

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM

ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ

ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İbrahim Hakkı DURSUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM

ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ

ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İbrahim Hakkı DURSUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ABD BAŞKANI

Prof . Dr. Ahmet YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe ÇEFLE

2012

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, destek veren sayın Prof. Dr. Ayşe Çefle'ye, bilgi ve tecrübeleri ile eğitime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Yılmaz'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine, özellikle danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Çefle'ye, tez hastalarımın sağlanmasında bana yardımcı olan Dr. Fulya Coőan'a tez döneminde benden desteklerini esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Hakkı DURSUN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyopatogenez	3
2.1.3. Klinik özellikler	6
2.1.3.1 İskelet ve Kas Bulguları	6
2.1.3.2 İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar	6
2.1.4. Laboratuvar	8
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Tedavi	12
2.2. BASDAI	15
2.3. Ürik Asit	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	29
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
SpA	: Spondiloartropati
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IFN- γ	: Interferon Gamma
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
IL-1 β	: Interlökin 1 Beta
IL-6	: Interlökin 6
HLA	: Human Lökosit Antijen
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
CD4	: Yardımcı T Hücre
TGF- β	: Transforming Growth Factor β
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
IgA	: İmmunglobulin A
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
ANA	: Antinükleer Antikor
NSAID	: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
VAS	: Visüel Analog Skala
URAT1	: Ürat taşıyıcı 1
OAT1	: Organik İyon Taşıyıcısı 1
OAT3	: Organik İyon Taşıyıcısı 3
ATP	: Adenozin Trifosfat
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ASAS	: Assessments in Ankylosing Spondylitis working group
EULAR	: The European League Against Rheumatism

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Seronegatif Spondiloartritler	2
Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri	6
Tablo 3. AS'de Sık Kullanılan Testler	8
Tablo 4. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)	9
Tablo 5. Ankilozan Spondilit Tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984)	10
Tablo 6. AS tedavisinde ASAS/EULAR önerileri	12
Tablo 7. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI).....	15
Tablo 8. Aktif ve remisyonunda AS'li hastalar arasında demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 9. Aktif hastalık ile inaktif hastalık grubu arasındaki inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	20
Tablo 10. Aktif hastalık açısından prediktör olabilecek inflamasyon belirteçleri için lojistik regresyon analizi	21
Tablo 11. Ürik asit düzeyi ile sedimentasyon, CRP değerleri ve BASDAI skoru arasındaki korelasyon.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Ürik asit üretimine yol açan pürin metabolizması16
- Şekil 2. Ürik asit düzeyleri ile BASDAI skoru arasındaki korelasyon.....22
- Şekil 3. Ürik asit düzeyleri ile CRP düzeyi arasındaki korelasyon23
- Şekil 4. Ürik asit düzeyleri ile sedimentasyon düzeyi arasındaki korelasyon24



ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit(AS) etyolojisi belli olmayan, primer olarak aksiyel iskeletin (sakroiliak eklemler ve omurga) etkilendiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sakroiliak eklem tutulumu hastalığın tipik özelliğidir (1). Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit, farklılaşmamış spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) hastalık grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir (2). Bu grubun temel klinik özellikleri; sakroiliit ve aksiyel iskelette inflamatuvar tipte bel ağrısı, periferik artrit, entesit ve anterior üveittir (3, 4). Hastalık genellikle genç nüfusu etkilemekte olup ortalama başlangıç yaşı 26'dır. Erkek kadın oranı yaklaşık olarak 2:1 ile 3:1' dir. (5)

AS'li hastalarda ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ve CRP (C-Reaktif Protein) inflamasyon göstergeleri olarak kullanılmakla beraber hastalığın aktivitesini değerlendirmekte sınırlı değere sahiptirler (6,7). Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi- BASDAI) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçөгüdür. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular (8,9). AS'li hastalarda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki artmış düzeyleri bildirilmiştir ve bunların bazılarının AS'de hastalık aktivitesini yansıtan parametrelerle pozitif yönde korelasyonu olduğu gösterilmiştir (10,11). Yapılan çalışmalarda da AS'li hastaların sakroiliak eklemlerinde aktif inflamasyon bölgesinde mononükleer hücreler ve T lenfositlerin varlığı ile TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa) ve IFN- γ (İnterferon Gamma)'nın artmış lokal ekspresyonu gösterilmiştir (12,13). Ürik asitin de MCP-1 (Monosit Kemoatraktant Protein-1), IL-1 β (İnterlökin 1 Beta), IL-6 (İnterlökin 6) ve TNF- α üretiminin stimülasyonu ile inflamasyon mediatorü olduğuna dair veriler mevcuttur (14,15) . Ürik asitin başta gut

hastalığı olmak üzere bazı inflamatuvar hastalıklarda alevlenmeye yol açabileceği gösterilmiştir ve otoinflamatuvar sendromlarda da inflamazomu uyarıcı etkisi gösterilmiştir. Literatürde AS 'de ürik asit ile hastalık aktivitesi arasında ilişkiyi değerlendiren bir veri yoktur. Ürik asit ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiden yola çıkılarak bu çalışmada AS' li hastalarda serum ürik asit seviyesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ankilozan Spondilit

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

AS etyolojisi belli olmayan, primer olarak aksiyel iskeletin (sakroiliak eklemler ve omurga) etkilendiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sakroiliak eklem tutulumu hastalığın tipik özelliğidir (16). AS genetik, klinik, epidemiyolojik ve radyografik olarak seronegatif spondiloartropati olarak bilinen hastalıklar ailesi ile ilişkilidir (Tablo1) (17). Hastalık genellikle 2. ve 3. dekatta başlar ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür.

Tablo 1. Seronegatif spondiloartritler
• Ankilozan spondilit
• Reaktif artrit
• Psöriatik artrit
• İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit
• Farklılaşmamış spondiloartrit
• Juvenil kronik artrit ve juvenil başlangıçlı ankilozan spondilit

AS, SpA 'ların prototipi ve en ciddi formu olup farklı popülasyonlarda prevalansı farklılık göstermektedir. AS prevalansı HLA B27(Human Lökosit

Antijen) sıklığı ile yakın paralellik göstermektedir. Spesifik popülasyonlarda AS ve diğer SpA'ların insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon vardır (18). HLA B27 AS'li hastaların %95'inde pozitif olarak bulunmuştur. Yapılan incelemelerde HLA-B27 pozitif kişiler arasında AS prevalansı %0-25 arasında değişmekte, HLA B27 negatif kişiler arasında da %0-6 arasında değişmektedir(19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise HLA B27 AS'li hastaların %70'inde pozitif olarak bulunmuştur. HLA-B27 en sık kuzey ülkelerinin bazı topluluklarında (olguların %50'sinden fazlasında), Eskimo popülasyonunda ve Haida Hintlileri'nde gözlenmektedir. Orta Avrupa'da AS' nin prevalansı %0,3-0,5 ve bütün SpA'ların prevalansı %1-2 görünmektedir. Sonuçta, AS'nin prevalansı, verilerin büyük çoğunluğunun Avrupa'dan gelmesi nedeniyle %0,1 ve %1,4 arasındadır (20,21). Türkiye'de askerler arasında yapılan bir araştırmada ise prevalans %0,14 bulunmuştur (22). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA ve AS prevalansları sırası ile %1.09 ve %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği görülmüştür (SpA için %1.05 ve AS için %0.49)(23).

2.1.2 Etyopatogenez

AS'nin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (24). Bakterilerin spesifik bir rolü olduğu saptanmadığı halde birçok mikroorganizma suçlanmıştır. İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Salmonella ve Campylobacter gibi mikroorganizmalar ile oluşan salgınları takiben genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde eklem semptomları ve entezit geliştiği gösterilmiştir(25). SpA'ların patogeneğinde bakterilerin önemli rol oynadığı Crohn hastalığı, HLA B27 pozitifliği ve AS arasındaki ilişki tarafından da desteklenmektedir; HLA B27 pozitif olan Crohn hastalığı tanılı hastaların %54'ünde AS gelişmektedir fakat HLA B27 negatif olan hastaların sadece %2-6'sında bu hastalık gelişmektedir (26). Crohn hastalığında olduğu gibi kolit sebebiyle oluşan inflamasyonun sonucu olarak barsak mukozasının harabiyeti immun sistem ile barsak bakterileri arasında etkileşime yol açmaktadır.

Bilinen Crohn hastalığı olmayan AS'li hastaların yaklaşık yarısında barsak mukozasında Crohn hastalığına benzer makroskopik ve mikroskopik mukozal kronik lezyonlar saptanmıştır (27). Reaktif Artrit'li HLA B27 pozitif hastaların da yaklaşık %10-20'sinde 10-20 yıl sonra AS tablosu gelişmiştir (28). Bununla birlikte SpA'ların tipik lokalizasyonunda mikrobiyal ajanların varlığı beklenmemektedir ve sakroiliak eklemden yapılan biyopsilerde PCR yöntemi ile yapılan değerlendirmede hiçbir aday bakteri saptanmamıştır(29).

AS ile ilgili ikiz çalışmaları hastalığın patogenezinde geniş bir genetik dağılımı öngörür. İkizlerde yapılan çalışmalarda bu hastalıkta HLA B27'nin etkisi total genetik riskin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır halbuki bütün MHC (Majör histo-kompatibilite kompleksi) yaklaşık %40-50 oranında katkıda bulunmaktadır. Monozigotik ikiz çiftlerde HLA B27 pozitiflik oranı %63 ve dizigotik ikiz çiftlerde ise %23 oranında saptanmıştır. Bununla birlikte birinci derece akrabalarında AS tanısı olan HLA B27 pozitif bireylerde, aile hikayesi olmayan HLA B27 pozitif bireylere göre AS gelişme riski 16 kat yüksektir (30-31). Bütün bu veriler HLA B27 dışı ailesel faktörlerin bu hastalığın gelişiminde güçlü etkisi olduğunu göstermektedir.

Ankilozan spondilitte inflamatuvar yanıt sinovyal zarlarda, entezis bölgelerinde ve eklem ile intervertebral disklere komşu kemik dokusunda gelişir. Ayrıca gastrointestinal kanalda ve gözler başta olmak üzere eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir (32). İnflamasyonlu dokuların histopatolojik bulguları AS için spesifik değildir ve diğer inflamatuvar eklem hastalıklarında görülen bulgulara benzer özellikler gösterir. Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır. Dokularda CD4 hücreler daha baskın olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α ile daha az oranda da olsa TGF- β ekspresyonu görülür (33). İnflamasyon dokusunda uyarılmış T hücreleri, doğal katil (natural killer-NK) hücreler, B lenfositleri ve CD68+ makrofajlar dışında artmış oranda CD163 eksprese eden makrofajlar bulunur.

AS hastalarının sinovyal dokusu, CD163+ makrofajların daha belirgin artışı ile Romatoid Artrit'ten farklılık gösterir (34). CD163+ makrofajlar, sinovyal doku dışında inflamasyonlu kolon mukozasında da artmıştır ve TNF- α ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtta katkıda buldukları gibi, ortama saldıkları CD163 molekülleri ile T hücre fonksiyonlarını da etkileyebilirler (34-35). AS'de erken evrede sinovyal hipertrofi, subsinovyumun makrofajlar, lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, pannusun kıkırdak yüzeyine doğru büyümesi, kıkırdağa komşu kemiğin mononükleer hücreler tarafından erozyonu ve plazma hücreleri ve lenfositler ile birlikte subkondral kemik iliği inflamasyonu görülür. Daha ileri evrelerde sinovyal pannus tarafından subkondral kemik iliği ve iliak eklem kıkırdak erozyonu görülür. Osteoklastlar tarafından subkondral kemik erozyonları, sinovyal eklem aralığının kıkırdakların birleşmesi ile kapanması ve paraartiküler kemikte osteoskleroz gelişir. Bu lezyonlar direk grafide eklem aralığında genişleme ve eklem kenarında kemik sklerozu olarak görülür. Daha ileri hastalıkta eklem kapsülünün yapışma bölgelerinde ve ventral sakroiliak ligament ve bitişik kemik iliği ile birlikte ligamentöz yapışma bölgelerinde entezit oluşur. Periosteal ve endosteal osteoklastik kemik rezorpsiyonu, nonlamellar kemik ve metaplastik kıkırdak oluşumu ile birlikte olur. AS'de kıkırdak onarımı tüm bölgelerde olur. İlerlemiş hastalıkta eklem aralığı ve sinovyum kaybolur, eklem kıkırdağının yerine granülasyon dokusu geçer. Kalsifiye kıkırdağın kondroklastlar tarafından aktif yıkımı ve osteoblastlar tarafından enkondral kemik sentezi başlar. Sonuçta artiküler kıkırdağın trabeküler kemik ile tamamen yer değiştirmesi ve eklem tam ankilozu olur (36). MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile yapılan çalışmalar subkondral kemik iliği değişikliğinin önemine dikkat çekmektedir. Direkt radyografide anormallikler tespit edilmeden önce erken dönemde sakroiliak MRG ile subkondral kemik iliği ödeminin gösterilmesiyle sakroiliit saptanabilir (37).

2.1.3 Klinik özellikler

2.1.3.1 İskelet ve kas bulguları

AS primer olarak sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve gezici gluteal ağrı olarak kendini gösterir. Hastalarda bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrı en erken belirtilerdir. Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır. Vertebraların etkilenmesine bağlı olarak sabah tutukluğu ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı (Tablo 2) görülmeye başlar (38,39).

Tablo 2: İnflamatuar Bel Ağrısı -ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group)
Başlama yaşı <40
Sinsi başlangıç
Egzersizle düzelme
İstirahatle düzelme olmaması
Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

İnflamatuar bel ağrısı 4/5 karşılıyor ise mevcuttur.

Entezit gelişen bölgelerde ağrı ve duyarlılık saptanabilir. Göğüs kafesindeki entezit dolayısı ile anjina benzeri yakınmalar gelişebilir. Aksiyel vertebra tutulumu ile her yöne doğru hareket kısıtlılıkları gelişebilir. Son dönemlere doğru, eklemlerdeki ankiloz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, karın öne doğru çıkar, karın solunumu başlar. En son olarak boyun omurları tutulur ve servikal hareketler de kısıtlanır. Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (38,39).

2.1.3.2 İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar

Hastalarda, özellikle başlangıç döneminde iştahsızlık, kronik yorgunluk, ağrı ve tutukluk nedeniyle uyku bozukluğu, halsizlik, kilo kaybı, düşük dereceli ateş gibi semptomlar görülebilir. Bunlar juvenil başlangıçlı AS'de daha siktir. Hastaların

yaklaşık %25’inde ani başlayan göz ağrısı, kızarıklık ve fotofobi gibi belirtileri olan akut anterior üveit ve iritis epizodları vardır. İleri olguların %5’inde aortik regürjitasyon ve kardiyak ritim-iletim bozuklukları görülebilir. Bunlar bazen ilk semptom olarak da ortaya çıkabilir. Daha nadir olarak aort hastalığına mitral regürjitasyon eşlik edebilir. Akciğer tutulumu nadirdir. Göğüs ekspansiyonu azalsa bile total akciğer ve vital kapasitede ciddi azalmalar görülmez. Hastaların %1’inde uzun yıllar sonrasında bilateral apikal pulmoner fibrozis gelişir ve bunların üçte birinde tüberkülozu taklit eden kavitasyonlar görülebilir. Nadiren bu kavitelerde Aspergillus kolonizasyonu olabilir ve antifungal tedavi gerekebilir. Renal fonksiyon bozukluğu olsun olmasın proteinüri varlığı ön planda Ig A nefropatisine işaret eder. Renal disfonksiyon ve proteinüri analjezik ilaç kullanımına bağlı olarak da gelişebilir. Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlere bağlı kuadripleji, kauda ekina lezyonu gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Semptomatik osteoporotik spinal fraktür prevalansı artmıştır. Hastaların %2’sinde atlanto-oksipital subluksasyon görülür. Terminal ileum ve kolonda, %60 olguda etyopatogenezele ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar gösterilmiştir (22, 24, 40, 41)

Hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 3). Periferik artrit de AS kliniğinin bir parçası olabilir (38,39). Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyon izlenmemesi ve romatoid faktör negatifliği ile romatoid artritren ayrılır.

Tablo 3: AS’de Sık Kullanılan Testler	
Test	Patolojik Değerler
Schöber testi †	≤ 4 cm
Göğüs ekspansiyonu*	< 2,5 cm
Oksiput-duvar mesafesi∞	>0,1 cm

† Schöber testi: Hasta dik olarak dururken, krista iliaka superior posteriorları birleştiren çizgi orta hatta işaretlenir ve yukarısındaki 10. santim de işaretlenerek hastaya dizlerini bükmeden ayak parmak uçlarına değmesi istenir. İki nokta arasındaki mesafenin ölçümü ile test tamamlanır (38).

* Göğüs ekspansiyonu: Hasta ayakta 4. interkostal aralık üzerinden mezura ile derin ekspiryum ve inspiryumda esnasında göğüs çevresi ölçülür. Aradaki fark bize sonucu verir (38).

∞ Oksiput-duvar mesafesi: Sırt duvara dayalı, ayakta dik durulur. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (38).

2.1.4 Laboratuvar

AS’de tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarının yüksek olması inflamatuvar romatizmal hastalıklarda sıklıkla rastlanan bulgulardır. Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumin seviyesidir. CRP ve ESH’nin tanıda kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, AS ve ilişkili SpA’ların tanısında duyarlılıkları suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır. Bu testler RA ve Polimiyalji Romatika ile daha iyi ilişkili olmakla beraber, AS’de hastalık aktivitesiyle tam bir korelasyon göstermezler (44). Artmış CRP ve ESH periferik artritli olan hastalarda sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür.(45). Romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biopsi spesifik değildir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı

açısından anlamlı olabilir. AS ve diğer SpA'lar HLA B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA B27 sağlıklı insanlarda da pozitiflik gösterebilir. Farklı fikirler olmakla beraber genel popülasyonda HLA B27 pozitif olma riskinin %1-7 arasında seyrettiği bildirilmiştir. Bu risk ile ilgili bölgesel ve coğrafi farklılıkların varlığı muhtemeldir. HLA B27 pozitif olan hastalarda da HLA dışı genetik ve çevresel faktörlerin AS gelişiminde katkısı vardır (46).

2.1.5 Tanı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulguları içeren modifiye New York kriterleri ile konulur. Adölesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. Ailede benzer hastalığın olması da AS tanısına yaklaştırır. Kesin tanı klinik kriterlerin yanı sıra radyolojik olarak sakroiliitin saptanması ile konur. Tanı kriterleri için sakroiliak eklem radyolojik klasifikasyonu gerekir.

Tablo 4. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)

Grade 0: Normal
Grade 1: Şüpheli, erozyon + skleroz
Grade 2: Minimal sakroiliit, eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon + sklerozla beraber hafif anormallik
Grade 3: Orta derecede sakroiliit. Eklem aralığında daralma + kısmi ankiloz + iliak veya sakral skleroz ve erozyonlarla beraber orta derecede anormallik
Grade 4: Tam ankilozla beraber ciddi anormallik. Sakroiliak eklem tamamen kapanmıştır

Ankilozan spondilit tanısı için geliştirilen Roma ve New York kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle New York kriterleri modifiye edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Ankilozan Spondilit Tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984)

1. En az üç aydır var olan, egzersizle düzeliş istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
5. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Son dönemde inflamatuvar bel ağrısı olan ancak direkt grafilerde sakroiliit varlığının saptanamadığı hastalarda ki bu dönem, aksiyal spondiloartropatilerde “preradyografik” evre olarak adlandırılmaktadır, Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS) tarafından aksiyal spondiloartritler için bir sınıflama kriterleri (Tablo 6) öne sürmüştür. (47)

Tablo 6. Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit artı ≥ 1 SpA bulgusu	VEYA	HLA B27 artı ≥ 2 SpA bulgusu
SpA bulguları - İnflamatuvar bel ağrısı - Artrit - Entezit (topuk) - Daktilit - Psöriyazis - Crohn/Kolit - NSAİİ yanıtı - SpA için aile öyküsü - Artmış CRP - HLA B27 - Üveit		*Görüntülemelerde Sakroiliit - MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir. - Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Özellikle kadın ve çocuklarda karakteristik spinal bulgular olup, radyolojik bulguların olmadığı ve periferik tutulumun, entesitinin, servikal tutulumun ön planda olduğu durumlarda tanı konulması zordur. Bu gibi durumlarda Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve HLA-B27 tanı için alternatif seçenekler olabilir (24,48).

2.1.6 Tedavi

1-)a) Hasta eğitimi ve fizyoterapi

Hasta, hastalığı ve seyri açısından bilgilendirilmelidir. Günümüzde birçok yazılı metnin yanı sıra internet aracılı bilgilendirme olanağı da var olup, hasta bu konuda aydınlatılmalıdır (49). Hastaların günlük olarak yapacakları en az 30 dakikalık egzersiz hastalığın bulunduğu döneme göre farklılık göstermekle beraber ağrı ve yorgunluğun azalmasına ve eklem fonksiyonlarında düzelme sağlanmasına katkı sağlayabilir (50).

AS tedavisinde güncel olarak önerilen kılavuz ASAS-EULAR kılavuzudur (tablo 7).

Tablo 7. AS tedavisinde ASAS/EULAR önerileri (39)

1. AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.
2. AS'li hastalarda hastalığın monitorizasyonu ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örnek: anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır.

Monitorizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.
3. AS'in en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin kombinasyonunu gerektirir.
4. AS'in farmakolojik olmayan tedavisi hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir. Bireysel ve grup fizyoterapisi dikkate alınmalıdır. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.
5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçilecek ilaç olarak NSAID tavsiye edilir. Artmış gastrointestinal riski olanlarda selektif olmayan NSAID'lere ilave gastro-protektif bir ajan veya selektif bir COX-2 inhibitörü kullanılabilir.
6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAID'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.
7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.
8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artrit olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.
9. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur.
10. Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal cerrahi seçilmiş hastalarda yararlıdır

b) Medikal tedavi

Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar halen ilk başvuru tedavisi olup birçok hastada semptomların kontrolünde tek başına yeterlidir (49).

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

Yapılan kontrollü çalışmalarda; sulfasalazinin aktif hastalığı olan özellikle periferik tutulumlu AS'li hastalarda etkin bulunmuştur (50,42). Sulfasalazin ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesinin baskılanması ile birlikte laboratuvar bulgularında da eş zamanlı düzelmeye izlenmiştir (42). Salazopyrin tedavisi periferik tutulumda aksiyal tutulumdan daha etkilidir (50). Metotreksat tedavisi verilen hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, metotreksatın NSAİ ilaçlarla kullanımının tek başına kullanımından daha etkili olduğu saptanmıştır (51,52).

Kortikosteroidler

Osteoporoz gibi potansiyel yan etkiler ve etkinliği göz önüne alındığında SpA'larda kullanımı kısıtlıdır. NSAİ'lara yanıt vermeyen hastalarda lokal tedavide (intra-artiküler depo steroid uygulaması) uygulanabilir (48).

Pamidronat

Sadece hastalık esnasında görülen osteoporozda değil, ankilozan spondilitte hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir. Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme izlenmiştir. Ayrıca hastaların eklem bulgularındaki düzelmeler manyetik rezonans ile de gösterilmiştir (53). Ancak günümüzde rutin kullanılan bir yöntem değildir.

TNF-alfa blokerleri

TNF alfaya karşı oluşturulan antikorlar ilk kullanımdan sonra hastaların yakınmalarında büyük oranda düzelmeye sağlar. MRI bulguları bu düzelmeyi desteklemektedir (54). Pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. En korkulan yan etkileri M. Tuberculosis enfeksiyonunu kolaylaştırmaları ve diğer enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturmalarıdır. İleri dönemde malignite gelişme riski açısından da yeterli

veri yoktur. (38). Rutin olarak kullanılan üç tip anti-TNF tedavi ajanı mevcut olup; bunlar, infliksimab, adalimumab ve etanercepttir. Her üç anti-TNF ajanının da etkinlikleri benzer olup, tedaviye yanıtızsızlık durumunda diğere ajana geçilebilmektedir.

2.2 BASDAI

AS'li hasta izleminde alanlara spesifik değerlendirme yöntemleri yanında, bu alanları kombine değerlendiren bir indeks de geliştirilmiştir. Bu indeks "Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi"dir (BASDAI). Hastalık aktivitesini değerlendirmede geçerli bir komposit indeks olduğu bildirilmiştir. Hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (56). Bu indeks 10 cm'lik yatay VAS(Visüel Analog Skala) üzerinden yanıtlanan altı soru içerir. Bu sorular, bitkinlik sırt ve bel ağrısı, periferik eklemlerde ağrı ve/veya şişme, lokalize hassasiyet ve sabah katılığı'nın süresi ve şiddetiyle ilgilidir. Son soruda sabah katılığı süresi için "0 saat" (0) ve "2 saat veya daha uzun süre" (10) seçenekleri sunulmuştur. Sabah tutukluğuyla ilgili son iki sorunun ortalaması tek bir değişken olarak sayılır. Toplam puan 0 (en iyi) ila 10 (en kötü) arasındadır. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI)'ndaki 5 değişkenin ortalamasının alınmasıyla hesaplanır (Tablo8) (56). BASDAI skoru ne kadar yüksek ise, hastanın dizabilitesi o kadar fazladır. BASDAI ≥ 4 durumunda hastalık aktif olarak değerlendirilmektedir. Türk toplumunda BASDAI İndeksinin geçerlilik ve güvenilirliği 2003 yılında yapılmıştır. BASDAI hızlı ve kolay uygulanabilir bir indekstir (57).

Tablo 8. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

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

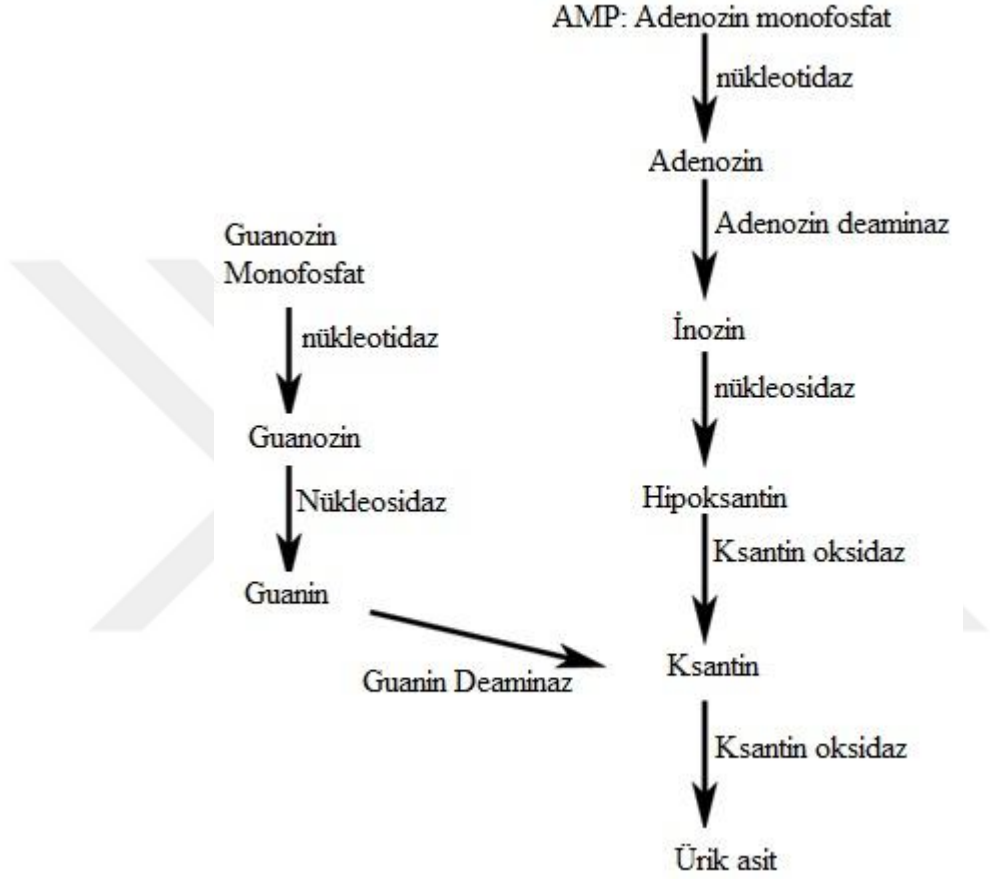
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
yok çok şiddetli

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
0 _____ 10
yok çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?
0 _____ 2
yok 2 saat veya daha fazla saat

2.3 ÜRİK ASİT

Ürik asit 5.75 (fonksiyonel) pKa değerinde zayıf bir organik asittir ve fizyolojik pH değerlerinde çoğunlukla monosodyum ürat halinde bulunur. İnsanlarda pürin yıkımının son ürünüdür oysa diğer memelilerde daha sonra çoğunlukla karaciğerde bulunan ürikaz enzimi yoluyla allantoine dönüştürülür(58).



Şekil 1. Ürik asit üretimine yol açan pürin metabolizması

Ürik asit ksantin oksidaz enzimiyle pürin metabolizması yoluyla pürinler tarafından üretilir (Şekil 1)(59). Kandaki ürat seviyesi diyetle pürin alımına, ürat biyosentezine ve ürat ekskresyon oranına bağlıdır. Plazma ürik asit seviyesi glomerular filtrasyon, reabsorbsiyon, sekresyon ve postsekretuar reabsorbsiyon olmak üzere dört farklı komponent tarafından düzenlenir. (60).Plazma ürat seviyelerinin düzenlenmesinde böbrekte birkaç ürat taşıyıcısı rol oynamaktadır. Bunlar ürik asidin geri emiliminden sorumlu olan URAT1 Ürat taşıyıcı 1) ile ürik asidin sekresyonundan sorumlu organik iyon taşıyıcıları (OAT1 ve OAT3) ve ATP

bağımlı urat export taşıyıcısı MRP4' dur. İnsanlarda süzülen ürik asidin yaklaşık %90' ı geri emilir. Böylece URAT1' in ürik asit geri emilimindeki rolünden dolayı plazma ürik asit seviyelerinin düzenlenmesinde önemli role sahip olduğuna inanılmaktadır (61).

Hiperürisemi insanlarda birçok hastalık ile ilişkilidir ve ürik asidin yüksek konsantrasyonlarının zararlı etkisine işaret etmektedir(62). In vitro ve hücrel çalışmalar bununla beraber ürik asitin kimyasal mikroçevre üzerine bağımlı olarak prooksidan olabileceğini göstermiştir. Örnek olarak ürik asit LDL (düşük dansiteli lipoprotein) partiküllerini Cu²⁺ tarafından indüklenen oksidasyona karşı korumasına rağmen aynı zamanda lipid peroksidasyon ürünleri içeren okside LDL'lerin oksidasyonunu arttırmaktadır ve bu çift rol transisyon metallerinin varlığına bağlı görünmektedir (63,64). Ürik asit minimal çözünbilme kapasitesine sahiptir ve konsantrasyonu sağlıklı bireylerde göreceli olarak düşük olarak sürdürülmektedir (6 mg/dl). Bununla birlikte ürik asidin düşük konsantrasyonları bile biyolojik fonksiyonları etkileyebilmektedir. Ürik asit superoksit ,hidroksil radikali ve tekli oksijeni temizleyebilme kapasitesine sahip bir antioksidandır (65). Buna karşın ürik asidin kendisi özellikle de askorbat kullanılabilirliğini azaltarak prooksidan olabilir (66).

Ürik asit aynı zamanda monosit kemoatraktant protein-1, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretiminin stimülasyonu ile inflamasyon mediatörüdür .Vasküler düz kaslarda ürik asit doz bağımlı olarak monosit kemoatraktant protein 1(MCP-1) mRNA ve protein konsantrasyonunu arttırmaktadır (67,68). Ürik asit aynı zamanda monositleri proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 and TNF- α üretimi için uyarmaktadır (69). Ürik asit vasküler düz kaslarda monosit kemoatraktant protein 1 üretimini mitojen-aktive protein ve siklooksijenaz-2 yoluyla stimüle etmektedir (69) ki bu sitokinler aynı zamanda deneysel olarak indüklenmiş hiperürisemik hayvanlarda da artmış düzeydedir (69) . Birkaç çalışma serum ürik asit seviyesi ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kalp yetmezlikli hastaların alındığı küçük çaplı bir çalışmada serum ürik asit seviyesi ile TNF- α ve IL-6 ile pozitif bir ilişki saptanmıştır (71,72). İki büyük çalışmada çalışmaya alınan 566(73) ve

1703(74) sağlıklı insanda serum ürik asit seviyesi CRP ile pozitif ilişkili bulunmuştur. İtalya'da yaşlılarda yapılan çalışmada serum ürik asit seviyesi IL-6, TNF- α ve CRP ile pozitif ilişkili bulunmuş ve takip boyunca da CRP'deki artışla paralel seyretmiştir (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2011-Mart 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji BD poliklinikleri tarafından takip edilen modifiye New York kriterlerine uygun şekilde AS olarak tanımlanmış 72'si erkek ve 28'i kadın olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastalara ait veriler (demografik, klinik ve laboratuvar) poliklinik kayıtları incelenerek retrospektif olarak kaydedildi. Hastalık aktivitesi BASDAI skoru dikkate alınarak tayin edildi. BASDAI skoru ≥ 4 olanlar aktif hastalık olarak kabul edildi. Laboratuvar verilerinden CRP, sedimentasyon ve ürik asit düzeyleri hastalık aktivitesinin göstergesi olarak değerlendirildi. Çalışmaya gut hastalığı hikayesi olan, ürik asit düzeyini etkileyebilecek medikal tedavi alan hastalar ile; AS dışında romatizmal hastalığı olanlar, ileri kardiyak, karaciğer, akciğer ve böbrek hastalığı olanlar, verilerin kaydedildiği dönemde aktif enfeksiyonu olanlar ve herhangi bir nedenle diüretik tedavi alanlar alınmadı. Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak tasarlandığına ilişkin Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27.12.2011 tarihinde etik kurul onay belgesi alındı.

İstatiksel analiz

Veriler SPSS 13.0 paket programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgularda, klinik bulgularına göre belirlenen BASDAI indeksleri ve ürik asit arasındaki ilişkiyi araştırmak için normal dağılım gösteren değişkenlere "independent –samples t test" uygulandı. Sürekli değişkenleri içerisinde dağılımı normal olmayan değişkenler olması nedeniyle korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki incelemesinde Spearman korelasyon katsayısı dikkate alındı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, AS tanısı ile izlenen 28 kadın, 72 erkek toplam 100 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve laboratuvar verileri Tablo 9'da gösterilmiştir. Rutin laboratuvar değerlerinin yanı sıra çalışmada özellikle aktivite göstergesi olan CRP , eritrosit sedimentasyon hızı değerlerine ek olarak ürik asit düzeyleri incelendi. Çalışmadaki hastaların 35'inin BASDAI skoru ≥ 4 olup aktif hastalık olarak kabul edilirken, 65 hastanın BASDAI skoru < 4 olup hastalar remisyonda olarak kabul edildi. Yaş ortalaması $39,2 \pm 13$ yıl olan 35 aktif hastanın 29'u (%83) erkek, 6'sı (%17) kadındı. Yaş ortalaması $37,3 \pm 9$ yıl olan remisyondaki hastalardan ise 43'ü erkek (%66), 22'si (%34) kadındı. Aktif ve remisyonda AS'li hastalar CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aktif hastalık grubunda CRP düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmesine rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,062$) (Tablo 10). Diğer bir inflamasyon belirteci olan eritrosit sedimentasyon hızı değeri açısından her iki grup karşılaştırıldığında aktif AS'li hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,015$) (Tablo 10). Rutin kullanılan inflamasyon belirteçleri yanı sıra aktif ve remisyonda AS'lilerde ürik asit düzeyi karşılaştırıldığında aktif AS'li hastalarda ürik asit düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,015$) (Tablo 10). İnflamasyon belirteçleri içerisinde aktif hastalığın göstergeleri lojistik regresyon analizi ile test edildi. Lojistik regresyon analizinde aktif hastalığın öngörülmesinde bağımsız gösterge olarak sadece ürik asit düzeylerinin anlamlı olduğu bulundu. Ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dL'lik artışın aktif hastalık riskinde 1,6 katlık artış ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,041$, OR:1,60, %95GA(1,02-2,52) (Tablo 11). Aktif hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilen ürik asit düzeyleri ile BASDAI skoru, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri arasındaki korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sadece ürik asit düzeyleri ile BASDAI skoru arasında zayıf da olsa korelasyon olduğu, ürik asit ile eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri arasında korelasyon olmadığı bulundu (Tablo 11) (Şekil 1-3).

Tablo 9. Aktif ve remisyonda AS'li hastalar arasında demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	BASDAI<4 (n=65)	BASDAI≥4 (n=35)	p
Yaş	37,3±9,2	39,23±13,4	0,45
Cinsiyet(K/E)	22/43	6/29	0,076
Glukoz (mg/dl)	93±15,5	92,5±10,2	0,86
Kreatinin (mg/dl)	0,73±0,09	0,73±0,10	0,95
AST IU/L	21,3±9,4	19,7±7,2	0,39
ALT IU/L	35,4±16,1	21,1±11,4	0,168
Albumin gr/dl	4,38±0,23	4,39±0,34	0,82
Lökosit (mm ³)	7618±1912	8246±2104	0,136
Hemoglobin (gr/dl)	13,87±1,49	13,49±1,83	0,265
Trombosit(mm ³)	291281±65235	288897±83858	0,876

Tablo.10 Aktif hastalık ile inaktif hastalık grubu arasındaki inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

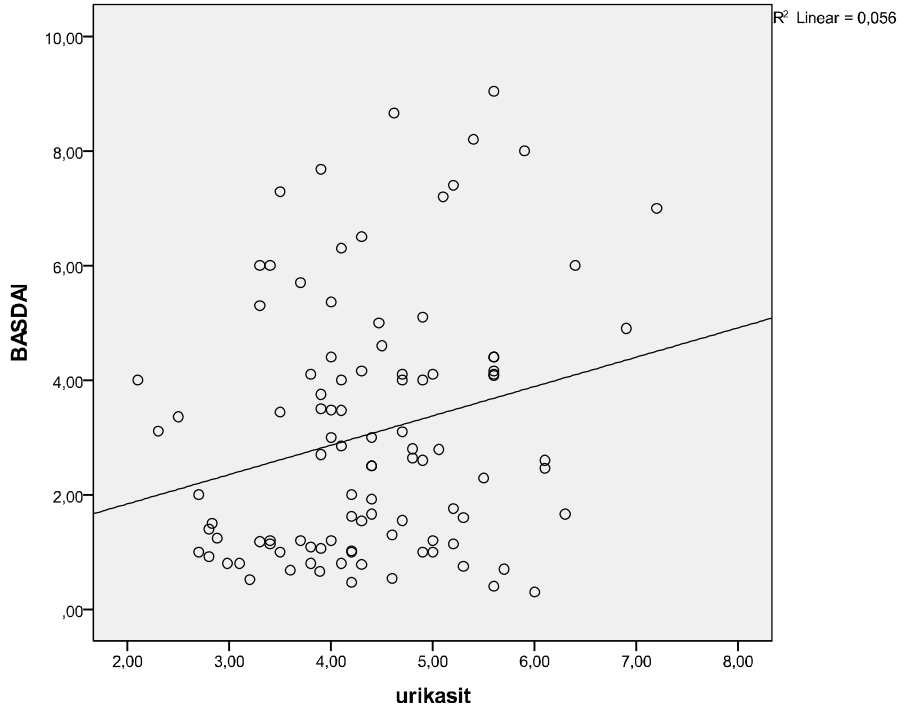
	BASDAI<4 (n=65)	BASDAI≥4 (n=35)	P
CRP(mg/dl)	0,92±1,32	1,70±2,21	0,062
Ürik asit (mg/dl)	4,20±0,94	4,72±1,08	0,015
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	13,19±8,91	19,00±14,5	0,015

Tablo 11. Aktif hastalık açısından prediktör olabilecek inflamasyon belirteçleri için logistik regresyon analizi

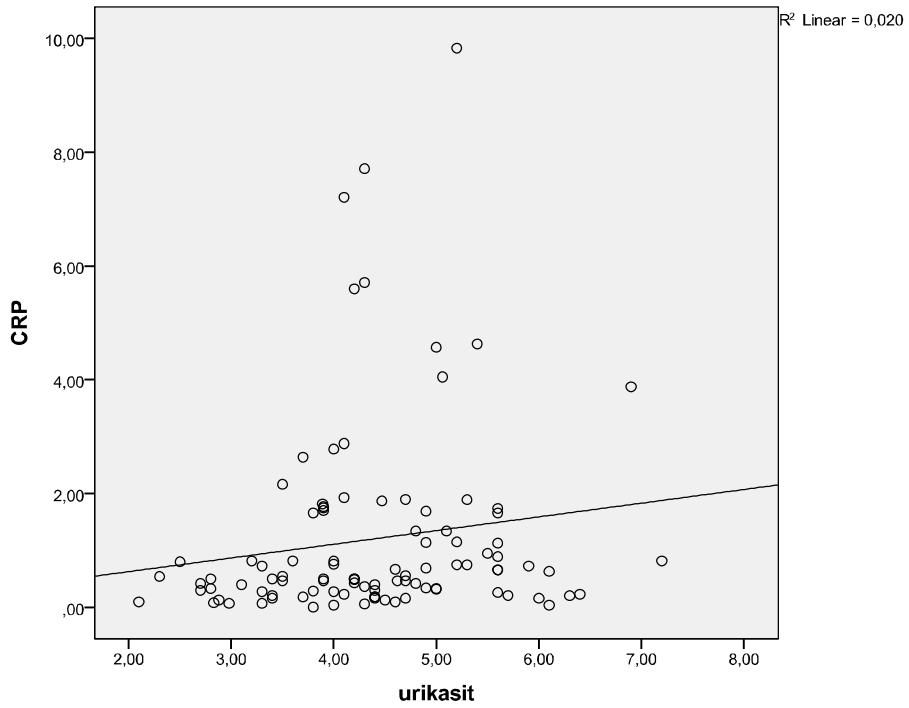
	P	OR	%95 GA
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	0,19	1,03	0,98-1,08
CRP mg/dl	0,46	1,12	0,82-1,52
Ürik asit mg/dl	0,041	1,60	1,02-2,52

Tablo 12. Ürik asit düzeyi ile Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerleri ve BASDAI skoru arasındaki korelasyon

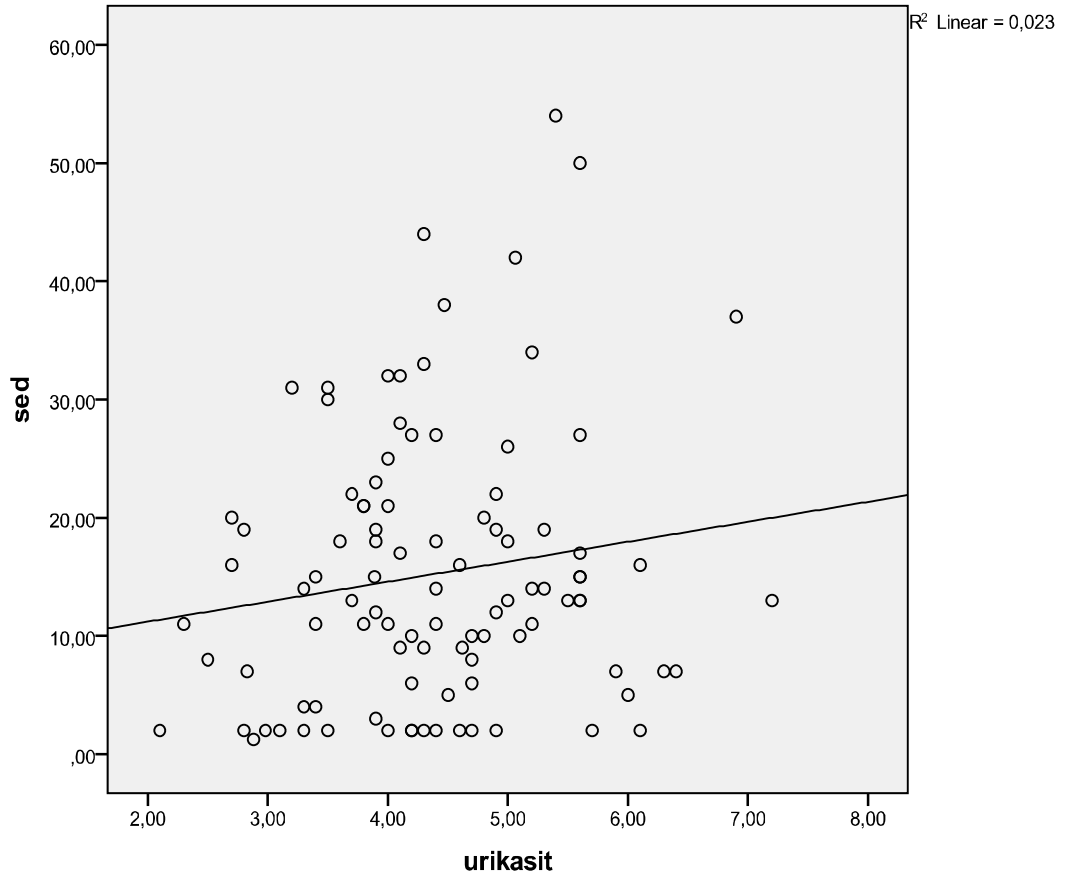
	r	p
BASDAI	0,236	0,018
CRP (mg/dl)	0,143	0,159
Eritrosit sedimentasyon hızı(mm/saat)	0,151	0,137



Şekil 2. Ürik asit düzeyleri ile BASDAI skoru arasındaki korelasyon



Şekil 3. Ürik asit düzeyleri ile CRP düzeyi arasındaki korelasyon



Şekil 4. Ürik asit düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı düzeyi arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada aktif AS'li hastalarda inflamasyon belirteçlerinin remisyonunda AS'li hastalarda daha yüksek olduğunun bulunması yanı sıra ürik asit düzeylerinin de aktif AS'li hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu ve ürik asit düzeylerinin BASDAI skoru ile korele olduğu bulundu.

Serum ürik asit yüksekliği hipertansiyon (76,77), obezite (78,79), insülin direnci (78,80) , böbrek hastalığı (81) ve kardiyovasküler hastalık (76,81) gibi çeşitli hastalıkların gelişiminin belirteci olarak kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda da doku hasarı sonucu ortaya çıkan ürik asit molekülünün inflamasyonu uyardığı gösterilmiştir(83,84). Ürik asit insan mononükleer hücrelerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF α üretimini uyarmaktadır (77). Yapılan çalışmalar insanlarda serum ürik asit seviyesi ile sistemik inflamasyon arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Kronik kalp yetmezlikli hastaların alındığı küçük bir çalışmada serum ürik asit seviyesi TNF α (85,86) ve IL-6 (85) ile ilişkili saptanmıştır. İtalya'da yapılan 957 yaşlı kişinin alındığı çalışmada serum ürik asit seviyesi IL-6, TNF α ve CRP ile ilişkili saptanmıştır ve takip süresince serum ürik asit seviyesi CRP düzeyleri ile paralel seyretmiştir(87). Hücre kültürleri üzerine yapılan bir çalışmada Bordoni ve ark. ürik asidin apoptoz yolağında sinyal iletiminde rolü olduğunu ve sonrasında da inflamatuvar reaksiyona yol açtığını göstermişlerdir. Aynı zamanda ürik asidin mononükleer hücreleri TNF α üretimi için uyardığını göstermişlerdir (88) .

Genelde SpA 'da TNF α , IL6 ve IL1 β proinflamatuvar sitokinlerinin serum düzeyleri hakkında tartışmalar mevcuttur. Birtakım çalışmalar SpA'lı hastalarda TNF α seviyelerinin arttığını göstermiştir. Gratacos ve ark. AS'de serum sitokin seviyelerini değerlendiren ilk çalışmayı yapan gruptandır (89) . AS'li 69 hastadan ve inflamatuvar olmayan bel ağrılı 36 kontrol grubundan alınan serum örneklerinde sitokin düzeyi ölçümü ELİSA yöntemiyle yapılmış ve TNF α seviyeleri AS 'li hastalarda, inflamatuvar olmayan bel ağrısı olan grup ile karşılaştırıldığında daha

yüksek bulunmuştur ($p=0.016$) . IL6 seviyeleri de aynı zamanda AS' li hastalarda inflamatuvar olmayan bel ağrısı olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır ($p, 0.0001$). Her iki grupta da IFN ve IL1 β seviyeleri arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Sonel ve arkadaşları da Gratacos ve ark. yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar elde etmiştir (90) . SpA' lı 42 hastanın alındığı çalışmada serum TNF α ve IL1 β ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş ve sitokin düzeyleri sağlıklı kontroller, aktif hastalıklı SpA' lı hastalar ve inaktif hastalığı olanlar arasında karşılaştırılmıştır. Aktif hastalığı ve inaktif hastalığı olan bütün SpA'lı hastalarda TNF α seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p,0.05$). SpA' lı hastalar ile kontrol grubu arasında IL1 β için belirgin farklılık saptanmamıştır; ne TNF α ne de IL1 β seviyeleri de aktif hastalığı olan ve olmayanlarda belirgin farklı çıkmamıştır. Serum sitokin seviyelerinin değerlendirmesine ek olarak diğer çalışmalar hastalık aktivitesi ile serum sitokin seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Claudepierre ve ark. SpA' lı hastalarda IL1 β , IL6, TNF α , IL10 ve TGF β 1 düzeylerini ELISA veya radioimmunoassay yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. IL6 seviyeleri eritrosit sedimentasyon hızı ile ilişkili bulunmuş (ESR: $r=0.71$, $p,0.01$); aynı zamanda periferik artritli olan hastalarda olmayanlara göre IL6 seviyesinde 5 kat artış saptanmıştır ($p,0.05$). Doku fibrozisinin uyarılmasıyla ilişkili olan TGF β 1 bel ağrılı hastalarda olmayanlara göre 2 kat yüksek saptanmıştır ($p,0.05$) (91,93) .

AS'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi laboratuvar değişkenleri (akut faz reaktanları), klinik değişkenlik ve görüntüleme arasında kapsamlı ilişkinin eksikliğinden dolayı zordur. (94,95). Güncel çalışmalarda NSAİD ve Anti-TNF tedavileri ile birlikte akut faz reaktanlarının hastalığın seyrinde belirteç olabileceği önerilmiştir (96,97). Diğer taraftan AS tanı ve izleminde ESR ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESR ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAID tedavi ile indüklenen değişime duyarlılıklarının düşük olması gibi birçok sebepten dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir (98). RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir (99) .

Diğer taraftan ESR veya CRP gibi yaygın kullanılan akut faz reaktanlarının düzeylerinin AS'li hastaların sadece sınırlı bir grubunda yükseldiği saptanmıştır (97,100-103). AS'li hastalarda değişen şiddette sadece aksiyel tutulum olabilir fakat aynı zamanda periferik eklem tutulumu ve entezit, üveit, gastrointestinal yolun inflamasyonu gibi ekstraspinal manifestasyonlar görülebilir. Bu çeşitli klinik manifestasyonların varlığı AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır ve hala AS'de hastalık aktivitesini gösteren altın standart yoktur. BASDAI geniş kullanım alanı olan hastalık aktivitesini değerlendiren geçerliliği ispatlanmış tekrarlanabilir ve değişikliklere duyarlı bir birleşik indekstir (104) . Bu indeks hastalık aktivitesini halsizlik, aksiyel ve periferik ağrı, sabah tutukluğu ve entezopati varlığını ölçerek değerlendiren bir kompozit indekstir. Yıldırım ve ark. 'nın yaptığı çalışmada BASDAI'nın sadece CRP ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır, diğer akut faz reaktanları (ESR, beta-2-mikroglobulin) ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (105). Yapılan bir çalışmada da hastalar BASDAI <4 veya ≥ 4 olmasına göre inaktif ve aktif olarak gruplandırılmıştır ve bu iki grup arasında CRP dahil akut faz reaktanları arasında farklılık saptanmamıştır. Sunulan çalışmada AS'li hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla ESR, CRP, serum ürik asit seviyesi ve BASDAI indeksi parametrelerini kullandık. BASDAI nin < 4 “inaktif” ≥ 4 olması “aktif hastalık” olarak değerlendirildi. Aktif hastalığa sahip AS'li hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerinin remisyondaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. İlginç olarak daha önce literatürde henüz AS'li hastalarda değerlendirilmemiş olan ürik asit düzeylerinin aktif AS'lilerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca ürik asit düzeylerindeki her 1 mg/dL'lik artışın aktif hastalık riskinde 1,6 katlık artış ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Serum ürik asit yüksekliği hipertansiyon (76,77), obezite (78,79), insülin direnci (78-80), böbrek hastalığı (81) ve kardiyovasküler hastalık (76,81) gibi çeşitli hastalıkların gelişiminin belirteci olarak kullanılmasına rağmen romatizmal hastalıklarla ilişkisi tam olarak değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler bize AS'li hastalarda serum ürik asit düzeylerinin CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi aktivite değerlendirilmesinde kullanılabilir bir inflamasyon belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde AS 'de ürik asit ile hastalık aktivitesini gösteren bir çalışma yoktur. Çalışmamızın retrospektif olması ve literatürde AS'li hastalarda ürik asit düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiye dair çalışma olmaması nedeniyle gözlemsel ve ürik asit değerlerinin tedavi ve takip ile değişimini gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET:

Amaç: Bu çalışmada AS' li hastalarda serum ürik asit seviyesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem : Çalışmaya Eylül 2011-Mart 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD poliklinikleri tarafından takip edilen modifiye NewYork kriterlerine uygun şekilde AS olarak tanımlanmış 72'si erkek ve 28'i kadın olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastalara ait veriler poliklinik kayıtları incelenerek retrospektif olarak kaydedildi. Hastalık aktivitesi BASDAI skoru dikkate alınarak tayin edildi. Laboratuar verilerinden CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve ürik asit düzeyleri hastalık aktivitesinin göstergesi olarak değerlendirildi. Çalışmaya gut hastalığı hikayesi olan, ürik asit düzeyini etkileyebilecek medikal tedavi alan hastalar ile; AS dışında romatizmal hastalığı olanlar, ileri kardiyak, karaciğer, akciğer ve böbrek hastalığı olanlar, verilerin kaydedildiği dönemde aktif enfeksiyonu olanlar ve herhangi bir nedenle diüretik tedavi alanlar alınmadı.

Bulgular : Aktif ve remisyonda AS'li hastalar CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aktif hastalık grubunda CRP düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmesine rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,062$) . Diğer bir inflamasyon belirteci olan eritrosit sedimentasyon hızı açısından her iki grup karşılaştırıldığında aktif AS'li hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,015$) . Rutin kullanılan inflamasyon belirteçleri yanı sıra aktif ve remisyonda AS'lilerde ürik asit düzeyi karşılaştırıldığında aktif AS'li hastalarda ürik asit düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,015$)

Sonuç: Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler bize AS'li hastalarda serum ürik asit düzeylerinin CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi aktivite değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir inflamasyon belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde AS 'de ürik asit düzeyi ile hastalık aktivitesini gösteren bir çalışma yoktur.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, ürik asit, BASDAI skoru

ABSTRACT:

Objective: In this study, assesment of serum uric acid levels with the relationship between disease activity in AS patients is aimed.

Materials and Methods: 72 male and 28 female AS patients diagnosed with modified New York criteria included to the study between September 2011-March 2012 in Kocaeli University Faculty of Medicine Rheumatology outpatient clinics. The data were collected retrospectively investigated the records of patients in outpatient clinics. Disease activity was determined with BASDAI score. Laboratory data, CRP, erythrocyte sedimentation rate, and serum uric acid levels were evaluated as an indicator of disease activity. With a history of gout, patients receiving medical treatment that may affect the level of uric acid, except for AS rheumatic disease patients, advanced cardiac disease, liver disease, lung and kidney disease and the patients who had active infection and who used diuretic therapy were excluded from the study.

Results: CRP levels in patients with AS compared in terms of active and remission of disease in active group the presence of group was significantly higher CRP levels, the difference was not statistically significant ($p = 0.062$). Erythrocyte sedimentation rate as an another inflammation marker compared in two groups and erythrocyte sedimentation rate was significantly higher in patients with active AS patients ($p = 0.015$). As well as routinely used markers of inflammation active and remission in patients with active in AS patients comparision of the level of uric acid levels were found to be significantly higher ($p = 0.015$)

Conclusion: In conclusion, we have obtained results led us to the level of serum uric acid in patients with AS, such as CRP and erythrocyte sedimentation rate used for evaluation of activity thought to be a marker of inflammation. AS in the literature in a study that showed uric acid levels and disease activity are not available.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, uric acid, BASDAI score

KAYNAKLAR

1. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 985-94
2. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907
3. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137-40
4. Sampaio PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2006; 26:1143-6
5. Lee W, Reveille JD, Women with ankylosing spondylitis: a review. *Weisman MH Arthritis Rheum.* 2008;59(3):449. Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA
6. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70
7. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-35
8. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):280-4
9. Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (Bashai) Türkçe Versiyonunun Geçerlilik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Romatizma*, 2004; 19(3): 139-46

10. Duftner C, Dejaco C, Kullich W, et al. Preferential type 1 chemokine receptors and cytokine production of CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 647-53
11. Gratacós J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31
12. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505
13. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 255-64
14. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41:1183–90
15. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 *Hypertension*. 2003 ;41(6):1287-93
16. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):985-94
17. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW(eds), *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 pp.1319-33
18. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401-17

19. van der Linden S, van der Heijde, D., Landewe, R. Classification and Epidemiology of Spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman, A.J., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E., Weisman, M.H., editor. *Rheumatology*; 2008. p. 1103-7
20. Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 4049-50
21. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwalait M, Distler A, et al . Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 58–67
22. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Kutsal YG (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Güneş Kitabevi, Ankara 2000 pp. 1577-91
23. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an Urban Area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008; 35:305-9
24. Arnett,F.C.: Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Allied Conditions, (Ed) Koopman,W.J., 14th Edition, Volume 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001, 1311-1323.
25. Höhler T, Hug R, Schneider PM, et al. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 435-40
26. Purrmann J, Zeidler H, Bertrams J, et al.HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn`s disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27,B44. *J Rhematol* 1988;15:1658-61
27. De Vos M, Cuvelier C,Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A.Ileocolonoskopy in seronegative spondylarthropathy.*Gastroenterology* 1989;96:339-44
28. Leirisalo-Repo M,Helenius P, Hannu T, et al.Long –term prognosis of reactive salmonella arthritis.*Ann Rheum Dis* 1997;56:516-20
29. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al.Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases.II. Examination of sacroiliac and knee joint

- biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997;24:1101-05
30. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-28
 31. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br J Rheumatol* 1983;22: 18-19
 32. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 571-91
 33. Bollow M, Fischer T, Reissbauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 135-40
 34. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1611-23
 35. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol* 2002; 196: 343-50
 36. Maksymowych WP. Etiology, Pathogenesis and Pathology of Ankylosing Spondylitis. In: Hochberg MC, Silman, A.J., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E., Weisman, M.H., editor. *Rheumatology*; 2008. 1115-29
 37. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on

- plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 ;26:1953-8
38. Kabasakal Y : Spondilartritler: Romatoloji Elkitabı. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G (ed) Birinci baskı, Güven Kitapevi, İzmir 2003, S:501-539
39. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053
40. Khan,M.A.: Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,J.H., Dieppe,P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994,3:25.1-10
41. Wang F, Yan CG, Xiang HY, Xing T, Wang NS The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008: 27:767-9
42. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:618–627
43. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006;78:12-23
44. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26:980-4
45. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non-HLA-B*27 protective effect. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(4):263-4
46. Linden,S., Heijde.: Ankylosing Spondylitis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, (Eds) Ruddy,S., Haris,E.D., Sledge,C.B., Sixth Edition, Volume 2, Philadelphia, Saunders2001, 1039-1053

47. Rudwaleit M et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-783
48. Yim,S.Y., Lee,I.Y., Lee,J.H., Jun,J.B., Kim,T.H., Bae,S.C., Yoo,D.H.: Quality of marital life in Korean patients with spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol.*, 22, 208–212, 2003
49. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 2969–2975
50. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325– 2329
51. Altan L, Bingol U, Karakoc Y Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:255–259
52. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22: 1104–1107
53. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001;28: 144–155
54. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:229 –234
55. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–52
56. Heijde,D., Braun,J., McGonagle,D., Siegel,J.: Treatment trials in ankylosing

spondylitis: current and future considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61, 24-32, 2002

57. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25:280-4

58. Anzai et al., 2007 (Anzai N, Kanai Y, and Endou H) New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007; **19**: 151–157

59. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002;19:640–653

60. Mount DB, Kwon CY, and Zandi-Nejad K (2006) Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am* **32**: 313–331

61. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, and Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005 **20**: 125–133

62. Alexander So and Bernard Thorens *J Clin Invest.* 2010 ; 120(6): 1791–1799

63. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J.* 1999;340:143–152

64. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003;44(3):512–521

65. Simic M, Jovanovic S. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc.* 1989;111:5778–5782

66. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1999;446:305–8

67. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41:1183–90
68. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. *Hypertension*. 2003;41:1287–93
70. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, Van Der Meer JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood*. 1997;89:577–82
71. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, et al. (1998) Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19:1814–1822
72. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J, Tkac I, Kisel'ova J, et al. (2002) Uric acid—amarker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Klin Wochenschr* 114: 211–215
73. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, et al. (2003) Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 167: 73–79
74. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000.23: 1835–1839
75. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, III, Maggio M, Najjar SS, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol* 2007.100: 115–121
76. Alper AB, Jr., Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005.45: 34–38

77. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003.41: 1183–1190
78. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in youngmen. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996.20: 975–980
79. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991through 2002. *Metabolism* 2004. 53: 448–453
80. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, et al. Serumuric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucoseor Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003. 18:523–530
81. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, et al. (2003) Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41: 1183–1190
82. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S Serum uric acid andcardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999. 34: 144–150
83. Manzato E Uric acid: an old actor for a new role. *Intern Emerg Med* 2007. 2:1–2
84. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, et al. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthypostmenopausal women. *Intern Emerg Med* 2007.2: 19–23
- 85 . Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998 19:1814–1822

86. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J, Tkac I, Kisel'ova J, et al. Uric acid—a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Klin Wochenschr* 2002.114: 211–215
87. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, III, Maggio M, Najjar SS, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol* 2007.100: 115–121
88. Bordoni V, De Cal M, Rassa M, Cazzavillan S, Segala C, et al. Protective effect of urate oxidase on uric acid induced-monocyte apoptosis. *Curr Drug Discov Technol* 2005. 2: 29–36
89. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-a, IL-1b and IFN-c) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–31
90. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002;69:463–7
91. Claudepierre P, Rymer J-C, Authier F-J, Allanore Y, Larget-Piet B, Gherardi R, et al. A relationship between TGF-b1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997;36:400–6
92. Claudepierre P, Rymer J-C, Chevalier X. IL-10 plasma levels correlate with disease activity in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997;24:1659–61
93. Dayer JM, Arend WP. Cytokines and growth factors. In: Kelley WN, et al, eds. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997
94. Creemers MC, Van't Hof MA, Franssen JAM, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Disease activity in ankylosing spondylitis: selection of a core set of variables and first step in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:867-73

95. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van derLinden S, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosingspondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology*2005;44:789-95
96. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E,et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:971-4
97. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-70
98. Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007;74(4):330-7
99. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006;333(7568):581-5
100. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4
101. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH,Maksymowych W, Braun J, et al. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis.*Arthritis Rheum* 2005;52:386-94
102. Sheehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, Mount JM, Mathews JA. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentationrate, acute-phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis.*Br J Rhreumatol* 1986;25:171-4

103. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in ankylosing spondylitis: A literature review. J Rheumatol 1999;26:966-70

104. Calin A, Nakache JP, Geuguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology 1999;38:878-82

105. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoglu MA, Ugur M, Senel K. Relationship between some acute-phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. South Med J 2004;97:350-3