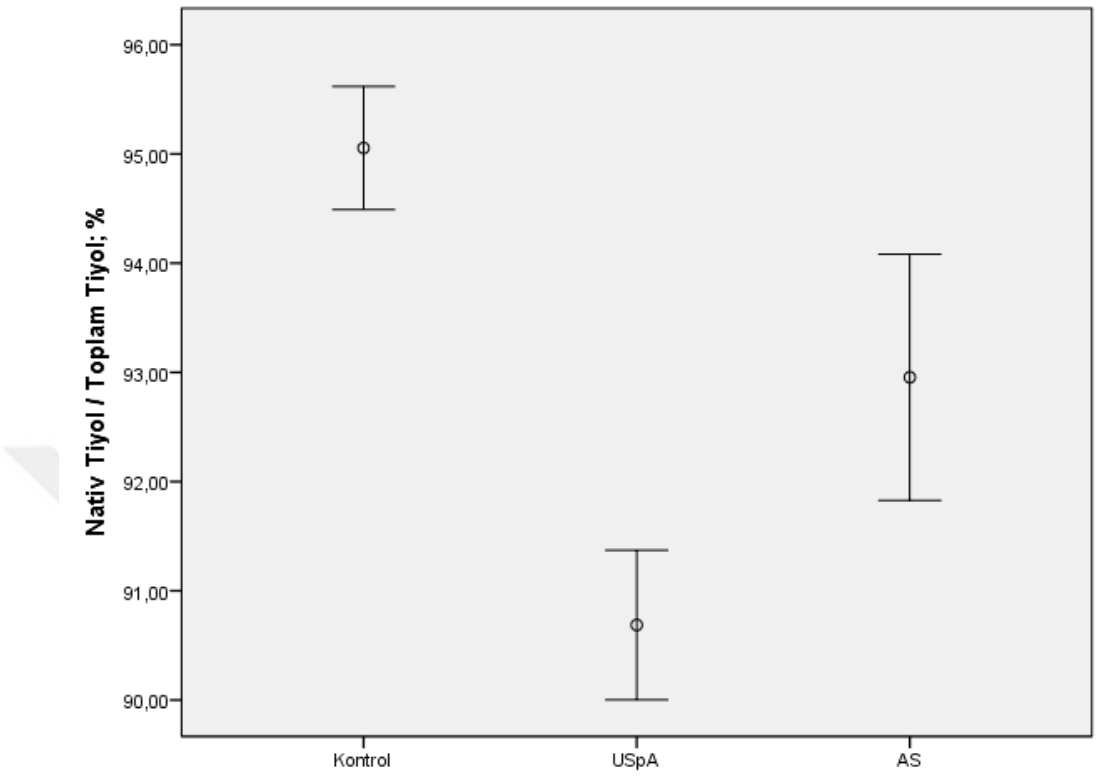
Şekil 14. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Disülfit/ Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

Tablo 25. Nativ Tiyol / Toplam Tiyol Değişkenlerinin alt gruplara ait ikili karşılaştırılması

	p değeri
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	<0,001
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	0,001
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	<0,001

AS ile USpA, USpA ile sağlıklı kontrol grubu ve AS ve sağlıklı kontrol grupları Nativ Tiyol / Toplam Tiyol değişkeni açısından kıyaslandığında elde edilen değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. (Sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001).İlgili veriler tablo da sunulmuştur (Tablo 25) Bireylerin Alt Gruplarına

Göre Nativ Tiyol / Toplam Tiyol değişkenlerine ait kutu-çizgi grafiği Şekil 15'de verilmiştir.



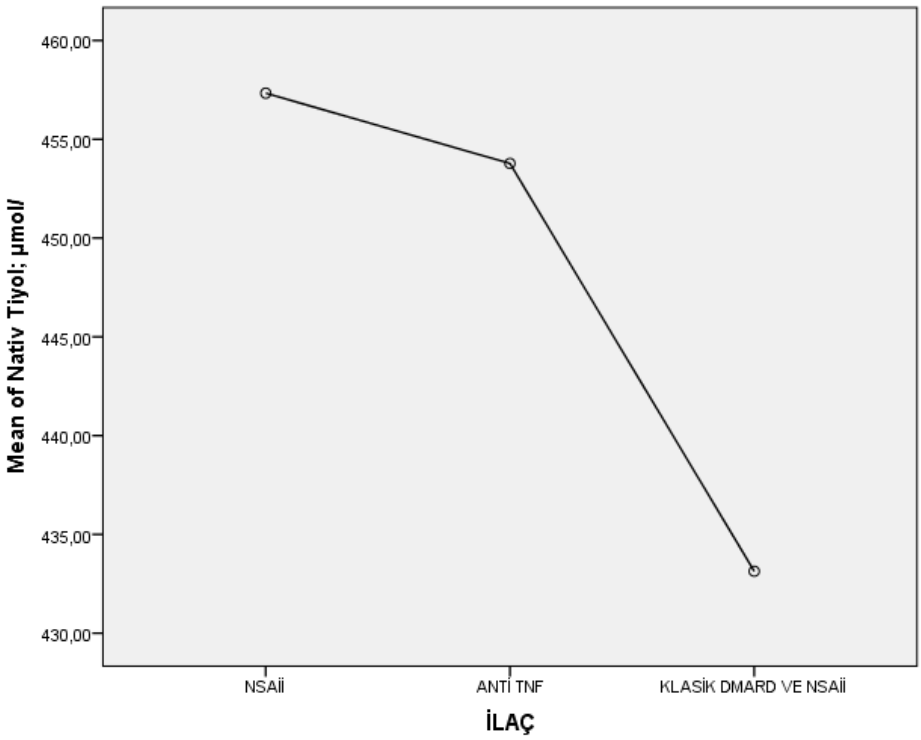
Şekil 15. Bireylerin Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol / Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

BASDAİ skoru, hastalık süresi, CRP ve sedimentasyon gibi değişkenleriyle Dinamik Tiyol-Disülfit Parametreleri arasında yapılan korealsyon analizi sonuçları Tablo 26'da verilmiştir. Bu sonuçlara göre Sedimentasyon hızı ve CRP düzeyileri ile nativ tiyol ve toplam tiyol düzeyleri arasında anlamlı yüksek negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak BASDAİ skoru ile dinamik tiyol-disülfit paramatreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastalık süresi ile disülfit düzeyi, disülfit/nativ tiyol ve disülfit/nativ tiyol düzeyleri arasında da anlamlı negatif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

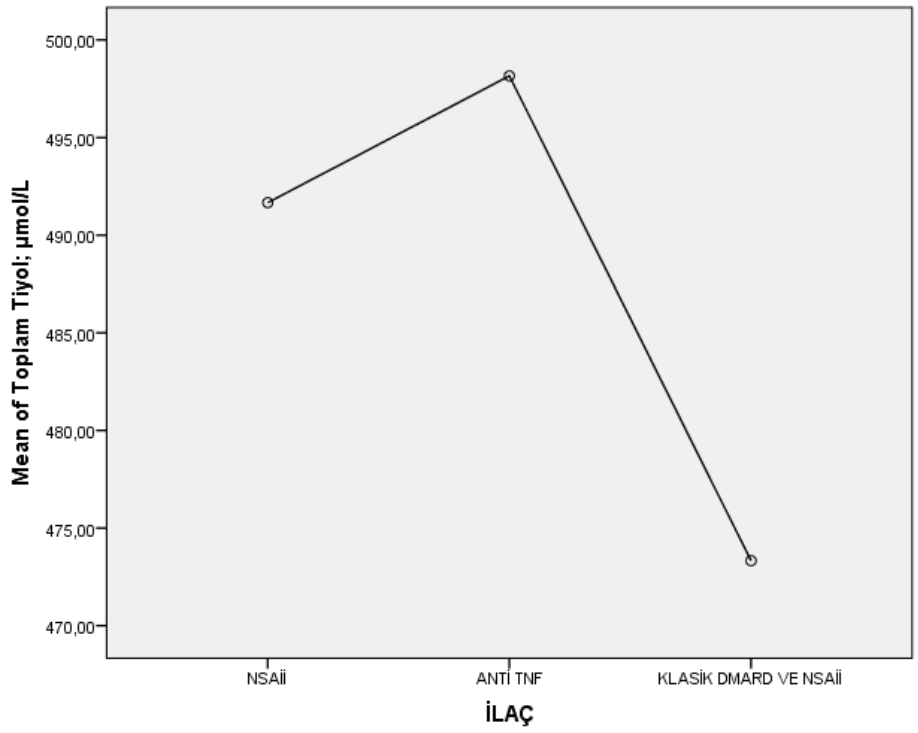
Tablo 26. BASDAİ, Hastalık Süresi, CRP ve Sedimentasyon gibi değişkenlerin Dinamik Tiyol-Disülfit Parametreleri ile korelasyon analiz bilgileri

		Nativ Tiyol; µmol/	Toplam Tiyol; µmol/L	Disülfit; µmol/L	Disülfit / Nativ Tiyol; %	Disülfit / Toplam Tiyol; %	Nativ Tiyol / Toplam Tiyol; %
BASDAI	Korelasyon Katsayısı	-,092	-,077	,113	,142	,142	-,142
	P Değeri	,374	,458	,274	,166	,166	,166
	N	96	96	96	96	96	96
Hastalık süresi; yıl	Korelasyon Katsayısı	,113	,025	***-,196****	***-,192****	***-,192****	,192*
	P Değeri	,236	,792	***,039***	***,043***	***,043***	***,043***
	N	111	111	111	111	111	111
CRP; mg/L	Korelasyon Katsayısı	***-,345****	***-,308****	,083	,137	,137	-,137
	P Değeri	***,000***	***,001***	,381	,151	,151	,151
	N	112	112	112	112	112	112
ESR; mm/saat	Korelasyon Katsayısı	***-,396****	***-,351****	,086	,164	,164	-,164
	P Değeri	***,000***	***,000***	,371	,085	,085	,085
	N	111	111	111	111	111	111

Hasta grubu kullanılan ilaçlara göre sınıflandırılıp nativ Tiyol ve Toplam TİyoI düzeyleri açısından sınıflandırıldığında NSAİİ kullanan grupta NAtiv Tiyol ve Toplam Tiyol düzeylerinin en yüksek olduğu Klasik DMARD kullanan grupta ise en düşük düzeyin elde olunduğu görüldü. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Sırasıyla (p=0,46 ve p=0,30) Hasta Bireylerin Kullandıkları İlaç Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol ve Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği Şekil 16 ve 17 de sunulmuştur.



Şekil 16. Hasta Bireylerin Kullandıkları İlaç Alt Gruplarına Göre Nativ Tiyol ve Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)



Şekil 17 . Hasta Bireylerin Kullandıkları İlaç Alt Gruplarına Göre Toplam Tiyol Değişkenlerine Ait Kutu-Çizgi Grafiği (box-plot grafiği)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Antioksidan sistemin önemlin bir komponenti olan Tiyol'ün SPA grubbu hastalarda anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. nativ tiyol düzeyleri SPA'lı hasta grubunda hastalık aktivitesi ile ilişkili iki önemli parametre olan sedimentasyon hızı ve CRP ile yüksek korelasyon göstermekte idi. Bu sonuçlar serum tiyol düzeyinin hastalık aktivitesinde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini göstermektedir.

SpA terimi birbirleriyle klinik özellikler ve genetik açıdan ilişkili hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. En ayırt edici ve ortak özellikleri arasında aksiyel eklem iltihabı, asimetrik oligoartrit, daktilit ve entezit bulunur. Bu hastalık grubunda AS ve USpA en sık görülen SpA alt tipleridir[121, 122].

AS genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekatında ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup; Birçok çalışma erkek cinsiyet baskınlığını 2-3:1 olarak göstermiştir. Bu rakamlar araştırmaların yapıldığı bölgeye göre değişebilmektedir Ülkemizden yapılan TRASD-IP çalışmasında AS hastalarında erkek kadın oranı 3:1 olarak bildirilmiştir [123]. Çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde erkek dominansisi saptanmış, AS hastalarının %53,2' si erkek, %46,8' i kadın olarak bulunmuştur. USpA hasta grubunda ise ilginç olarak hastaların %17,5' sı erkek, %82,5' ü kadın olarak saptanmıştır. USpA hastalarında kadın erkek farklılığı ile ilgili yapılan çalışmalar birbirine zıt bilgiler vermektedir. Örneğin Sampaio Barros ve ark. yaptığı bir çalışmada USpA hastaların %81'inin erkek olduğu saptanmıştır [124]. Paramarta ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada USpA'nin kadınlarda daha sık görüldüğü ifade edilmiştir [125]. Çalışmamızda USpA grubunda kadın hasta sayısı AS grubunda saptanan hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine Roussou ve ark. 2008 adet USpA hastası üzerinde yaptığı cohort çalışmasında USpA hastalarında kadın oranı 65.6% olarak verilmiştir [126].

Çalışmamızda AS grubunun yaş ortancası 46 (ÇAG=15) yıl, USpA grubunun yaş ortancası 50 (ÇAG=13) yıl olarak saptanmıştır (p=0.187). Ülkemizde yapılan çok merkezli TRASD -IP çalışmasında AS hastalarının yaş ortalaması 39 ± 10.7 yıl olarak tespit edilmiştir[123]. Çalışmamızda AS ve USpA gruplarında yaş ortancalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin

USpA hastalarındaki semptomların daha silik seyredebilmesi ve bu hasta grubunun kolayca erişebileceği NSAİİ ilaçlara yanıtının daha belirgin olması nedeniyle tıbbi yardıma ihtiyacının geciktirilmesi olabilir.

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre SPA'li hastalarda radyografik sakroiliitin başlangıcıyla tanı arasında 10 yılın üzerinde bir süre olabilmektedir [122]. Bu süre gelişmekte olan ülkelerde, hastaneye erişim zorluğu ve hekimlerin bu konudaki duyarlılığı ile ilişkili olarak daha da uzun olabilir.

SpA hastalığının, hastalığın belirgin özelliği özelliklerinden birisi sakroiliak eklem tutulumudur. Bu hastalarda sakroiliak eklemin ön arka pozisyonda görüntülenmesi faydalıdır. Radyografik tanı klinikten yaklaşık on yıl kadar sonra belirginleştiğinden teşhiste gecikme kaçınılmaz olmaktadır. Çalışmamızda AS grubunda tanı gecikmesi 4,1 yıl USpA grubunda 4,6 yıl olarak saptanmıştır.

Tanı gecikmesi açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak tanı gecikmesi süresinin bu kadar uzun olması, bel ve eklem ağrısı ile başvuran hastalarda alternatif tanıların sayıca çok olması ve hastaların romatoloji uzmanına erişmesindeki gecikmeyle izah edilebilir. Ülkemizdeki TRASD-IP çalışmasında bu süre 5 yıl olarak tespit edilmiştir [123]

SpA' ların HLA-B27 geni ile güçlü ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir [127]. Çalışmamızda AS grubunda HLA-B27 %53 (n=9) oranında pozitif saptanmış, bu oran USpA' da %30 (n=15) olarak bulunmuştur. HLA-B27 pozitifliği AS grubunda belirgin yüksek bulunmuşken bu rakam örneklem kümesinin sayıca azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ülkemizde yaklaşık 2100 hastanın dahil edildiği bir prevalans çalışmasında HLA-B27 sıklığı %2,6 olarak saptanmıştır. Bu oran AS hastaları arasında %90-95; SpA grubuna ait diğer hastalıklar arasında ise %50-75 arasında değişmekle birlikte bu oranlar tüm dünyada birbirinden farklılık arz etmektedir, örneğin Batı Afrika ve Lübnan toplumlarında daha düşük rakamlar gösterilmiştir [128] . Çalışmamızdaki HLA-B27 pozitiflik oranları Batı toplumuna kıyasla düşük bulunmuş olması ülkemizde SPA'ların Non-HLA genlerle daha yakın bir ilişki içinde olabileceği tezine yakın durmaktadır. Ülkemizde yapılan bir AS hasta grubunda HLA-B27 sıklığı AS hastalarında %70 oranında saptanmıştır [129]. Bodur ve ark. yaptığı bir çalışmada ülkemizde AS hastalarında HLA-B27 sıklığı %73.7 olarak bulunmuştur.[123]. Güney Çin'deki bir çalışmanın verilerine göre bu rakam %79 olarak saptanmıştır [130]. Fransa'da yapılan bir başka çalışmada AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %75 düzeyinde

bildirilmiştir [131]. Ülkemize ait bir başka çalışmada USpA hastalarında HLA-B27 pozitifliği oranı %14,9 olarak tespit edilmiştir.[132]. Tüm bu çalışmalar ışığında HLA-B27 ile SPA'lar arasında güçlü bir ilişki olsa da bu ilişkinin toplumlar arasında belirgin farklılık gösterebileceği ve bizim toplumumuzda Non HLA genlerinin SPA'ların etyopatogenezinde daha etkili olabileceği söylenebilir.

İngilterede yapılan bir ikiz genetik çalışmasında AS gelişimini için monozigot ikizlerde konkordans %75, dizigot ikizlerde %12.5 olarak tespit edilmiştir [133]. Bu bilgiler çevresel faktörlerin de SPA gelişiminde yer aldığını ifade etmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların (AS ve SPA grubu dahil) aile öyküsü olan hastaların oranı %18 (n=27) olarak saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizdeki bir çalışmada (TRASD-IP) AS hastalarında SPA aile öyküsü %17.6 olarak belirtilmiştir [123]. Günal ve ark. yaptığı çalışmada ise oran %12.5 olarak tespit edilmiştir [129]. Çalışmamızda elde ettiğimiz rakamlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

SpA'ler için birbirinden farklı tanı ve klasifikasyon kriterleri oluşturulmuş olsa da iltihabi bel ağrısı, sakroiliit mevcudiyeti ve artrit bulguları tanı açısından asıl belirleyiciler arasındadır. Çalışmamızda eklem tutulumları açısından gruplar incelendiğinde, AS grubunda aksiyel tutulumu %100 (n=47) görülürken, USpA grubunda eklem tutulumu %56 (n=55) oranında görülmüştür. AS grubunda periferik eklem tutulumu %67 (n=31) oranında saptanırken, USpA grubunda bu oran %90 (n=89) olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki verileri periferik artritin AS hastalarına göre daha yüksek düzeyde olması bakımından literatürle uyumlu bulunmuştur. [125].

Son zamanlardaki çalışmalar, oksidatif stresin birçok kronik hastalıkla ilişkisini ortaya koymuştur, bu hastalıklar arasında romatizmal hastalıkların yanı sıra, hipertansiyon, astım nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıkları gibi geniş bir spektrumdaki hastalık grupları vardır. [134-145]. Tiyol vücudumuzdaki önemli bir antioksidan olarak enzimatik ve nonenzimatik işlevlerde rol almaktadır [136]. Tiyoller kovalan bağlarla disülfit köprüleri oluşturarak oksidan maddelerle reaksiyona girmektedirler [137]. Bu açıdan vücuttaki tiyol düzeyi metabolizmanın antioksidan kapasitesinin göstergesi olarak önemli olabilir. Nitekim çalışmamızda SPA hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum tiyol (nativ ve toplam) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ülkemizde AS'li hastalardaki dinamik tiyol-disülfit dengesini konu edinen bir çalışmada çalışmamıza paralel olarak AS hasta grubunda toplam tiyol düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur [140, 148].

Çalışmamızda USpA ve AS hasta grubu tiyol düzeyleri açısından kıyaslandığında tiyol düzeyleri USpA hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu durum AS tedavisine son yıllarda eklenen Anti TNF gibi potent ilaçların eklenmesiyle birlikte AS'li hastaların daha etkin tedavi edilmeleriyle ilgili olabilir. Yine alt grup analizlerinde AS'li hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında nativ tiyol ve toplam tiyol düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durum ülkemizde yapılan bahsi geçen çalışma sonuçlarıyla nativ tiyol düzeyleri açısından paralellik arz etmektedir.[140]

Disülfit köprüleri oksidatif stres durumunda oluşmaktadır. Bu stres durumu ortadan kalktığında yeniden tiyol gruplarına indirgenmekte ve böylece dinamik tiyol-disülfit dengesi temin edilmiş olmaktadır. [149]. Serum disülfit düzeyinin karşılaşılmış oksidatif stresin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda SPA gurubunda kontrol grubuna kıyasla disülfit düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Alt grup analizlerinde ise AS ve USpA karşılaştırmasında disülfit düzeyi USpA' da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu iki hasta grubunun birbiriyle kıyasında tiyol düzeleri USpA grubunda düşük çıkarken disülfit düzeyi aynı grupta yüksek çıkmaktadır. Tiyol ve disülfit dengesi metabolizmada kantarın iki topuzu gibi davranmakta bir düzey yükselirken diğer düzey düşüş göstermektedir. Bu iki veri birbiriyle tutarlılık göstermekle beraber USpA li hastalardaki tedavilerin AS de olduğu gibi biyolojik ajanlarla yoğunlaştırılmaları gerektiği görüşünü destekler niteliktedir. USpA'larda biyolojik DMARD'ların yeri tartışmalı konumunu korumaktadır.

Çalışmamızda tiyol/disülfit oranları elde edilmiştir. Bu oranların birbirine karşıt çalışan ve aralarında bir nedensellik ilişkisi olan iki madde için anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim elde ettiğimiz veriler bu düşünceyi desteklemektedir. Disülfit/Nativ Tiyol ve Disülfit/ Toplam Tiyol oranları SPA gurubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Alt gurup analizlerinde ise USpA grubunda AS grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Bu rakamlar benzeri bir oran kullanan literatürdeki tek çalışma ile benzer bulunmuştur [140].

SPA'lerin takibinde, BASDAİ skoru, sedimentasyon hızı ve CRP gibi ölçümler kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesinin oksidatif stres ile yakın ilişkide olduğu tezinden hareketle, tiyol disülfit parametreleri ile hastalık aktiviteleri skorları karşılaştırılmıştır. CRP ve sedimentasyon düzeyi ile Nativ Tiyol ve Toplam Tiyol

düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon bulunmuştur. Elde edilen bu sonuca göre Tiyol düzeyleri tıpkı CRP ve Sedimantasyon hızı gibi hastalık aktivitesi takibinde kullanılabilir. Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada çalışmamızdaki verilerle uyumlu olarak Tiyol düzeyleri ile hastalık aktivitesi parametreleri olan Sedimantasyon hızı ve CRP düzeyi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir [140, 148].

Çalışmamızdaki ilginç olarak hastalık süresi ile disülfit düzey arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum, her ne kadar dinamik bir sistem olduğu bilinse de tiyol-disülfit dengesinin, kronik hastalıklar tarafından daha kalıcı değişikliklerle bozulabildiğini düşündürmüştür.

Hasta grubunun kullandıkları ilaçlara göre sınıflandıkları kıyaslamalarda, Toplam Tiyol düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. Buna göre Klasik DMARD kullanan hastalarda Biyolojik DMARD kullanan hastalara kıyasla Toplam Tiyol düzeyi daha düşükken, NSAİİ kullanan grupla Biyolojik DMARD kullanan grup arasında fark bulunmamıştır. Sadece NSAİİ kullanan hasta gurubu aynı zamanda kolay kontrol edilebilir hastalık grubunu teşkil etmektedir. Biyolojik ve Klasik DMARD'ların kullanıldığı hasta grubu ise kıyasla hastalık kontrolünün güç olduğu hastalık grubunu teşkil eder. Bu veriler bizi Biyolojik DMARD'ların SPA'lardaki yerinin Klasik DMARD'lar alehine genişletilmesi gerektiği sonucuna götürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif, hasta ifadesine dayanan, bunun sonucunda yanlış ve eksik bilgi ihtimalinin olması yer almaktadır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise vaka kontrol çalışması olması, daha önce yapılan benzer çalışma sayısının oldukça kısıtlı olması ve vaka sayısının yeterli olmasıdır.

6. KAYNAKLAR

1) Brewerton, D.A., Joseph J. Bunim Memorial Lecture. HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease. Arthritis Rheum, 1976. 19(4): p. 656-68.

2) V., W., Seronegative poliarthritis. North Holland Publishing Company, 1976.

3) Onen, F., et al., Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. J Rheumatol, 2008. 35(2): p. 305-9.

4) Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis Rheum, 2005. 52(4): p. 1000-8.

5) Sieper, J., et al., Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis, 2002. 61 Suppl 3: p. iii8-18.

6) Rudwaleit, M., et al., How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis, 2004. 63(5): p. 535-43.

7) Gladman, D.D., Clinical aspects of the spondyloarthropathies. Am J Med Sci, 1998. 16(4): p. 234-8.

8) Deyo, R.A. and Y.J. Tsui-Wu, Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. Spine (Phila Pa 1976), 1987. 12(3): p. 264-8.

9) Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. 57(2): p. 85-9.

10) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011; 70: 25.

11) D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 473.

12) Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 127.

13) Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 338

14) Al-Amayreh IA, Zaidat BO. Ankylosing spondylitis in Northern Jordan. Saudi Med J 2000; 21: 950.

15) Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J Rheumatol 1989; 16: 792.

16) Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology 2004; 111: 802.

17) De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 525.

18) Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 288.

19) Lai KN, Li PKT, Hawkins B, et al. Ig A nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurence in women as well as in men. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 435.

20) Lipsky PE. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Second edition, Ipswich; UK, Harcourt PublisherLimited, 2000: 6.12.1-6.12.8.

21) Breathnach SM. Psoriatic arthritis: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Secondedition, Ipswich; UK, Harcourt Publisher Limited, 2000; 6.22.1-6.22.4.

22) Kabasakal Y. Spondiloartritler. In: Gümüsdis G,Doğanavsargil E.(eds) Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası,istanbul1999: 441-65.

23) Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003: 1161-81

24) Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91

25) Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosingspondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(3): 507-19.

26) Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. Ann Rheum Dis 1972; 31:1-8.

27) Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol 2004 ;4(1): 13-17

28) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (partII): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777.

29) Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clin Exp Rheumatol 2002, 20 (Suppl. 28): S6-S10.

30) Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002, 136: 896-907.

31) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68 Suppl 2:ii1.

32) Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004; 63: 535.

33) Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8

34) Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 404.

35) Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1520

36) Weber U, Lambert RG, Østergaard M, et al. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. Arthritis Rheum 2010; 62: 3048.

37) http://www.arthritisdoctor.ca/mri.php (Accessed on July 26, 2012).

38) Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, et al. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. Ann Rheum Dis 2012; 71: 56.

39) Remedios D, Natali C, Saifuddin A. MRI ofvertebral osteitis in early ankylosing spondylitis. Clin Radiol 1998; 53(7): 534-6.

40) Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1412.

41) Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. Acta Radiol 2003; 44: 218.

42) Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1535.

43) Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas JC. From retrospective analysis of patients with undifferentiated spondyloarthritis (SpA) to analysis of prospective cohorts and detection of axial and peripheral SpA. J Rheumatol 2010; 37: 1091.

44) Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine 2000; 67: 516.

45) Rudwaleit M, van der Heijde D., Landewé R.,Akkoc N., Brandt J, Braun J. et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl.3): 127.

46) Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009; 68: 784.

47) Zeidler H, Calin A, Amor B. A historical perspective of the spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 327.

48) Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57: 85.

49) Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis Rheum 2009; 60: 946.

50) Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1147.

51) ASAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score http://www.asasgroup.org/research.php?id=01 (Accessed on May 11, 2013).

52 Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. Patient Education Counseling. 1996;27(3):257–267.

53 Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2002;29(4):763–766.

54 Santos H, Brophy S, Calin A. Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? J Rheumatol. 1998;25(11):2156–2160.

55 Calin A , Elswood J . A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis . J. Rheumatol. 17 (6) , 801 – 803(1990) .

56 Dougados M , Gueguen A , Nakache JP et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial . Rheumatology (Oxf.) 38 (3) , 235 – 244 (1999)

57 Dougados M, Caporal R, Doury P, et al. A double blind crossover placebo controlled trial of ximoprofen in AS. J Rheumatol. 1989;16(8):1167–1169.

58) Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 205-12.

59) Toussirot E, Wending D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. Drugs 1998;56(2):225-40.

60) Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum 2008; 58: 929.

61) Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. Scand J Rheumatol. 1976;5(1):60–64.

62) Koh WH, Pande I, Samuels A, et al. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 1997;24(11):2158–2161.

63) Chen, J., et al. (2014). "Sulfasalazine for ankylosing spondylitis." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd004800.

64) Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open label trial. Ann Rheum Dis 2007;66:419–21.

65) Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:124–6.

65 Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. a radiological, clinical and laboratory assessment. Clin Rheumatol. 1991;10:43–48.

66) . Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, et al. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. Brit J Rheumatol. 1993;32:729–733.

67) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum. 1995;38:618–627.

68) Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylsoing spondylitis. Arthritis Rheum. 1996;39:2004–2012.

69) Altan L, Bingol U, Karakoc Y, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. ScandJ Rheum. 2001;30:255–259.

70) Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Hunt J, Tunn EJ. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: a randomised placebo controlled, double-blind observer study. Rheumatology. 2001;40[suppl 1]:43.

71) Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2004;31:1568–1574.

72) Brandt J, Haebel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor □monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum. 2000; 43:1346–1352.

73) Stone M, Salonen D, Lax M, et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2001;28:1605–1614.

74) Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2003;48:1667–1675.

75) Haibel, H., et al. (2014). "Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial." Ann Rheum Dis 73(1): 243-246.

76) Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1–40.

77) Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

78) Marnett LJ. Lipid peroxidationdDNA damage by malondialdehyde. Mutat Res. 1999;424:83–95. Siems WG, Grune T, Esterbauer H.

79) Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. Life Sci. 1995;57:785– 89.

80) Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. Curr Med Chem. 2004;11:1105–1112.

81) Wang MY, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, deAndrade M, Li DH. Lipid peroxidation-induced putative alondialdehyde–DNA adducts in human breast tissues. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5:705–710

82) Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003;53: S26–S36.

83) Lyras L, Cairns NJ, Jenner A, Jenner P, Halliwell B. An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. J Neurochem. 1997;68:2061–2069.

84) Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. Curr Med Chem. 2001;8:721–738.

85) Toshniwal PK, Zarling EJ. Evidence for increased lipid peroxidation in multiple sclerosis. Neurochem Res. 1992;17:205–207.

86) Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens. 2000;18:655–673.

87) Kasparova S, Brezova V, Valko M, Horecky J, Mlynarik V, et al. Study of the oxidative stress in a rat model of chronic brain hypoperfusion. Neurochem Int. 2005;46:601–611.

88) Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. Hypertension. 1999;33:1353–1358.

89) Kukreja RC, Hess ML. The oxygen free-radical system: from equations through membrane–protein interactions to cardiovascular injury and protection. Cardiovasc Res. 1992;26:641–655.

90) Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, et al. Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. Carcinogenesis. 1997;18:1763–1766.

91) Andreadis AA, Hazen SL, Comhair SA, Erzurum SC. Oxidative and nitrosative events in asthma. Free Radic Biol Med. 2003;35:213–225.

92) Comhair SA, Ricci KS, Arroliga M, Lara AR, Dweik RA, et al. Correlation of systemic superoxide dismutase deficiency to airflow obstruction in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:306–313.

93) Comhair SA, Xu W, Ghosh S, Thunnissen FB, Almasan A, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. Am J Pathol. 2005;166:663–674.

94) Dut R, Dizdar EA, Birben E, Sackesen C, Soyer OU, Besler T, Kalayci O. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. Allergy. 2008;63:1605–1609.

95) Ercan H, Birben E, Dizdar EA, Keskin O, Karaaslan C, et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1097–1104.

96) Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, Yeh M, Brown LA. Severe Asthma Research Program. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:146–152.

97) Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environ Health Perspect. 1985;64:111–126.

98) Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:67–101.

99) Scandalios JG. Genomic responses to oxidative stress. In: Meyers RA, ed. Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine. Vol 5. 2nd ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2004:489–512.

100) Jackson AL, Chen R, Loeb LA. Induction of microsatellite instability by oxidative DNA damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:12468–12473.

101) Caldecott KW. Protein-protein interactions during mammalian DNA single-strand break repair. Biochem Soc Trans. 2003;31:247–251.

102) Siu GM, Draper HH. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. Lipids. 1982;17:349–355.

103) Esterbauer H, Koller E, Slee RG, Koster JF. Possible involvement of the lipid-peroxidation product 4-hydroxynonenal in the formation of fluorescent chromolipids. Biochem J. 1986;239:405–409.

104) Hagihara M, Nishigaki I, Maseki M, Yagi K. Age-dependent changes in lipid peroxide levels in the lipoprotein fractions of human serum. J Gerontol. 1984;39:269–272

105). Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J. 1999;13:9–22.

106) Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Sulciner DJ, Gutkind JS, et al. Regulation of reactive-oxygen species generation in fibroblasts by Rac1. Biochem J. 1996;318:379–382.

107) Sun T, Oberley LW. Redox regulation of transcriptional activators. Free Radic Biol Med. 1996;21:335–348.

108) Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radic Biol Med 2013;65:244–53.

109) Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. J Biol Chem 13 2013;288(37):26489–96.

110) Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med 15 2009;47(10):1329–38.

111) Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging rolesin cell signaling. Biochem Pharmacol 28 2006;71(5):551–64.

112) Circu ML, AwTY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. Free Radic Biol Med 2010;48(6):749–62.

113) Köse K, Yazici C, Cambay N, Ascioglu O, Dogan P. Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. Tohoku J Exp Med 2002;197(1):9-16. http://dx.doi.org/10.1620/tjem.197.9.

114) Karatas F, Ozates I, Canatan H, Halifeoglu I, Karatepe M, Colakt R. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. Indian J Med Res 2003;118:178-81.

115) Ozgocmen S, Sogut S, Ardicoglu O, Fadillioglu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2004;24(2):80-3. http://dx.doi.org/10.1007/s00296-003-0335-y.

116) Yazici C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2004;43(10):1235-9. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh317.

117) Yildirim K, Karatay S, Güreser G, Kızıltunç A, Uğur M, Şenel K. Antioxidantenzymes capacity in patients with rheumatoid arthritis: The relationship with disease activity score. Romatizma 2004;19:81-6.

118) Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Biochem 2005;38(11):981-6.

119) Karakoc M, Altindag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2007;27(12):1131-4.

120) Dogru, A., et al. (2016). "Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis." Bosn J Basic Med Sci 16(3): 187-192.

121) Sieper, J., et al., Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis, 2002. 61 Suppl 3: p. iii8-18.

122) Rudwaleit, M., et al., How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis, 2004. 63(5): p. 535-43.

123). Bodur, H., et al., Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatol Int, 2012. 32(1): p. 169-76.

124). Sampaio-Barros, P.D., et al., Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm

followup. J Rheumatol, 2010. 37(6): p. 1195-9.

125). Paramarta, J.E., et al., Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment. Rheumatology (Oxford), 2013. 52(10): p. 1873-8.

126). Roussou, E. and S. Sultana, Early spondyloarthritis in multiracial society: differences between gender, race, and disease subgroups with regard to first symptom at presentation, main problem that the disease is causing to patients, and employment status. Rheumatol Int, 2012. 32(6): p. 1597-604.

127). Truog, P., et al., [HL-A B27 associated rheumatic disease]. Schweiz Med Wochenschr, 1975. 105(50): p. 1733-5.

128). Lau, C.S., et al., Features of spondyloarthritis around the world. Rheum Dis Clin North Am, 1998. 24(4): p. 753-70.

129). Gunal, E.K., et al., Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. Joint Bone Spine, 2008. 75(3): p. 299-302.

130). Li, H., et al., Ankylosing Spondylitis Patients with HLA-B*2704 have More Uveitis than Patients with HLA-B*2705 in a North Chinese Population. Ocul Immunol Inflamm, 2016: p. 1-5.

131). Costantino, F., et al., Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. Ann Rheum Dis, 2015. 74(4): p. 689-93.

132). Erten, S., et al., Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Intern Med, 2013. 52(3): p. 339-44.

133). MATTHEW A. BROWN. L. GAIL KENNEDY, A.J.M., CHRIS DARKE, EMMA DUNCAN, JANE L. SHATFORD, ANDREW TAYLOR, ANDRE1 CALIN, and PAUL WORDSWORTH, SUSCEPTIBILITY TO ANKYLOSING SPONDYLITIS IN TWINS. 10, October 1997,.

134). Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact, 2006. 160(1): p. 1-40.

135). Lyras, L., et al., An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. J Neurochem, 1997. 68(5): p. 2061-9.

136). Sayre, L.M., M.A. Smith, and G. Perry, Chemistry and biochemistry of

oxidative stress in neurodegenerative disease. Curr Med Chem, 2001. 8(7): p. 721-38.

137). Dhalla, N.S., R.M. Temsah, and T. Netticadan, Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens, 2000. 18(6): p. 655-73.

138). Kerr, S., et al., Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. Hypertension, 1999. 33(6): p. 1353-8.

139). Andreadis, A.A., et al., Oxidative and nitrosative events in asthma. Free Radic Biol Med, 2003. 35(3): p. 213-25.

140). Dogru, A., et al., Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. Bosn J Basic Med Sci, 2016. 16(3): p. 187-92.

141). Feijoo, M., et al., [Oxidative stress biomarkers as indicator of chronic inflammatory joint diseases stage]. Reumatol Clin, 2010. 6(2): p. 91-4.

142). Il'in, M.V., et al., [Changes in oxidative stress and apoptosis parameters of neutrophils in rheumatoid diseases]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2012(1): p. 89-92.

143). Liu, K., et al., Protective effect of naringin against ankylosing spondylitis via ossification, inflammation and oxidative stress in mice. Exp Ther Med, 2016. 12(2): p. 1153-1158.

144). Olama, S.M. and M.M. Elarman, Evaluation of paraoxonase and arylesterase activities in Egyptian patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int, 2013. 33(6): p. 1487-94.

145). Solmaz, D., et al., Oxidative stress and related factors in patients with ankylosing spondylitis. Eur J Rheumatol, 2016. 3(1): p. 20-24.

146) Young, I.S. and J.V. Woodside, Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol, 2001. 54(3): p. 176-86.

147). Cremers, C.M. and U. Jakob, Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. J Biol Chem, 2013. 288(37): p. 26489-96.

148) .Yazici, C., et al., Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford), 2004. 43(10): p. 1235-9.

149). Jones, D.P. and Y. Liang, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med, 2009. 47(10): p. 1329-38.