T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

NON-RADYOGRAFİK SPONDİLARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

VE

BU DÜZEYLERİN HASTALIK KLİNİK PARAMETRELERİYLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. ÖZKAN YÜKSELMİŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR-2018

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

NON-RADYOGRAFİK SPONDİLARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

VE

KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. ÖZKAN YÜKSELMİŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET ÇAĞLAYAN

(TEZ DANIŞMANI)

DİYARBAKIR-2018

TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Remzi Çevik' e, tez danışmanım Mehmet Çağlayan hocama, tezim süresince yardımlarını hiç esirgemeyen Pelin Oktayoğlu hocama, Katkılarından dolayı Fizyolog Oytun Erbaş hocaya, labaratuar kısmında yardımlarını esirgemeyen başta Nuriye Mete hocamız ve Dr. İsmail Gaser'e, poliklnik hemşiremiz Ayten Erdoğan'a, kontrol grubunun yönlendirilmesini sağlayan Dr. Özlem Er'e, Poliklinik çalışanlarımız Meral, Metin, Mustafa 3'lüsüne,

Asistanlık hayatım boyunca her anlamda fikir alışverişinde bulunduğum Dr. Erhan Filizcan, Dr. Mehmet Durgun, Dr. Özgür Ezin, Dr. Mansur Ala, Dr. Sinan Çamçi, Dr. Ercan Çetin, Dr. Emre Özdemir, Dr. Hasan Durak ve Dr. Kenan Toprak'a teşekkürler

En büyük teşekkür hiç desteğini esirgemeyen eşim ve aileme

ÖZET

NON-RADYOGRAFİK SPONDİLARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa); pek çok romatizmal hastalığın patogenezinde rol oynayan bir sitokindir. Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyal spondiloartrit patogenezinde de rol alan TNF-alfa' yı hedef alan ilaçlar bu hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Son zamanlarda oksitosinin TNF-alfayı inhibe ettiğine yönelik çalışmaların yayınlanması ile birlikte biz de AS ve aktif SpA hastalarında serum oksitosin düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntemler: Romatoloji polikliniğine Mart 2017 ve Ekim 2017 aralığında başvuran kişiler onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya ankilozan spondilitli (AS) ve non radyografik akciyal spondiloartitli(SpA) hasta grupları ve dışlama kriterlerine uyan kişiler kontrol grubu olarak alındı. Hasta gruplarının oksitosin düzeyleri ölçüldü. Hastalık aktivitelerini belirlemek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C- reaktif protein (CRP) bakıldı. Hastaların beden kitle indeksleri ve HLA-B27'leri not edildi. Sigara alışkanlığı, ilaç kullanımı gibi parametereler sorgulandı

Bulgular: Hasta gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması yapıldı. Yaş ve cinsiyet açısndan anlamlı farkılıklar saptandı. Her 3 grup arasında serum oksitosin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ancak hasta gruplarının kendi içinde yapılan incelemelerinde hastalık aktivitesi ile oksitosin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı

Sonuçlar: Serum oksitosin düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında negatif korelasyon tespit edilmesi bu preparatların aktif hastalıkta kullanımını gündeme getirebilir. Non radyografik SpA ve ankilozan spondilit hastalarında, aktif hastalıkta kullanımına ilişkin yeni çalışmaların yapılmasına zemin hazırlayabilir.

ABSTRACT

THE MEASUREMENT OF SERUM OXYTOSINE LEVELS IN NON-RADIOGRAPHIC SPONDYLARTRIT AND ANCYLOSIS SPONDYLITIS PATIENTS AND THE INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP WITH CLINICAL PARAMETERS

OBJECTIVE: Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha); is a cytokine that plays a role in the pathogenesis of many rheumatic diseases. The drugs targeting TNF-alpha, which is also involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis, are also used in the treatment of these diseases. Recently, we aimed to investigate serum oxytocin levels in AS and active SpA patients with the publication of studies that oxytocin inhibits TNF-alpha.

Patients and methods: Those who applied to the Rheumatology polyclinic between March 2017 and October 2017 were taken to the study by getting permission.Patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic lung spondyloarthritis (SpA) and people who comply with exclusion criteria were included in the study as a control group.Oxytocin levels of the patient groups were measured. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were measured to determine disease activity.Body mass indexes and HLA-B27 of patients were noted. Parameters such as smoking habits, drug use were questioned.

Results: We compared the patient groups to the control group. Significant differences were found in terms of age and gender. There was no significant difference between serum oxytocin levels in all 3 groups, but a negative correlation was found between disease activity and oxytocin levels in patient groups.

CONCLUSIONS: The finding of Negative correlation between serum oxytocin levels and disease activity may lead to the use of these preparations in active disease. In non-radiographic SpA and ankylosing spondylitis patients, it may be the basis for making new studies on the use in active disease.

İÇİNDEKİLER

BOŞ SAYFA 2

İÇ PAK SAYFASI 3

TEŞEKKÜR 4
ÖZET 5
ABSTRACT 6
İÇİNDEKİLER 7
TABLOLAR, ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ 9
1.GİRİŞ ve AMAÇ 10
2.GENEL BİLGİLER 11
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER 11
2.1.1.Epidemiyoloji 12
2.1.2.Etiyopatogenez 12
2.1.3.Histopatoloji 14
2.1.4.Sınıflama ve Tanı Kriterleri 14
2.1.5. Klinik 17
2.1.5.1. Ankilozan spondilit 17
2.1.5.2. Non-Radyografik aksiyel spondiloartrit 18
2.1.6. Fizik muayene 19
2.1.7. Görüntüleme yöntemleri 21
2.1.7.1. Konvansiyonel radyografiler 21
2.1.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme 22
2.1.7.3. Bilgisayarlı Tomografi 23
2.1.7.4. Ultrasonografi 23
2.1.7.5. Kemik sintigrafisi 23
2.1.8. Laboratuvar 23
2.1.9. Değerlendirme ve İzlem 24
2.1.10. Tedavi 25
2.2.OKSİTOSİN 26
2.2.1. Oksitosin ve santral sinir sistemi 27
2.2.2. Oksitosin ve inflamasyon 28
2.2.3. Oksitosin ve kemik 28
3.GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. Hastalar 29
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri 29
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri 29
3.2. Çalışma dizaynı 30
3.3. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 41
7.KAYNAKLAR 43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR : American Collage of Rheumatology
ACTH : Adrenocortikotropik Hormon
AS : Ankilozan Spondilit
ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS : Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
BASDAİ : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi
BASMİ : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRİ : Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BKI : Beden kitle indeksi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CRP : C-reaktif protein
DMARD : Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
EDTA : Etilen diamin tetra asetikasit
EHA : Eklem hareket açıklığı
ERAP1 : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR : European League Against Rheumatism
MHC : Major Histocompatibility Complex
FMS : Fibromiyalji sendromu
IL23R : İnterlökin-23 reseptörü
İBH : İnflamatuar bağırsak hastalığı
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ : Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
PsA : Psöriyatik artrit
TNFα : Tümör nekrozis faktör α

SpA : Spondiloartropati

USG : Ultrasanografi

TABLOLAR, ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Modifiye New-York kriterleri……16

Tablo 2: İnflamatuar bel ağrısı kriterleri……19

Tablo 3: AS' li hastalarda teze alınan parametrelerin ortalama değerleri……..33

Tablo 4: Grup 2 için çalışmaya dahil edilen parametrelerin ortalama değerleri……34

Tablo 5: Kontrol grubu için bakılan parametrelerin ortalama değerleri……34

Şekil 1: ASAS aksiyal SpA sınıflama kriterleri……..15

Şekil 2: ASAS periferik SpA sınıflama kriterleri……...16

Grafik 1: Çalışmaya katılanlar içerisinde kadın erkek oranları……33

Grafik 2: 3 grubun oksitosin ortalama değerlerinin karşılaştırılması……...35

Grafik 3: Her 3 grupta sedimantasyon hızlarının karşılaştırılması……...36

Grafik 4: Her 3 grupta CRP değerlerinin karşılaştırılması……36

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS); etiyolojisi bilinmeyen, en sık sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ayrıca diğer eklemleri, entezis bölgelerini etkileyebilen ve eklem dışı tutulum da yapabilen otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin klinik belirtileri genellikle geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [1].

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit (axSpA) terimi, direk radyografi ile sakroiliit bulguları gösterilemeyen, dolayısıyla ankilozan spondilit (AS) için modifiye New York kriterlerini karşılayamayan ancak inflamatuar bel ağrısı tarifleyen ve manyetik rezonans görüntülemede sakroiliit saptanabilen SpA olgularını ifade eder. Bu olguların tamamında değil, sadece bir kısmında ilerde radyografik sakroiliit, yani klasik AS gelişmektedir.

Non-radyografik aksiyal SpA hastalarında AS'ye göre kadın prevalansı daha yüksek ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri daha düşüktür. Anti-TNF yanıtının AS grubuna göre hafif daha zayıf olduğu gösterilmiştir. (2) Ancak aktif olgularda tedavi yanıtı benzerdir. CRP yüksekliği ve MRG ile şiddetli aktif inflamasyon olan olgularda, ilerde klasik AS'a dönüşme olasılığı daha yüksektir. (2)

Oksitosin hipotalamustan salınan ve hipofizde depolanan bir peptid yapılı hormondur. Oksitosin inflamatuar sitokin (ACTH, kortisol, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF) artışını inhibe eder. Oksitosinin 100 ve 1000 μgr/kg dozlarında oldukça güçlü anti-inflamatuar özellikte olduğu gösterilmiştir (3).

Biz çalışmamızda TNF- α' yı inhibe edebilen oksitosinin; AS ve Non-radyografik SpA hastalarında serum düzeylerini ve hastalık aktiviteleriyle ilişkisini açıkladık. Daha önce benzeri olmayan bir çalışma tasarladık. 2017 yılında Mart-Ekim ayları arasında romatoloji polikniğimize başvuran Ankilozan spondilitli ve non-radyografik spa tanılı hastaların serum oksitosin düzeyleri ölçüldü. Bu düzeyler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

Spondiloartropati (SpA), ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan kronik romatizmal hastalıklara verilen isimdir. Karakteristik semptom ve bulguları kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA), periferik eklem artriti ve iskelet-dışı tutulumdan meydana gelen klinik tabloyu kapsar [4].

Spondiloartropati şemsiyesi altına, ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriyatik artrit(PsA), enteropatik artritler, jüvenil idiyopatik artrit, ve sınıflandırılamayan spondiloartritler girer [5].

Ankilozan spondilit spondiloartropatilerin majör üyesidir. Ankilozan spondilit(AS) terimi, teşhisin bir hastada ancak klinik olarak omurgada ankiloz geliştikten sonra konulabildiği 1900'lü yıllarda hastalarda ankiloz geliştiği için kullanılmıştır. Radyografinin artan kullanımı ile 20. Yüzyılın başlarında hastalığın sakroiliyak (SI) eklemlerden yukarı doğru tutulum gösterdiği anlaşılmıştır [5].

Genellikle erken evrede sakroiliyak eklemlerde inflamasyona yol açar ve hastalık ilerledikçe aksiyel omurgayı da etkileyebilir. Klinik bulgular arasında inflamatuvar bel ağrısı, özellikle alt ekstremitelerde olan asimetrik periferal oligo-artrit ve kasların kemiklere yapıştığı yerlerde entezit yer alır. Hastalığa, akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, böbrekte amiloid birikimi gibi iskelet dışı bulgular eşlik edebilir [6, 7].

Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [1].

Hastalığın patogenezinde başta genetik faktörler ve inflamatuvar sitokinler olmak üzere birçok faktör suçlanmasına rağmen hala hastalığın patogenezi net değildir [8].

2.1.1.Epidemiyoloji

AS genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Genellikle yaşamın üçüncü dekadında, nadiren 45 yaşından sonra ortaya çıkar [11].

AS'nin dünyada görülme sıklığı bölgesel değişiklik gösterir. AS'nin prevalansı genel olarak %0.1 ile %1.4 arasındadır. AS prevalansı Avrupa'da ortalama 10 000'de 23.8, Asya'da 16.7, Kuzey Amerika'da 31.9, Latin Amerika'da 10.2 ve Afrika'da 7.4'tür [11] .

Farklı ülkelerdeki çalışmalarda ankilozan spondilit insidansı yılda 100.000 kişi başına 0-5 ve 14 arasında görülmektedir [12] . Türkiye'de AS sıklığıyla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Kullanılan tanı kriterleri ve bölgesel farklılıklardan dolayı farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Klinik olarak AS erkeklerde daha sık görülür. Hastalık erkeklerde daha ağır seyretmekte, radyografik bulgular ve kalça tutulumu erkeklerde daha sık olmaktadır. Kadınlarda hastalık erkekteki kadar siddetli olmayabilir ve tipik bel ağrısı olmadan boyun agrısıyla kendini gösterebilir. Bu durum erkeklerle karşılaştırıldığında tanıda daha fazla gecikmeye yol açabilir. (1)

Avrupa ülkelerinde erkek/kadın oranları 1.2'den 7.0'a kadar değişebilmektedir. Asya ülkelerinde 1.5 ile 4.5 kat arasında değişen çalışmalar vardır. Özellikle Amerika birleşik devletlerinde yapılan önemli bir çalışmada ankilozan spondilitli erkeklerin oranının kadınlardan 6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. (15)

Kadın ve erkek SpAlı hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalısmada, kadınlarda ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin daha uzun olduğu ve kadınlarda tanı yaşının daha ileri olduğu gözlemlenmiştir. (1)

Periferik hastalık erkeklerde daha çok görülürken, kadınlar daha çok sırt ve boyun ağrısı bildirmistir. Bel agrısı her iki grupta esit ve en sık şikâyet olarak bildirilmistir. Kadınlar daha şiddetli yorgunluk, gece agrısı, uyku bozuklugu, dokunmayla hassasiyet ve tutukluk sikayetleri belirtmistir.

2.1.2.Etiyopatogenez

Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartritlerin nedeni net olarak bilinmemektedir. Patogenezde iki temel özellik inflamasyon ve omurgada yeni kemik

oluşumudur. İnflamasyonun yeni kemik oluşumunu tetiklediği varsayılsa da, inflamasyon ile osteoproliferasyon arasında yakın ilişki yoktur. Spondiloartritlerde, özellikle ankilozan spondilitte güçlü bir genetik etki vardır. Bu etkinin yaklaşık üçte biri HLA-B27 ile açıklanmaktadır. Geri kalan, henüz büyük ölçüde tanımlanmamış, MHC ve MHC dışı genlerle ilişkilidir [16]. Ankilozan spondilit hastalarında HLA-B27 %90-95 pozitiftir (1,16) ve hastalığa yakalanma riski, HLA-B27 pozitif bireylerde yaklaşık %5'e kadar yükselir; ayrıca hastaların HLA-B27 pozitif yakınlarında da risk oldukça yüksektir, ancak HLA-B27 pozitif bireylerin çoğu sağlıklıdır [17].

HLA-B27'ye ilaveten, iki başka genetik lokus ankilozan spondilit ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar: endoplazmik retikulumda eksprese edilen bir aminopeptidaz kodlayan ve immün efektör hücrelere MHC sınıf 1 sunumu için peptitlerin hazırlanmasına katılan endoplazmik retikulum aminopetidaz (ERAP) ve sitokin interlökin-17'yi salgılayan yardımcı T hücreleri ve diğer proinflamatuvar hücreleri aktive eden interlökin-23 reseptörü genleridir [18]. ERAP1 ankilozan spondilit ile ilişkilidir. ERAP1 sadece HLA-B27 pozitif bireylerde ankilozan spondilit riskini etkiler. Bu bulgular, HLA-B27'nin ankilozan spondilitte, antijenik peptidlerin anormal işlemesini içeren bir mekanizma ile faaliyet gösterdiğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır [19].

Bakteriler ile HLA-B27 arasındaki muhtemel etkileşim, spondiloartritlerin patogenez modellerinde çok önemli bir role sahiptir. Reaktif artritin Chlamydia trachomatis ile genitoüriner enfeksiyonlar veya Shigella, Salmonella, Yersinia ve Campylobacter spp gibi gram-negatif enterobakterilerin sebep olduğu enterit tarafından tetiklenmesi gerçeği bu yaklaşımı destekler, ancak diğer spondiloartritlerde enfeksiyonların tetiklemesine dair kanıtlar yüzeyseldir [20].

Reaktif artritli HLA-B27 pozitif hastaların yaklaşık %10-20'si, 10-20 yıl sonra ankilozan spondilitin tam klinik tablosunu geliştirir [21].

Ankilozan spondilit patogenezinde suçlanan bir başka etmende inflamasyon sürecinde rol alan inflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinlerden en fazla çalışılan ve en fazla ilişkili bulunan sitokin TNF- α'dır. Yapılan birçok çalışmada TNF-α serum düzeyi AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Sakroiliyak eklemlerden alınan sinovyum biyopsilerinde TNF-α ve reseptörünün ekspresyonu yüksek bulunmuştur [22] .

AS'nin karakteristik özelliklerinden biri ankilozdur, buna rağmen patogenezi ile ilgili az şey bilinmektedir. İnflamasyonla beraberliğinden dolayı özellikle yapılan çalışmalarda TGF-B süper ailesinden olan kemik morfogenik proteinleri (BMP) ankilozla ilişkilendirilmiştir. BMP

ailesinin üyeleri, yani BMP-2, -3 ve -7, osteoblast farklılaşmasında kritik bir rol oynadıkları ve mezenkimal hücreleri uyararak AS'deki entezit ve ankiloz oluşumuna katkı sağladıkları bulunmuştur [25, 26]. Yapılan diğer bir çalışmada BMP-2 ve BMP-7'nin AS hastalarında aşırı üretildiği ve serum BMP-7 düzeylerinin AS'de gözlenen radyografik hasarlarla korele olduğu bulunmuştur [27].

AS etiyopatogenezinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve immün sistemden salgılanan sitokinler suçlansa da bu konu hala netleşmemiştir. Bu konuda yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.3.Histopatoloji

AS histopatolojik olarak sakroiliyak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir ve tipik olarak agregan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal eklem, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar [28].

Sinovit, pannus oluşumu, miksoid kemik iliği, yüzeysel kıkırdak yıkımı, entezit, intraartiküler fibrozis, yeni kemik oluşumu ve kemik ankilozu, AS'de oluşan değişikliklerdir [29].

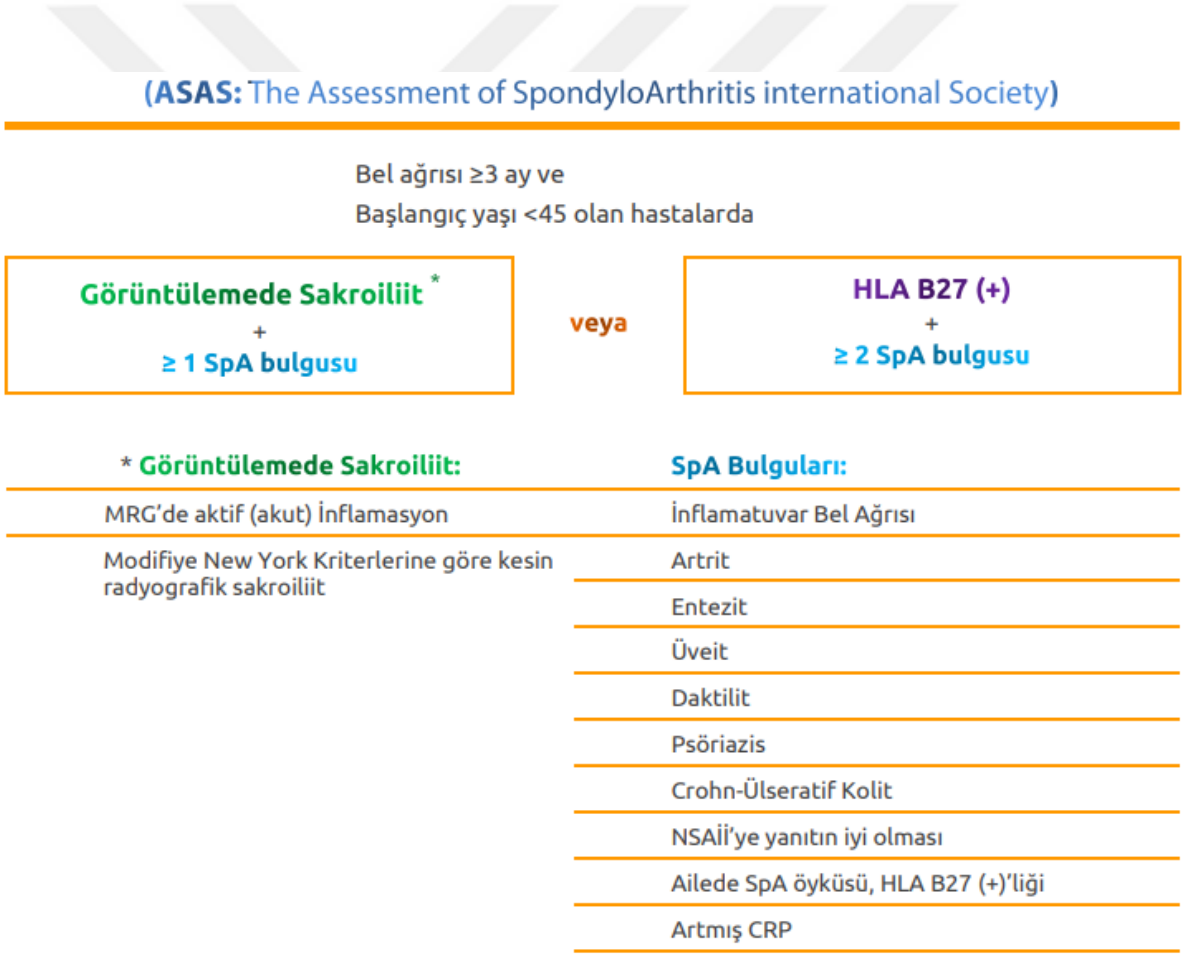
Sakroiliit AS'nin tanımlanmış en erken belirtisidir, ancak periferik eklemler ve eklem dışı yapılar da etkilenebilir. Subkondral dokular granülomatöz olur ve plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar ve kondrositlerle infiltre olur. Zamanla etkilenen eklemlerde düzensiz erozyonlar ve skleroz gelişir. Eklem aralığındaki yapılar kademeli olarak fibrokartilaja dönüşür ve daha sonra kemikleşir. Bu lezyonlar omurgada oluştuğunda, disk kıkırdağının anulus fibrozusu ve omur kemiği marjının birleşimi geri dönüşü olmayan hasara uğrar. Dış anulus fibrozus kemiğe dönüşür ve zamanla vertebra füzyona uğrar. Hastalığın ileri aşamalarında füzyon tipik olarak omurgayı yükselterek "bambu omurgası" olarak adlandırılan uzun kemikli bir sütun oluşturur [29].

2.1.4.Sınıflama ve Tanı Kriterleri

Spondiloartropatilerde radyografik değişiklikler inflamasyona bağlı gelişen yapısal hasarı yansıtırken, inflamasyonun kendisi radyografik sakroiliit gelişmeden yıllar önce Manyetik

Rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanabilmektedir. Bu nedenle inflamauar bel ağrısı olan, ancak direkt grafilerde sakroiliiti olmayan hastalardaki bu dönem 'preradyografik' ya da 'non-radyografik' aksiyal SpA olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda zaman içinde radyografik sakroiliit gelişmektedir (30).

Mevcut kriterlerin yetersiz kalması üzerine ASAS tarafından non-radyografik SpA'nın da dahil olduğu aksiyal SpA ve periferal SpA için yeni kriterler geliştirilmiştir. (şekil 1 ve 2) (30). İnflamatuar bel ağrısı olan 45 yaşın altındaki 649 hastanın değerlendirildiği çalışmada yeni aksiyal SpA kriterlerinin duyarlılığı %82,9, özgüllüğü %84,4 olarak belirlenmiştir (30). İki yüz altmış altı hastayla yapılan çalışmada periferik SpA kriterlerinin duyarlılığı %77,8, özgüllüğü %82,2 bulunmuştur (31).



ŞEKİL 1 ASAS aksiyal SpA sınıflama kriterleri (şekil ftr online internet sitesinden alınmıştır)

ASAS kriterlerine göre kronik bel ağrılı ve 45 yaş altındaki bir hastada MRG veya radyografide sakroiliit bulgularına ek olarak bir SpA bulgusu; eğer HLA B27 pozitif ise ek olarak iki SpA bulgusunun olması aksiyal SpA sınıflaması için yeterlidir.

ŞEKİL 2. ASAS periferik SpA sınıflama kriterleri (FTR online internet sitesinden alınmıştır)

Ankilozan spondilit tanısında modifiye New- York kriterleri kullanılır. Kliniği oturmuş progresif seyreden ankilozan spondilitli hastalar için uzun süredir kullanılan bu kritlerler hastalar için oldukça sensitiftir. Kesin Ankilozan spondilit tanısı için radyolojik kritlerler olmalı ve klinik kritlerden en az biri pozitif olmalı.

Tablo 1 Modifiye New-York kriterleri (32)

Klinik Kriterler:
1- Üç aydan daha fazla süredir egzersizle düzelen, istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve sabah tutukluğu
2- Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması
3- Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonununda azalma
Radyolojik kriterler:
Sakroiliit ünilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Ankilozan spondilit

Ankilozan Spondilit (AS); etiyolojisi bilinmeyen, en sık sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ayrıca diğer eklemleri, entezis bölgelerini etkileyebilen ve eklem dışı tutulum da yapabilen otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin klinik belirtileri genellikle geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [1].

Ankilozan spondilitin diğer bir başlangıç özelliği, entezittir. Topuklar, kostosternal bileşkeler, trokanterik çıkıntılar, tüber iskiadikumlar, spinöz çıkıntılar etkilenen bölgelerin başında gelir.

Hastaların %25-35'inde büyük eklemlerin monoartriti görülür. Periferik artrit hastların %15'inde ilk bulgudur. Diz ekleminde tekrarlayan efüzyonlar görülebilir. Genellikle tek taraflıdır

Hastalık ilerledikçe iskelet sisteminde birtakım deformiteler gelişebilir. Lomber fleksiyon ve ekstansiyon kısıtlılığının yanı sıra lateral fleksiyonların da kısıtlanması tipiktir. Yıllar içinde torakal ve servikal bölgelerde de ağrı ve kısıtlılık ortaya çıkabilir. Torakal vertebralar ve göğüs kafesini oluşturan diğer yapıların (kostovertebral, kostosternal, faset eklemler vb.) etkilenmesi ile göğüs ön duvarında ağrı, sternal/kostal kıkırdak duyarlılığı ve ileri evrelerde göğüs kafesinin solunum esnasında genişleyebilme kapasitesinde azalmaya neden olabilir (33).

Akut anterior üveit, AS'nin en sık (%30) görülen eklem dışı bulgusudur. HLA B27 pozitif hastalarda daha sık görülür. Başlangıç çoğu kez ağrı, bulanık görme ve sulanma semptomlarıyla akut olarak ortaya çıkar. Üveit gelişimi tipik olarak tek taraflıdır. Sıklıkla tekrarlar ve sonraki ataklarda diğer göz de etkilenebilir. Hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda veya ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (34).

AS'de nadir de olsa kardiyovasküler tutulum olabilir. Aort yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, aortit, perikardit ve ritm bozuklukları görülebilir. Aort yetmezliği ve iletim bozukluğu görülme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artar.

Pulmoner tutulum yavaş, ilerleyici, bilateral apikal fibrozis şeklindedir ve hastalığın ileri dönemlerinde görülebilen nadir bir durumdur. Kifoz ve kostovertebral eklem tutulumu nedeni ile göğüs ekspansiyonu azalsa bile artmış diyafragmatik solunum nedeni ile hastaların ventilasyon sorunu olmaz.

Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, SpA'lı hastaların %1-3'ünde görülür. Ayrıca AS'li hastalarda serum IgA düzeyi yüksekliğine bağlı IgA nefropatisi tanımlanmıştır. Kullanılan NSAİİ veya analjezikler de proteinüriye ve renal işlev bozukluğuna yol açabilir.

AS hastalarında erken dönemde ağrı ve sabah tutukluğu, daha geç dönemlerde yeni oluşan sindesmofitler ile zamanla bozulan postüre bağlı gelişen spinal immobilizasyon osteoporoz gelişimini kolaylaştırmaktadır. Kemik kaybının patogenezinde inflamatuar aktivite de rol oynamaktadır. Uzun süreli ve ileri dereceli olan AS hastalarında lomber bölge kemik mineral yoğunluğu, osteofit ve kalsifikasyonlardan dolayı yalancı pozitiflik verebileceği için femoral bölge daha değerlidir. Eğer bambu kamışı oluşmuş ise kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) daha uygundur.

Kronik yorgunluk, ağrılar ve tutukluk nedeni ile uyku bozukluğu da AS hastalarında önemli bir sorun olabilir (35).

2.1.5.2. Non-Radyografik aksiyel spondiloartrit

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit (axSpA) terimi, direk radyografi ile sakroiliit bulguları gösterilemeyen, dolayısıyla ankilozan spondilit (AS) için modifiye New York kriterlerini karşılayamayan, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) saptanabilen SpA olgularını ifade eder. Bu olguların tamamında değil, sadece bir kısmında ilerde radyografik sakroiliit, yani klasik AS gelişmektedir.

Non-radyografik axSpA ile AS olgularının çakışan ve benzer özellikleri olsa da, bazı farklı yönleri de vardır. Örneğin AS'ye göre kadın prevalansı daha yüksek ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri daha düşüktür. Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi ve tedavi gereksinimleri benzer olsa da, anti-TNF yanıtının AS grubuna göre hafif daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Ancak aktif olgularda tedavi yanıtı benzerdir. CRP yüksekliği ve MRG ile şiddetli aktif inflamasyon olan olgularda, ilerde klasik AS'a dönüşme olasılığı daha yüksektir. (2)

SpA'da ilk yakınma genellikle genç erişkin dönemde başlayan bel ağrısı ve tutukluğudur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması, hareketle azalması ve non- steroid anti inflamatuar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt vermesidir. Ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize edilmesi güçtür ve sinsi başlangıçlıdır. Hastalığın bu erken evresinde ağrı sakroiliak eklemlerde lokalizedir, ancak iliak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yayılabilir. Ağrının özellikle sağ ve sol gluteal bölgeler arasında yer değiştiriyor olması karakteristiktir.

Kronik bel ağrılı hastalarda SpA olasılığı %5 iken inflamatuar tipte bel ağrısı olanlarda bu oran %14'e çıkar (36). İnflamatuar bel ağrısının kritlerieri tablo 2 de veirmiştir. Bel ağrısı toplumda çok sık görülen bir yakınma olduğundan SpA tanısı yıllarca gecikebilir. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 5 yıl olup juvenil başlangıçlı formlarda, kadınlarda ve HLA B27 negatif kişilerde daha da uzamaktadır (36). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada tanı süresi ortalama 6 yıldır, şayet HLA B27 negatif ise bu süre 9 yıla kadar uzamaktadır (37)

Tablo 2: İnflamatuar bel ağrısı kriterleri (32)

ASAS uzman kriterleri
1. 40 yaş altında başlama
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelmeme
5. Gece ağrısı

2.1.6. Fizik muayene

AS'nin erken tanısı ve takibi için özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde lomber lordozun kaybı inspeksiyonla tespit edilebilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon, dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan el-parmak ucu-zemin mesafesinin ölçümü ile değerlendirilebilir. El-parmak ucu-zemin mesafesi kadınlarda 0, erkeklerde ise 10 cm'ye kadar normaldir. Öne fleksiyonu değerlendirmede kullanılan bir diğer

test de Dr. Von P. Schober tarafından 1937'de tanımlanan Schober testidir. Hasta ayakta dik dururken posterior superior ilaik çıkıntı (venüs gamzeleri) hizasındaki 5'inci lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken yere eğilmesi istenir ve tekrar ölçüm yapılır. Ondört cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Modifiye Schober testinde ise 5. lomber vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir. Hastanın dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir, işaretlenen bu mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilir. İki ölçümden iyi olan değer kaydedilir. Modifiye Schober testinde 5 cm'den az miktarda artış gözlenmesi spinal mobilitede azalma olduğu anlamına gelir. Lateral spinal fleksiyonun değerlendirilmesinde dizler ekstansiyonda iken hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır. Orta parmak hizası işaretlenir. Hasta yapabildiği kadar lateral fleksiyon yapar ve orta parmak hizası tekrar işaretlenir. İki ölçüm arasındaki fark hesaplanır. Her iki yan için de elde edilen sonuçlar toplanıp ikiye bölünerek ortalama değer elde edilir Erken dönemde spinal mobilitedeki azalmaya kemik ankilozdan çok, aksiyel iskeletin inflamasyonu ve buna eşlik eden paravertebral kas hassasiyeti ve tutukluğunun yol açtığı düşünülmektedir.

Servikal omurga tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılan ölçümler çene sternum mesafesi, hasta duvara yaslandığında ölçülen oksiput duvar ve tragus duvar mesafeleri ve hasta dik pozisyonda otururken gonyometre ile ölçülen servikal rotasyondur. Sakroiliak eklem üzerine basınç uygulanması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürebilir. Hastanın yan yatarak alttaki kalça ve dizi fleksiyona getirdiği ve muayene eden kişinin hastanın arkasına geçerek, üstteki bacağı arkaya doğru hareket ettirdiği Mennel testi sakroiliak eklem patolojisini akla getirir. Gaenslen testinde, hasta sırtüstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir. Hekimin her iki dize zıt yönlerde direnç uygulaması ile test edilen tarafta sakroiliak eklem bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır. FABER (Fleksiyon–abduksiyon-eksternal rotasyon) testi ile karşı sakroiliak bölgede ağrı oluşabilir. Fakat sakroiliak eklem ligamanlarının hareketi engelleyecek kadar kuvvetli olması durumunda veya inflamasyonun yerini fibrozis veya kemik ankilozunun aldığı geç dönemlerde bu testler negatif bulunabilir (34).

Göğüs ekspansiyonun azalması, özellikle genç hastalarda AS'nin önemli bulgularındandır. Göğüs çevresi, hasta ayakta ve ellerini başının arkasında birleştirmiş pozisyonda iken, dördüncü interkostal aralıktan veya kadınlarda meme altı hizasından ölçülür. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında derin ekspiryum ve derin inspiryum arasındaki fark ölçülür. Normalde bu mesafe 5 cm'nin üzerindedir, 2,5 cm'den az olması patolojiktir. AS'li

hastalardaki bu azalma kostovertebral eklemlerin tutulduğunu gösterir (38).

Tuber iskiadikumlar, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manubriosternal bileşkeler, iliak kanatlar, simfizis pubis, topuklar ve tibial tüberküllerde entezit nedeni ile palpasyonla hassasiyet saptanabilir.

Zaman içerisinde torakal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir. Ağrı, inflamasyon ve yerçekiminin etkisiyle antefleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi sırtını duvara yasladığında tragus-duvar ve occiput-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir. Kalça eklemleri tutulmuşsa zamanla fleksiyon kontraktürleri gelişir. AS hastalarında ağırlık merkezinin dengelenmesi için diz hafif fleksiyonda durur. Abdominal solunum ön planda olması nedeniyle karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar (34).

2.1.7. Görüntüleme yöntemleri

SpA'ların, özellikle de AS'nin tanısı ve sınıflandırılmasında görüntüleme yöntemleri çok önemlidir. SpA'larda tipik radyolojik bulgular omurga ve sakroiliak eklemlerde görülür.

2.1.7.1. Konvansiyonel radyografiler

Sakroiliit SpA tanısında en erken bulgulardan birisidir. Eklemin sinovyal zar ile kaplı 1/3 alt kısmından başlar. Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeniyle eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zamanla eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Eklemin iliak tarafını kaplayan kıkırdak, sakral tarafını kaplayan kıkırdaktan daha incedir. Bu yüzden erozyonlar ve subkondral skleroz tipik olarak önce iliak tarafta izlenir ve daha belirgin olma eğilimindedir.

Sakroiliak eklemlerinde yapısal değişiklikler olan hastaların %95'inde konvansiyonel radyografiler tanı koymak için yeterince duyarlıdır. Özellikle non radyografik aksiyel spondiloartrt vakalarındaki sakroiliit MRG ile görüntülenmelidir. Akut kemik iliği ödemi MRG ile görüntülenir ise non-radyografik tanısı konulabilir.

Sakroiliit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklemin tam olarak görülmesini engelleyebileceği için yeterli olmayabilir. Sakroiliak eklemleri görüntülemek için pelvisin frontal düzlemle 30°'lik açı ile görüntülendiği Ferguson grafisi ve oblik grafiler istenilebilir. Sakroiliak eklemin dejeneratif

değişiklikleri ile osteitis kondensans ilii (kadınlarda görülen, sakroiliak eklemlerin iliak yüzlerinin erozyon olmaksızın sklerozu) sıklıkla sakroiliit ile karışabilir.

Sakroiliak eklemden sonra tutulum genellikle lomber bölgeden başlayarak yukarı doğru devam eder. AS'de omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar. Direkt grafide omur köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünümü Romanus lezyonları olarak adlandırılır. Anulus fibrosis'in dış kenarı boyunca oluşan ossifikasyon, vertebralar arasında ince kemik köprüleri oluşturur. Bunlara sindesmofit adı verilir. Ön-arka torakolomber grafide vertebralar boyunca, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm bambu kamışı olarak değerlendirilir.

Tendon ve bağların yapışma yerlerinde özellikle kalkaneus, iliak krista, femur trokanterlerinde, iskiyal tuberositaslar olmak üzere kemik erozyonları ve osteitis sık görülür.

Kalça ve omuz tutulumu olursa eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyinin dış kenarlarında osteofit oluşumu ve bazen eklem ankilozu görülebilir.

2.1.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel grafiler osteoproliferatif değişiklikleri gösterdiğinden hastalığın erken dönemindeki aktif inflamasyonu gösterme kapasitesi olan MRG erken tanıda yarar sağlar.

Özellikle non radyografik aksiyel spondiloartrt vakalarındaki sakroiliit MRG ile görüntülenmelidir. Bu hastalarda pelvis grafisi yetersizdir.

İntravenöz gadolinyum injeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekanslar ile elde edilen dinamik MRG kapsülit, sinovit, entezit gibi aktif inflamasyon bulgularını gösterebilir. Kısa tau inversiyon geri elde etme (short tau inversion recovery-STIR) sekansı kas iskelet sisteminin inflamatuar durumlarında sık görülen bir bulgu olan kemik iliği ödemini saptamada çok duyarlıdır.

MRG ile aktif sakroiliit varlığının radyografik sakroiliit gelişiminden 3-7 yıl önce saptanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (39). MRG'nin sakroiliiti saptamada duyarlılığı %81, özgüllüğü %88 olarak saptanmıştır (40). MRG sadece aksiyal iskelette entezit ve sinovitin belirlenmesi için değil, periferal eklemlerin ve entezlerin görüntülenmesi için de yararlıdır

2.1.7.3. Bilgisayarlı Tomografi

BT, sakroiletin eklemde oluşturduğu erozyon ve kemik sklerozunun görüntülenmesinde konvansiyonel radyografiden daha üstündür. BT küçük ankiloz alanları ve erozyon gibi erken kemik değişikliklerinin saptanmasında güvenilir bir metottur. Ancak sakroiliak eklemde inflamasyonu göstermede MRG daha güvenilirdir (39). Direkt grafilerin normal olduğu ve MRG'nin kontrendike olduğu (hastada kalp pili olması vb.) durumlarda sakroiliit varlığı BT ile değerlendirilebilir.

2.1.7.4. Ultrasonografi

Eklem ve tendonların ultrasonografi (USG) ile görüntülemesinin de tanıda yeri vardır. USG MRG'ye nazaran daha az maliyetli olmasına rağmen başarısı yapan kişiye ve kullanılan cihaza bağımlıdır. Sakroiliit ve spondilit nedeniyle paraspinal dokularda çeşitli derecelerde artan vaskülariteyi tespit etmede kas iskelet sistemi USG'sinin potansiyelini araştıran çalışmalar vardır. Bazı veriler AS'nin erken tanısında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde renkli Doppler USG'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir (41). Aşil tendiniti gibi entezitlerin değerlendirilmesinde USG yararlı olabilir.

2.1.7.5. Kemik sintigrafisi

Sakroiliak eklem kemik sintigrafisi sadece inflamasyonun aktif olduğu dönmede artmış tutulum ile sakroiliiti saptamada yardımcıdır. Tek taraflı tutulum varsa daha güvenilirdir. Sintigrafinin sakroiiit saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü MRG'ye göre düşüktür. Preradyografik sakroiliitte duyarlılığı %49,4, mekanik bel ağrılı kontrol grubunda %78,3 olarak saptanmıştır (42).

2.1.8. Laboratuvar

SpA tanısı için özel bir laboratuvar testi yoktur. CRP, serum amiloid A ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları hastaların çoğunda norma saptanabilir (43). AS'li hastalarda normal CRP değerlerinde de klinik parametrelere göre aktif hastalık olabileceği unutulmamalıdır. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış ve hafif normokrom normositer anemi görülebilir. AS'li hastalarda romatoid faktör ve anti nükleer

antikor pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir.

HLA B27 erken SpA tanısı için önemli bir faktördür, ancak bir toplumda HLA B27 testinin performansı o toplumdaki HLA B27 prevalansına bağlıdır. HLA B27 rutin istenilen bir tarama ya da tanı testi olarak kabul edilmemektedir. Öykü ve fizik muayenenin SpA'yı düşündürdüğü ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda tanıya yardımcı olabilir.

2.1.9. Değerlendirme ve İzlem

SpA'da hastalığın çeşitli yönlerden değerlendirilmesi ve takibi için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog skala (VAS) en etkili yöntemdir. Numerik skalanın kullanımı daha kolaydır ve VAS yerine kullanılabilir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde Modifiye Schober, tragus-duvar mesafesi, servikal rotasyon, lateral lomber fleksiyon ve intermalleolar mesafenin dahil olduğu Bath AS Metroloji İndeksi (BASMİ) geliştirilmiştir (44).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, dokunmaya duyarlılık ve sabah tutukluğundan oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (45).

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) spinal ağrı, periferik eklem ağrısı, sabah tutukluğu, hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi ve laboratuvar parametrelerinden oluşan hastalık aktivitesi değerlendirme ölçeğidir. Laboratuvar parametresi olarak CRP ve ya ESH kullanılabilir. (46). ASDAS-CRP değerinin 1,3'ün altında olması inaktif hastalık, 1,3-2,1arası orta aktivite, 2,1-3,5 arası yüksek aktivite ve 3,5 üstünde olması çok yüksek aktivite olarak kabul edilir (47).

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFİ), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş olan Dougados Fonksiyonel İndeksi'nden daha üstün olduğu gösterilmiştir (48). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (49-50-51)

Değerlendirmede sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere

geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntem, omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRİ yaygın olarak kullanılmaktadır (52).

Birkaç uzun süreli çalışmanın sonucunda, AS`li hastaların çoğunluğunun prognozunun iyi olduğu gösterilmiştir. Yanlızca %10-20 lik bir grupta, uzun süreli sakatlık gelişir. Prognozu tahmin etmede bazı faktörler yardımcı olabilir. Hastalığın şiddetli başlaması, eklem dışı komplikasyonlarının olması, tedaviye başlandığı dönemde hastalığın şiddeti, tedavinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu önemlidir.

2.1.10. Tedavi

Spondiloartropatilerin tedavisinde temel hedef hastalarda ağrı, sabah tutukluğu ve yorgunluk gibi klinik semptomları iyileştirmek, hastalık progresyonunu ve yapısal hasarı önlemek, fiziksel ve psiko-sosyal işlevleri korumak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavide hasta eğitimi, ilaçlar ve egzersizin hepsi çok önemlidir. Tedavi mevcut klinik bulgular (aksiyel, periferik, ekstraartiküler) ve hastalık aktivitesi, prognostik faktörler ve hastanın genel klinik durumu göz önünde bulundurularak hastaya göre bireyselleştirilmelidir.

Spondiloartropatilerin tedavisinde NSAİİ'ler, ağrı ve tutukluk semptomlarının azaltılmasında hızlı etki (48-72 saat) gösteren birinci basamak tedavidir. NSAİİ ile tedavi edilen AS'li hastaların yaklaşık %70-80'inde, mekanik bel ağrısı olan hastaların ise %15'inde semptomatik düzelme sağlanmıştır (53). Aynı zamanda NSAİİ'lere yanıtın iyi olması, AS'e bağlı inflamatuar bel ağrısının diğer kronik bel ağrısı nedenlerinden ayrılmasında tanısal öneme sahiptir.

Ankilozan spondilit tedavisinde birçok NSAİİ'nin etkinliği gösterilmiş olmasına karşın, etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur. NSAİİ tedavisi ile optimum etki elde edilebilmesi için, tolere edilebilen maksimum dozda yaklaşık iki hafta süre ile uygulanması gerekmektedir. Etkinlik açısından bireysel farklılıklar olması nedeniyle eğer bir NSAİİ'den yanıt alınamazsa tercihen başka bir sınıftan NSAİİ denenebilir. Tedavi süresince hastalar gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Ankilozan spondilitte görülen aksiyel tutlumun tedavisinde ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre, sülfasalazin (SSZ) kullanımı ile ilgili bir kanıt mevcut değildir. Ancak periferik artrit tutulumu olan AS'li hastaların tedavisinde SSZ önerilmektedir (54).

Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalarda tedaviye DMARD eklenmesinin ek bir yararı görünmemektedir. Periferik artriti olan hastaların tedavisinde ise başta SSZ (2-3 gr/gün)

verilebilir. Aynı zamanda SSZ, anterior üveit atak ve şiddetinin azaltılmasında, daktilit ve entezit tedavisinde kullanılabilir.

TNF-α bloke edici ajanların gündeme gelmesi son yıllarda AS ve diğer SpA'ların tedavisinde en önemli gelişmedir. Bu hastalık grubunun patofizyolojisinde aşırı miktarda salgılanan TNF-α, sakroiliit, kıkırdak hasarı ve kemik erozyonları ile ilişkilidir. Günümüzde AS tedavisinde onay almış 5 tane TNF-α bloke edici ajan; infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab'tır. Ayrıca IL-17 blokeri sekukinumab da tedavide kullanılmaktadır.

AS ve non-radyografik SpA'lı hastalarda TNF-α bloke edici ajanların etkinliğinin araştırıldığı bir metanalizde plaseboya göre BASDAI, BASFI ve ASAS40 yanıtının anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TNF-α bloke edici ajanların etkinliği AS ve non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda benzer olarak bulunmuştur (55). AS'li hastalarda adalimumab, infliksimab ve etanercept tedavisinin etkinliklerinin indirekt karşılaştırıldığı bir metaanalizde bu üç ajan arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (56)

2.2.OKSİTOSİN

Oksitosin arka hipofizden salınan 9 aminoasitten oluşan peptid hormondur. Sistein-Tirozin- izolösin- glutamin- asparajin- sistein- prolin- lösin- glisin aminoasit dizilimine sahiptir. 1 internasyonal ünite (IU) oksitosin 2 mikrogram pür peptide eşdeğerdir. Oksitosinin atom ağırlığı 1007 daltondur. 1 mol oksitosin 1007.19 gramdır. Buradan hesap edilirse yaklaşık olarak 1 Ü oksitosin, 2 nmol eşdeğeridir.

1906 yılında Sir Hanry Dale tarafından bulunmuştur. Dale arka hipofiz ekstraktının gebe kedilerde uterus kontraksiyonu sağladığını göstermiştir. Yunancada hızlı doğum anlamına gelen oksitosin adını vermiştir.

Oksitosin sekansı çıkarılan ve sentezi yapılan ilk peptid hormondur. 1953 yılında Vincent du Vigneaud tarafında ilk sentez edilmiş ve bu buluş 1955 yılında Nobel ödülü almıştır (57).

Oksitosin esas olarak hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde, magnosellüer nörosekretuar hücrelerde yapılıp, arka hipofize, nörofizin aracılıklı aksonal transport ile taşınır. Ayrıca bu bölgeden çıkan aksonlar nukleus akkumbense projekte olurlar (58).

Oksitosinerjik nöronlar beyin ve beyin sapında geniş projeksiyona sahiptirler (59). Oksitosinin, beyin omurilik sıvında (BOS) ölçümlerinden diürnal ritmi olduğu bilinmektedir.

Plazmada diürnal ritmi mevcut değildir (60). BOS içinde bulunan oksitosin limbik sistem, beyin ve medulla spinalis orjinlidir. Oksitosin reseptörü membranda bulunur ve Gq üzerinden etkilidir.

2.2.1. Oksitosin ve santral sinir sistemi

Oksitosin reseptörü beyinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. Basal ganglionlar, limbic system (santral amygdaloid nukleus, ventral subikulum, talamus, hipotalamus ventromedial nukleus), beyin sapı, spinal kord oksitosin reseptörünün bulunduğu yerler arasındadır (61).

Oksitosin hayvanlarda lokomotor aktiviteyi azaltır. Yüksek doz oksitosin sedatif etkiler oluşturur. Oksitosinin davranış etkileri 1 saatte maksimuma oluşır, 24 saat içinde kaybolur (62).

Sağlıklı erişkinlere oksitosin verilmesi sinirlilik ve anksiyetede azalma oluşturmaktadır. Buna ek olarak öğrenmede azalma meydana gelir (63).

Oksitosinin analjezik etkisi bildirilmekle beraber tüm çalışmalarda bu etki gösterilmemiştir (70-71).

Köpeklerde spinal kord kompresyonu ile oluşturulan boyun ağrısında BOS sıvısında oksitosin miktarı artar. Köpeklerde lateral ventriküle oksitosin enjeksiyonu analjezik etkilere sebep olur (73,74).

Santral uygulanan ADH'ın anti-piretik etkisi iyi bilinmektedir. Oksitosinde yüksek dozda ICV uygulandığında zayıf anti-piretik etki gösterir (75).

Oksitosinin periferik veya santral yolla uygulanması yeme davranışını azaltır. Yiyecekler, CCK veya anoreksiya indukleyen ajanlar oksitosin salımını arttırarak iştahı keserler (76).

Sıçanlarda santral uygulanan oksitosin grooming davranışında artma oluşturur. Sıçanlarda grooming stresörler karşı verilen bir yanıttır. Grooming anksiyeteyi azaltır, çiftler arasındaki bağlanmayı kolaylaştırır (77).

Erbas ve arkadaşları rotenon ile oluşturulan Parkinson modelinde oksitosinin sinir koruyucu etkilerini ve Parkinsonda artan striatal elektriksel aktivite artışını azalttığını göstermişlerdir. (78). Erbas ve arkadaşları sepsis modeli geliştirilen sıçanlarda oluşan kritik hasta nöropati ve miyopatisinde oksitosinin koruyucu etkisini göstermişlerdir (79).

Ayrıca Leuner ve arkadaşları periferal oksitosin uygulanmasının soğuk suda zorlu yüzme stresi oluşturulan sıçanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu ve nörogenezisi stimule ettiğini göstermiştir (80).

2.2.2. Oksitosin ve inflamasyon

Oksitosinin anti-inflamatuar etkisinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (81). Oksitosinin anti-inflamatuar etkisi sıçan ve ginea pigte oluşturulan deneysel ülser ve kolit modellerinde de gösterilmiştir. Sepsis sonucu oluşan multipl organ yetmezliğine karşı korucu olduğu bilinmektedir (82,83).

Oksitosin, yanık sonucunda nötrofillerde malonedialdehit ve miyelo-peroksidaz artışını önler. Böylelikle mide mukozasındaki hasarı azaltır (84). Böylelikle Spa tedavisinde kullanılan

Karaciğerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı öncesi oksitosin verilmesi transaminazların ve sistemik dolaşımdaki TNF-alfa yükselmesini önler (85).

Hamsterlerde stres induksiyonu sonucu oluşan kortizol yükselmesini baskılar ve yara iyileşmesini hızlandırır (86). Oksitosin monosit-makrofaj infiltrasyonunu baskılar (87).

Miyokard infarktüsünde, infarkt sahasında IL-6 artışını önler (88).

Bakteri lipopolisakkaritleri ile induklenen inflamatuar sitokin (ACTH, kortisol, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF) artışını inhibe eder (89).

Oksitosinin 100 ve 1000 µgr/kg dozlarında oldukça güçlü anti-inflamatuar özellikte olduğu gösterilmiştir (90). Yine benzer etki ile oksitosinin damar duvarındaki aterosklerotik plaklardaki inflamatuar süreçleri azalttığı ve plak stabilizasyonuna neden olduğu bilinmektedir (91).

2.2.3. Oksitosin ve kemik

Oksitosin ayrıca trofik bir hormon gibi çalışmaktadır. Kemikte osteoblastik aktivasyon yaparken, osteoklastları inhibe ederek kemik kitlesinde artış yapar. Bu nedenle özellikle gebelik ve laktasyon döneminde kemik kitlesindeki restorasyondan sorumludur (92). Böylelikle SpA hastalarında gelişebilecek sekonder osteoporozda faydalı olur

Oksitosin, matriks metalloproteinazları düzenleyerek kıkırdak matriks yıkımını önler. Yakın zamanda bulunan bu özellik ile osteoartrit hastaları için tedavi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. (93)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı almış hastalar ile 2012 ASAS klasifikasyon kriterlerine göre non radyografik aksiyal spondilartrit tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınma yaşı 18-65 yaş arası olarak belirlendi. Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya alınacak gönüllülere çalışmanın amacı, süresi, uygulanacak tedavi ve alternatif tedavi yöntemleri sözlü ve yazılı olarak anlatıldı ve bilgilendirilmiş olur formu alındı (Ek-3)

Dicle üniversitesi tıp fakültesi romatoloji polikliniğine Mart 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında müracaat eden ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 71 nonradyografik aksiyel spondilartrit ve 38 ankilozan spondilit hastası alındı. Kontrol grubu FTR polikliniklerine mekanik kaynaklı non romatizmal ağrılarla müracaat eden ve dahil edilme, dışlanma kriterlerini karşılayan 67 kişiden oluşturuldu

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

1- 18-65 yaş arası
2- Kooperasyon kurulabilen
3- Modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit ve/veya ASAS klasifikasyon kriterlerine göre non radyografik spondilartrit tanısı almış hastalar

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1- >7.5 mg/gün kortikosteroid tedavisi alıyor olmak
2- Malignensi öyküsü olmak
3- Psöriazis hastaları
4- Başka bir inflamatuar romatizmal hastalığı olmak
5- Gebelik veya lohusalık döneminde olmak
6- Otoimmün bir hastalığa sahip olmak
7- Diabetes mellitus, akut enfeksiyon, troid disfoksiyonu, metabolik sendromu bulunmak

8- Evre 3-4 kalp yetmezliği olması

3.2. Çalışma dizaynı

Dicle üniversitesi tıp fakültesi hastanesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalı romatoloji polikliniğine Mart 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine uygun olanları çalışmaya alındı.

Hastalar öncelikle çalışma hususunda bilgilendirildi. Hastaların yazılı ve sözlü onamları alındı.

Hastaların daha önce HLA-B27 testlerinin istenip istenmedikleri kontrol edildi ve pozitif olanlar not edildi. Daha önce istenmemiş olanlar genetik yatkınlık açısından bilgilendirildi. HLA-B27 düzeyinin ölçülmesini isteyenler endikasyon dahilinde ek olarak bu test gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunda bulunan bireylerin hemogram, ESH, CRP ve serum oksitosin düzeyleri çalışıldı

Hastaların tanı tarihi, kullandıkları ilaçları, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi başka hastalıkları olup olmadığı, alkol ve sigara alışkanlıkları kaydedildi.

Hastaların daha önce üveit geçirip geçirmediği kaydedildi. Hastaların periferik spA açısından daha önce artrit geçirip geçirmedikleri de sorgulandı. Hastaların klinik aktivitesini berlilelemede BASDAİ ve BASMİ skorları ölçüldü. Her hasta için ayrı olarak not edildi. BASDAİ ve BASMİ skorları için gerekli açıklamalar hastalara yapıldı. (Ek 1 ve Ek 2)

BASDAI 6 sorudan oluşmaktadır. Sorular; yorgunluk, spinal ağrı, periferal eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır. Sonuncu soru sabah tutukluğunun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesi şeklindedir. Hastaların geçen haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplamaları istendi. İlk 5 sorunun 10cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Başlangıç ve bitişinde sırasıyla "yok-çok şiddetli" kelimeleri yer almaktaydı. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor sağlandı. Böylece her semptoma eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu. Ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi (0-10).

BASMI AS'li hastalarda spinal mobilitenin değerlendirmesini kapsayan kombine bir indekstir. Değerlendirmeler lateral lomber fleksiyon, tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, intermalleoler mesafe ve servikal rotasyonu içerir. Bu ölçümler aksiyel durumu yansıtmada klinik olarak kullanışlı ve güvenilir bulunmuştur. AS"yi karakterize eden radyolojik spinal değişiklikleri ve yumuşak doku tutulumunu kapsayan kullanışlı bir ölçümdür (44). Hastalarda BASMI hesaplaması yapıldı. Bu ölçüm tragus duvar mesafesi, lomber fleksiyon, servikal rotasyonlar (sağ ve sol rotasyon toplamının ortalaması alındı), lomber lateral fleksiyon farkı (sağ ve sol lateral fleksiyon fark toplamının ortalaması alındı), intermalleoler mesafe ölçümlerini içermekteydi. Aynı zamanda oksiput-duvar mesafesi, çene-sternum mesafesi, göğüs ekspansiyonu ölçüldü. Hastaların eklem rotasyon hareket açıklıklarını değerlendirmek için goniometri kullanıldı. Oksiput duvar mesafesi ölçümü için hasta ayakta ve duvara arkası dönük pozisyonda kalça ve dizleri olabildiğince düz olacak şekilde durdu ve başını nötr durumda mümkün olduğunca duvara değdirmeye çalıştı. Bu sırada oksiput duvar mesafesi cm cinsinden ölçüldü.

Tragus duvar mesafesi için hasta ayakta ve duvara arkası dönük olarak, kalça ve dizleri olabildiğince düz olacak şekilde, hasta başını rotasyon yapmadan mümkün olduğunca duvara değdirmeye çalıştı. Bu pozisyondayken sağ tragus-duvar arasındaki horizantal mesafe ölçüldü. Hastaların göğüs ekspansiyonu eller rahat pozisyonda dururken ön 4. interkostal seviyedeki maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki mesafe değerlendirildi. Schober ve modifiye schober testi için her iki superior iliak spine arasındaki hayali çizgide bir nokta işaretlendi. Bu noktadan 10cm yukarısı ve 5cm aşağısı işaretlendi. Daha sonra hastaya maksimum antefleksiyon yaptırıldı. Hasta bu pozisyondayken schober için daha önce işaretlenen 10cm"lik mesafe, modifiye schober için 15cm"lik mesafe tekrar ölçüldü ve iki ölçüm arasındaki farklar hesaplanarak kaydedildi. Yine maksimum antefleksiyon poziyondayken el-yer mesafesi ölçüldü. Lateral spinal fleksiyon ölçümü için hasta ayakta iken ve dizler tam ekstansiyondayken hastanın sağ ve sol orta parmak ucu zemin arası ölçüldü, daha sonra sağ ve sola tam lateral fleksiyondayken bu aralık tekrar ölçüldü. Aradaki fark kaydedildi. İntermalleoler mesafe için hasta supin pozisyonda yatarken kalçalardan olabildiğince abduksiyon yaptırıldı ve iç malleolar arası mesafe ölçüldü.

Oksitosin testi için alınan serum örnekleri eppendorf tüplere ayrılarak analiz yapılana kadar -80 ºC'de saklandı. Her iki grupta; hasta ve kontrol örnekleri, yeterli sayıya ulaştıktan sonra; oksitosin düzeyleri için ayrılan serum örnekleri, çalışma prospektüsüne uyularak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle, Biotek ELx50 ELISA yıkayıcısı ve Biotek

ELx800 ELISA okuyucusu kullanılarak çalışıldı. LOT NUMARASI: NHFM62V3 katalog numarası: E-EL-0029

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 sürüm ve Microsoft Office Excel 2010 programı kullanıldı. Elde edilen veriler için yüzdelik, aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız 3 grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uyup uymadığına göre student-t testi beya Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik karşılaştırılmalarda ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon karşılaştırılmalarında normal dağılıma uyup uymadığına göre Pearson korelasyon testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık için $p< 0.05$ olarak kabul edildi

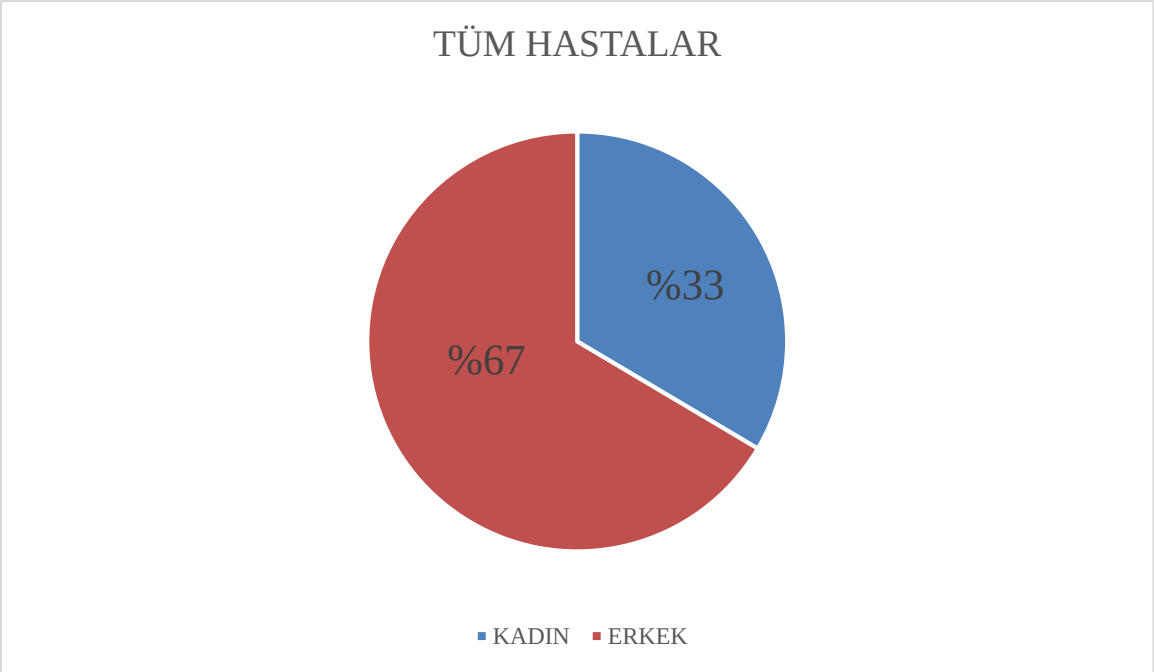
4. BULGULAR

Çalışmaya Mart 2017- Ekim 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon anabilim dalına ait romatoloji polikliniklerine başvuran; Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı konan ve ASAS kriterlerine göre non – radyografik aksiyel spA tanısı alan 109 gönüllü hasta ve 67 gönüllü kontrol dahil edildi.

Hastalardan 3 tanesinin oksitosin materyali sehven alınamadı. 2 Hasta ise formları doldurdu ancak kan materyalini vermeyi reddetti. Sonuçta oksistosin değeri ölçülebilen hasta sayısı 104 olarak çalışmaya yansıtıldı.

Çalışmaya katılanlar; ankilozan spondilitli, non radyografik aksiyel spondiloartritli ve kontrol grubu olarak 3 ayrı gruba ayrıldı.

Ankilozan spondilitli hastalar grup 1 olarak adlandırıldı. Non radyografik aksiyel spondiloartitli hastalar grup 2 olarak adlandırıldı. Kontrol grubu ise grup 3 olarak adlandırıldı.



Grafik 1: çalışmaya katılanlar içerisinde kadın erkek oranları

AS' li hastaların olduğu 1. grupta 38 kişi yer aldı. Bu grupta 5 kadın hasta 33 erkek hasta vardı. Bu hastaların demografik klinik ve labaratuar bulguları oranları Tablo 3'de verilmiştir.

AS grubu	YAŞ	HASTALIK SÜRESİ (yıl)	ESH (mm/saat)	CRP (mg/l)	BASMİ	BASDAİ	OKSİTOSİN DÜZEYİ (pg/ml)
KİŞİ	38	38	38	38	38	38	38
ORTALAMA	38,66	11,16	9,16	1,1208	7,87	3,579	518,353
STANDART SAPMA	7,316	6,961	9,377	2,0239	2,120	1,773	88,425

Tablo 3: AS' li hastalarda teze alınan parametrelerin ortalama değerleri

Non radyografik aksiyel spondiloartritli hastalar Grup 2 olarak isimlendirildi. Bu grupta 41 erkek ve 30 kadın olmak üzere toplam 71 katılımcı vardı. Bu hastaların demografik, klinik ve labaratuar bulguları Tablo 4' de verilmiştir. Bu hastaların 5'nin serum oksitosin düzeyleri teknik nedenlerden dolayı ölçülemezken, bir hasta da bilgilerini verdikten sonra çlaışmaya katılmaktan vazgeçti

NON-RD AX SPA Grup 2		YAŞ	HASTALIK SÜRESİ yıl	ESH Mm/saat	CRP Mg/l	BASMİ	BASDAİ	OKSİTOSİN DÜZEYİ Pg/ml
	KİŞİ	70	60	69	70	70	70	66
ORTALAMA		32,73	6,05	8,42	0,944	5,41	3,18	517,941
STANDART SAPMA		8,058	4,904	6,822	1,232	0,57	1,30	90,694

Tablo 4: Grup 2 için çalışmaya dahil edilen parametrelerin ortalama değerleri

Kontrol grubuna alınan 67 kişinin 43 ü erkek ve 24 ü kadındı.

Kontrol grubuna alınan katılımcıların demografik ve labaratuar bulguları tablo 5'de verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların sadece ESH, CRP ve oksitosin düzeyleri ölçüldü.

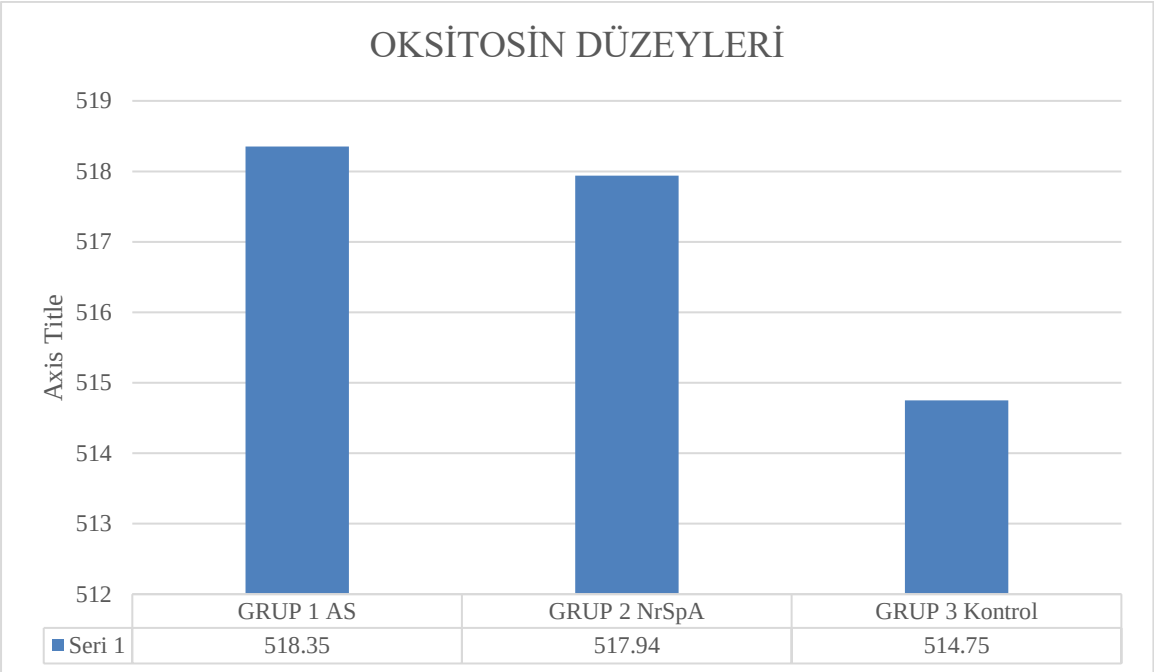
Kontrol grubu ortalama değerler		YAŞ	HASTALIK SÜRESİ yıl	ESH Mm/saat	CRP Mg/litre	BASMİ	BASDAİ	OKSİTOSİN Pg/ml
KİŞİ		67	67	66	66	0	0	67
ORTALAMA		33,31	,00	4,68	0,42			514,757
STANDART SAPMA		7,289	,000	3,630	0,23			94,555

Tablo 5: Kontrol grubu için bakılan parametrelerin ortalama değerleri

As grubunda bulunan 38 hastadan 21 hasta HLA B27 pozitif, 14 hasta HLA B 27 negatif idi. Non-radyografik aksiyel SpA grubunda ise 15 hasta HLA B 27 pozitif, 44 hasta HLA B 27 negatifti. AS grubunda 3, nr-aksiyel SpA grubunda 11 hastaya; dolayısı ile toplamda 14 hastaya teknik nedenlerden dolayı HLA B 27 bakılamadı.

Gruplar birbirleriyle cinsiyet açısından Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında AS grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunurken (p=0.013), nr-aksiyel SpA ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farlılık bulunmadı (p=0.439). AS ve nr-aksiyel SpA grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.002)

3 grup arasında serum oksitosin konsantrasyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0.973). oksitosin düzeyleri grafik 3'de verilmiştir.

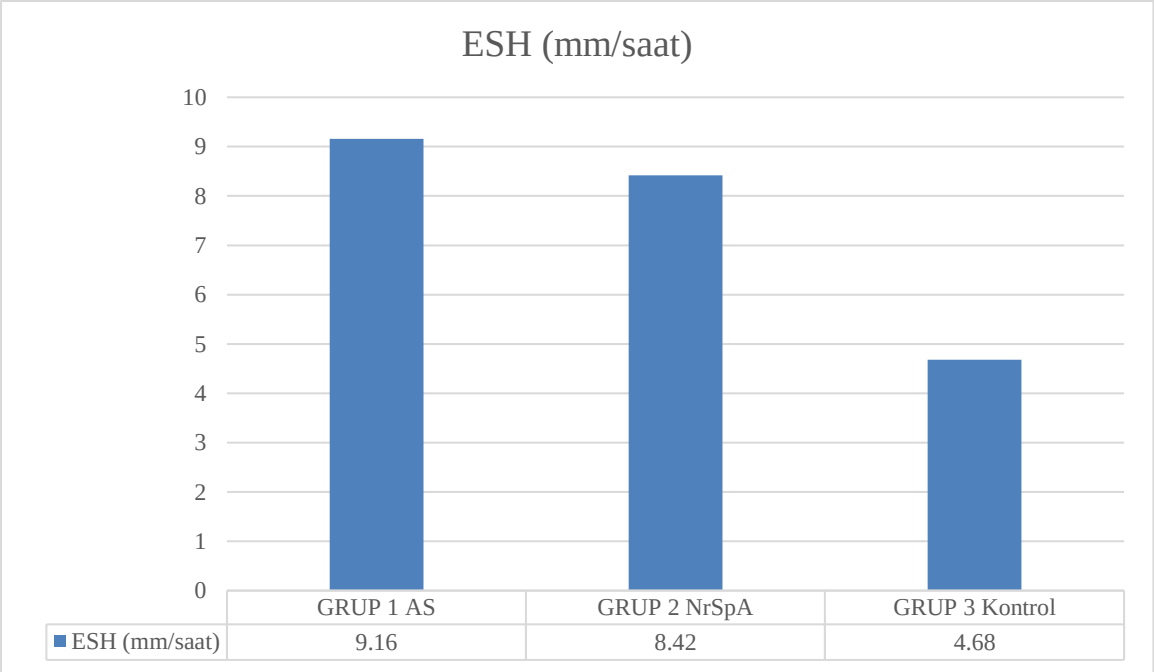


Grafik 2: 3 grubun oksitosin ortalama değerlerinin karşılaştırılması (pg/ml)

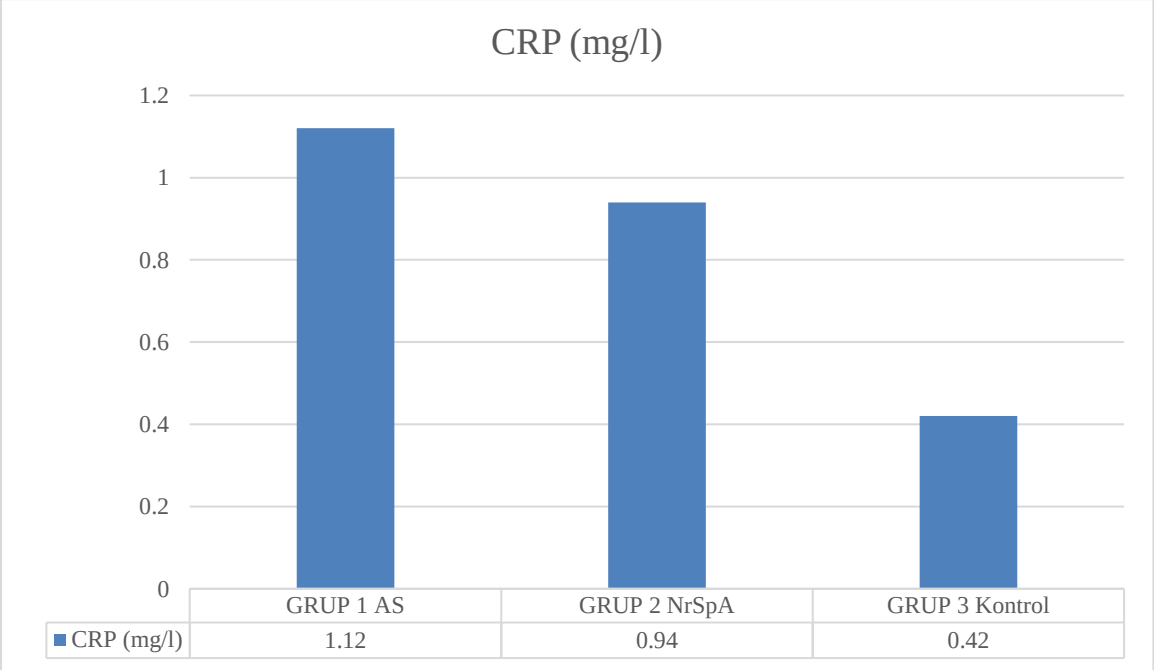
Nr-aksiyel SpA ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, BKI açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05), her iki grup arasında ESH (p=0.000) ve CRP (p=0.001) açısından anlamlı farklılık bulunurken, her iki grup karşılaştırmasında oksitosin açısından anlamlı farklılık bulunmuyordu (p=0.843).

As ve nr-aksiyel SpA grubu arasında BASDAI ve BKI açısından anlamlı bir farklılık yokken, yaş (p=0.000), hastalık süresi (p=0.000) ve BASMI (p=0.000) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi. Her iki grup açısından serum oksitosin konsantrasyonları arasında belirgin farklılık yoktu (p=0.982).

As ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada; yaş (p=0.000), ESH (p=0.001) ve CRP (p=0.006) düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktayken, her iki grup oksitosin düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmadı (p=0.848).



Grafik 3: Her 3 grupta sedimantasyon hızlarının karşılaştırılması



Grafik 4: Her 3 grupta CRP değerlerinin karşılaştırılması

AS grubunda HLA B27 pozitif ve negatif hastalar sedim, CRP, BASMI, BASDAI ve oksitosin konsantrasyonları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında sadece sedim düzeyi açısından (p=0.007) anlamlı farklılık saptandı.

AS grubunda oksitosin düzeylerinin yaş, BKI, hastalık süresi, BASDAI, BASMI ve sedim, CRP düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde; oksitosin düzeylerinin, eritrosit sedimentasyon hızı (r= -0.359, p=0.027) ve BASDAI (r= -0,448, p=0.005) parametreleriyle negatif korele olduğu tespit edildi.

Nr-aksiyel SpA grubunda oksitosin düzeylerinin yaş, BKI, hastalık süresi, BASDAI, BASMI ve sedim, CRP düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde; yine oksitosin düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızının negatif korele olduğu saptandı (r= -0.321 p= 0.009)

Non radyografik aksiyal spa grubu hastalardan 22 hastanın BASDAI≥4 48 hastanın BASDAI<4 olarak tespit edildi. Bir hastada BASDAI eksik veri nedeniyle hesaplanamamıştı. BASDAI>4 hastalarda oksitosin konsantrasyonu ortalama 521.47±95.77 olarak hesaplandı. Median değer ise; 503.02 olarak belirlendi. İnaktif hastalarda serum oksitosin konsantrasyonu ortalaması 516.17±89.13 olarak belirlendi (median 530.58). Hastalık aktivitesine göre yapılan grup içi karşılaştırmada aktif ve inaktif hastalık gruplarında oksitosin konsantrasyonu açısından anlamlı farklılık bulunmadı p=(0,615).

AS grubu hastalarda hastalık aktivitesine göre yapılan grup içi karşılaştırmada 38 hastadan 16 hasta BASDAI≥4 iken 22 hasta BASDAI<4 olarak tespit edildi. Aktif hastalarda oksitosin konsantrasyonu ortalaması 486.82± 83.65 olarak belirlendi (median 503.72). İnaktif hastalarda serum oksitosin konsantrasyonu ortalama 541,28±86.42 olarak hesaplandı (median 521.38). Aktif ve inaktif hastalıklı AS hastalarında serum konsantrasyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.101).

5. TARTIŞMA

Spondiloartropati (SpA), ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan kronik romatizmal hastalıklara verilen isimdir. Karakteristik semptom ve bulguları kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA), periferik eklem artriti ve iskelet-dışı tutulumdan meydana gelen klinik tabloyu kapsar [4]. Spondiloartropati şemsiyesi altına, ankilozan spondilit (AS),

reaktif artrit (ReA), psöriyatik artrit(PsA), inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte olan artritler (enteropatik artritler), jüvenil AS, ve sınıflandırılamayan spondiloartritler girer [5]. Aksiyel spondiloartritler de oturmuş tablo ankilozan sponidilit lehine yorumlanırken pelvis grafisinde henüz görülmeyen sakroiliit varlığı non-radyografik aksiyel SpA olarak yorumlanır.

Genellikle erken evrede sakroiliyak eklemlerde inflamasyona yol açar ve hastalık ilerledikçe aksiyel omurgayı da etkileyebilir. Klinik bulgular arasında inflamatuvar bel ağrısı, özellikle alt ekstremitelerde olan asimetrik periferal oligo-artrit ve kasların kemiklere yapıştığı yerlerde entezit yer alır. Hastalığa, akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, böbrekte amiloid birikimi gibi iskelet dışı bulgular eşlik edebilir [6,7].

Hastalığın patogenezinde başta genetik faktörler ve inflamatuvar sitokinler olmak üzere birçok faktör suçlanmasına rağmen hala hastalığın patogenezi net değildir [8].

Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür fakat oran bölgesel değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 2-3:1 kadardır [23] . Türkiye'de erkek kadın oranı 1.2-3:1'dir. Karkucak ve ark. Türkiye/Trabzonda Modifiye New York kriterlerine göre 60 hasta ve 60 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın(n) 41/19, yaş ortalaması 35±9.3, BMI 26.5±5.7 olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir [95]. Koçer ve ark. Türkiye/Kayseride Modifiye New York kriterlerine göre 37 hasta ve 25 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın(n) 23/14, yaş ortalaması 36.5±12.8 olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir [96]. Külcü ve ark. Türkiye/İstanbul'da Modifiye New York kriterlerine göre 30 hasta ve 20 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada hastalara ait demografik veriler: erkek/kadın (n) 21/9, yaş ortalaması 33, BMI 24 olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir[97].

Bizim çalışmamızda 3 grup tanımlandı. Modifiye New-York kriterlerini karşılayan 38 AS'li hastadan oluşan bir grup, ASAS aksiyel SpA kriterlerini karşılayan 71 nr-aksiyel SpA'lı hastadan oluşan bir grup ve 67 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak ayrıldı.

Hasta seçimlerinde cinsiyete dikkat edilmeden çalışma kriterine uyan her hasta belirli zaman aralığında dahil edildi. Ankilozan spondilitli hastaların olduğu grup 1'de yüzde 86 gibi bir erkek hasta oranı karşımıza çıktı. Bunun sebebi birçok faktöre dayanabilir. Polikliniğimizde

takipli ankilozan spondilitli hastaların çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır. Ankilozan spondilitin hafif seyrettiği kadın hastalar genellikle takiplerini aksatmakta veya düzenli takipe gelmeyi reddetmektedir. Kaldı ki ankilozan spondilit hastalarında K/E oranı Avrupa ülkelerinde yapılan farklı çalışmalarda 1.2'den 7.0'a kadar değişebilmektedir. (98) Bu değerler bizim AS hasta grubumuzda diğer gruplara göre anlamlı farklılık saptanan cinsiyet farklılığını açıklayabilmektedir. Non radyografik spA'lı hastaların bulunduğu Grup 2 de ise erkek oranı yüzde 57 kadın oranı yüzde 43 olarak hesaplanmıştır. Grup 2 için erkek-kadın oranları literatürde benzer şekillerde bulunmuştur. (99)

Kontrol grubu katılımcıları dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre seçildi. Gebelik şüphesi olan kişiler de çalışma dışında bırakıldı. Yine de grup 1 ile ikili karşılaştırma yapıldığında kontrol grubu cinsiyet farklılığı anlamlı çıktı. Bu durumun sebebi yukarıdaki paragraflarda belirtilmişti.

Sonuç olarak ankilozan spondilitli hastaların genelde erkek olması, hastalığın erkeklerde daha kötü seyretmesi ve dolayısıyle erkek hastaların takiplerine daha düzenli gelmesi sonucunda Grup 1'deki cinsiyet oranları grup 2 ve grup 3 ile ikili karşılaştırmaya tabi tutulduğunda anlamlı farklılık ihtiva etmektedir. Yine de erkek- kadın oranının grup 1 de yüksek çıkması Avrupa ülkelerinin oranlarına uygundur. (98)

Grup 1 in yaş ortalaması grup 2 ve 3 ten daha yüksek çıktı. Ankilozan spondilitli hastaların yaş ortalaması daha yüksekti. Öncelikle Türk toplumunda yapılan bir çalışmada AS için tanı süresi ortalama 6 yıldır, şayet HLA B27 negatif ise bu süre 9 yıla kadar uzamaktadır (37) Dolayısı ile ankilozan spondilit tanısı daha geç koyulduğu için Grup 1 in yaş ortalaması diğer iki gruba göre yüksek bulundu. Bunun yanı sıra Grup 2'deki non-radyografik aksiyel SpA'lı hastaların radyografik değişiklikler ortaya çıkmadan MR ile erkenden belirlenebilmesi tanı gecikmesini önleyebilmekte ve bu hasta grubunda tanı yaşı AS'li hastalarla kıyaslandığında daha erken olmaktadır. (2)

AS' li hastaların olduğu grupta BASMİ skorları diğer gruba göre yüksekti. Zira bu hastaların 9.5 yıl olan ortalama hastalık süreleri 4.5 yıllık ortalama hastalık süresine sahip non radyografik aksiyel Spa hastalarına göre daha uzundur. Bu süre içinde spinal mobiliteyi etkileyen değişikliklerin ortaya çıkması ve ilişkili olarak BASMI düzeylerinin yüksekliği bununla açıklanabilir.

Grup 1 ve 2 arasında BASMİ, BASDAİ gibi hastalık aktivitelerini gösteren skorlar farklı çıkmıştır. Grup 2 hastaların non-radyografik olması, erken tanı almış olmaları, yaş ortalamasının düşük oluşu ve kadın hasta sayısının fazla olması BASMİ skorlarının düşük olmasını açıklar. Hastalığın kadınlarda daha az destrüksiyon yaptığı genel bilgilerde açıklanmıştır. (1)

Gruplar arasında oksitosin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Biz oksitosin ile ilgili hipotezimizi kurarken aşağıdaki bilgilerden yola çıktık.

i) oksitosin, antiinflamatuar bir nörohipofiz hormonudur (81)

ii) oksitosin, TNF-alfa'yı baskılar (85) (93)

iii) TNF alfa spondiloartritlerin patogenezinde rol alır (23, 24)

Biz Grup 1'de BASDAİ ile oksitosin oranlarını negatif korele bulduk. Bu durum Ankilozan spondilitli hastaların aktivite skorlarından en önemlisi olan BASDAİ'nin (45) yükselmesi ile birlikte bu hastalarda oksitosin oranlarının daha düşük olduğunu gösterir. Bizim hipotezimiz ile uyumlu olup ilerde hastalık aktivitesini baskılayacak oksitosin içeren preparatlar kullanılmasına zemin oluşturan bir bilgi olmuştur. Benzer bir çalışma daha önce yapılmadığı için 38 hastadan oluşan ankilozan spondilit grubumuzda oksitosin oranlarının hastalık aktivitesi ile negatif korele olması ilerde yapılacak çalışmalarla daha da aydınlatılabilir.

Grup 1 de eritrosit sedimantasyon hızının oksitosin ile negatif korele olduğunu bulduk. ESH'nın ankilozan spondilit labaratuararında hastalık aktivitesini gösterebileceği bilinmektedir. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) spinal ağrı, periferik eklem ağrısı, sabah tutukluğu, hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi ve laboratuvar parametrelerinden oluşan hastalık aktivitesi değerlendirme ölçeğidir. Laboratuvar parametresi olarak CRP veya ESH kullanılabilir. (46)

Ankilozan spondilitli 38 hastada ESH'nın yükselmesi ile oksitosinin düşük bulunması arasındaki ilişki bize oksitosinin hastalık aktivitesini önleyici etkisini gösterebilir. Literatürde daha önce buna benzer bir çalışma yapılmamış olup ilerde burdan geliştirilecek oksitosin içerikli ilaçların aktif SpA'larda kullanılabilmesine zemin hazırlayabilir.

Oksitosinin yüksek dozlarda anti inflamatuar etkinliğinin arttığı daha önceden bilinmektedir. (90) Oksitosinin özellikle TNF-alfa'yı baskılaması (89) ilerde ankilozan spondilit hastalarının aktivitesini azaltmada kullanılabileceğini akla getirmektedir. Oksitosinin SpA'lar ile ilgili gündeme gelecek diğer etkileri ise matriks metalloproteinazları düzenleyerek kıkırdak

yıkımını azaltmasıdır. (93) Böylece ankiloza gelişmini durdurabileceği ve hsatalığın seyrinde şifa yönünde pozitif katkıda bulunabileceği bir gerçektir. Uzun süreli kontrollü faz çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Grup 2'de bulunan non radyografik aksiyel SpA'lı hastaların ESH oranları ile oksitosin konsantrasyonlarını negatif korele bulduk. Literatürde daha önce non radyografik aksiyel SpA hastalarında oksitosin düzeyleri bakılmamıştı. Hastalık aktivitesi arttıkça oksitosin düzeylerinin düşük olması bizi oksitosin içeren ilaçların hsatalık aktivitesini baskılayabileceği düşünülebilir. Bu durumu desteklemek için ilerde daha detaylı ve hsata sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ankilozan spondilitli hastalarda BASDAİ ile serum oksitosini negatif korele bulunmuşken, non-radyogradik spondiloartritlerde BASDAİ ile oksitosin arasında bir korelasyon saptanmadı. Bunun sebebi non-radyografik aksiyel SpA'da hastalığın daha hafif seyretmesi olabilir. (2)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha önce oksitosin ile romatolojik hastalıkların ilişkisine işaret eden bir çalışmaya literatür taramalarımız sırasında rastlamadık

Çalışmamızın sonucunda ankilozan spondilit ve nonradyografik aksiyel SpA hastalarının serum oksitosin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamadık. Ancak eritrosit sedimantasyon hızı ve BASDAI düzeyleri açısından negatif bir korelasyon bulundu.

Çalışmamız içinde ankilozan spondilitli grup 1 de hastalık şiddetlendikçe oksitosin oranlarının düştüğü görülmektedir. Bu durum oksitosinin; ankilozan spondilite karşı koruyucu olabileceğine işaret edebiliyor olabilir.

Grup 2 de bulunan non radyografik aksiyel spondiloartritli hastaların kendi içerisindeki korelasyonuna bakıldığında; hastalık aktivitesi arttıkça oksitosinin düştüğü görülmektedir. Bu durum 1. Grupta olduğu gibi oksitosinin koruyucu etkisine işaret edebilir.

Oksitosin ile TNF alfa ilişkisi yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (93). Yakın zamanda oksitosin ile TNF arasındaki bu ilişkiden yola çıkarak patogenezinde TNF alfa suçlanan hastalıklar için oksitosin uygulamaları terapötik bir orjin olabilir.

Ankilozan spondilit için yapılan bu çalışmanın benzerleri Romatoid artrit, Behçet, SLE gibi hastalıklar da yapılabilir. Belki de oksitosin preparatlarının verildiği çift kör faz çalışmaları ilerde uygulanabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Feldtkeller, E., et al., Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology international, 2003. 23(2): p. 61-66.
2. Figen YARGUCU ZİHNİ[a], Gökhan KESER İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(1):38-43
3. Oytun Erbaş *Gaziosmanpaşa Uni. Tıp Fak. Fizyoloji A.D* Geliş Tarihi/Received: 01.11.2011 - Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2013. İzm Üniv Tıp Derg 2013; 1:43-53
4. Ozgocmen, S. and M.A. Khan, Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. Current rheumatology reports, 2012. 14(5): p. 409-414.
5. Sieper, J. and D. van der Heijde, Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis & Rheumatology, 2013. 65(3): p. 543-551.
6. Rudwaleit, M., et al., The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis & Rheumatism, 2009. 60(3): p. 717-727.
7. Vander Cruyssen, B., et al., The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. Annals of the rheumatic diseases, 2007. 66(8): p. 1072-1077.
8. Fallahi, S., et al., Effect of HLA-B* 27 and its Subtypes on Clinical Manifestations and Severity of Ankylosing Spondylitis in Iranian patients. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, 2013. 12(4): p. 321.
9. Spencer, D.G., R.D. Sturrock, and W.W. Buchanan, Ankylosing spondylitis: yesterday and today. Medical history, 1980. 24(01): p. 60-69.
10. Bechterew, W.v., Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. Neurol Centralbl, 1893. 12: p. 426-34.
11. Dean, L.E., et al., Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology, 2014. 53(4): p. 650-657.
12. Braun, J. and J. Sieper, Ankylosing spondylitis. The Lancet. 369(9570): p. 1379-1390.
13. Onen, F., et al., Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. The Journal of rheumatology, 2008. 35(2): p. 305-309.

14. Çakır, N., et al., The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatology international, 2012. 32(4): p. 895-908.

15. Mikkelse Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959–60, *J Chronic Dis* , 1967, vol. 20

16. Brown, M.A., et al., Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis & Rheumatology, 1997. 40(10): p. 1823-1828.

17. Braun, J., et al., Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis & Rheumatology, 1998. 41(1): p. 58-67.

18. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. Nat Genet, 2013. 45(7): p. 730-738.

19. Evans, D.M., et al., Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. Nat Genet, 2011. 43(8): p. 761-767.

20. Sieper, J., J. Braun, and G.H. Kingsley, Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. Arthritis & Rheumatology, 2000. 43(4): p. 720-734.

21. Leirisalo-Repo, M., et al., Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. Annals of the rheumatic diseases, 1997. 56(9): p. 516-520.

22. Grom, A.A., et al., Patterns of expression of tumor necrosis factor α, tumor necrosis factor β, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. Arthritis & Rheumatism, 1996. 39(10): p. 1703-1710.

23. Barkham, N., et al., Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis Rheum, 2009. 60(4): p. 946-54.

24. Gorman, J.D., K.E. Sack, and J.C. Davis Jr, Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α. New England Journal of Medicine, 2002. 346(18): p. 1349-1356.

25. Rosen, V., BMP and BMP inhibitors in bone. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. 1068(1): p. 19-25.

26. Lories, R.J., et al., Noggin haploinsufficiency differentially affects tissue responses in destructive and remodeling arthritis. Arthritis & Rheumatology, 2006. 54(6): p. 1736-1746.

27. Park, M.C., Y.B. Park, and S.K. Lee, Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. Scandinavian journal of rheumatology, 2008. 37(3): p. 200-204.

28. Sivrioğlu, K., Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. The Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2005. 51(2).

29. François, R.J., et al., Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. Arthritis & Rheumatology, 2000. 43(9): p. 2011-2024.

30. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J, Assessment of SpondyloArthritis international S. [ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis]. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2009;68(7):591-3.

31. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):25-31.

32. http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Spondiloartropatiler.pdf

33. Koyuncu H. Aksiyal ve Periferal Spondiloartritlerde Erken Dönemde Tanıya Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J. 2014;PM&R-Special Topics (7(3)):1-8.

34. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal, Y., editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2000. p. 1577-91.

35. Hochberg MC, Silman, A.J., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E., Weisman, M.H. Rheumatology. 4th ed2008.

36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(5):535-43.

37. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. Clinical rheumatology. 2008;27(4):457-62.

38. Arnett FC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, editor. A textbook of Rheumatology. Pennsylvania: Williams&Wilkins; 1997. p. 1197-208.

39. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. Rheumatology. 2004;43(2):234-7.

40. Carmona R, Harish S, Linda DD, Ioannidis G, Matsos M, Khalidi NA. MR imaging of the spine and sacroiliac joints for spondyloarthritis: influence on clinical diagnostic confidence and patient management. Radiology. 2013;269(1):208-15.

41. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? The Journal of rheumatology. 2007;34(1):110-6.

42. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(11):1535-40.

43. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. Best practice & research Clinical rheumatology. 2012;26(1):135-45.

44. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(9):1694-8.

45. Calin A, Nakache JP, Gueguen 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(9):878-82.

46. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(12):1811-8.

47. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):47-53.

48. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(12):2281-5.

49. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. Rheumatology international. 2005;25(4):280-4.

50. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. Rheumatology international. 2005;25(8):612-8.

51. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. Clinical rheumatology. 2005;24(1):41-7.

52. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. Arthritis and rheumatism. 1998;41(12):2263

53. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis and rheumatism. 2008;58(4):929-38.

54. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):896-904.

55. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1241-8.

56. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment. 2007;11(28):1-158, iii-iv.

57. Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. Science. 1956;123:967-974.

58. Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, Murphy AZ, Young LJ. Characterization of the Oxytocin System Regulating Affiliative Behavior in Female Prairie Voles. Neuroscience. 2009;162(4): 892-

59. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. Frontiers in Neuroendocrinology. 2004;25(3-4):150-76.

60. Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG. A timedependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983;57:947-951.

61. Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. Ann NY Acad Sci. 1992; 652: 29- 38,

62. Uvnas MK, Ahlenius S, Hillegaart V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 49: 101-106,

63. Bruins J, Hijman R, Van Ree JM. Effect of a single dose of desglycinamide-[Arg8] vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. Peptides. 1992; 13: 461-468.

64. Arletti R, Benelli A, Poggioli R, Luppi P, Menozzi B, Bertolini A. Aged rats are still responsive to the antidepressant and memoryimproving effects of oxytocin. Neuropeptides. 1995; 29: 177-182.

65. Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Research. 1993; 48. 107-117.

66. Bossmar T, Forsling M, Kerlund M. Circulating oxytocin and vasopressin is influenced by ovarian steroid replacement in women. Acta Obstetrica et Gynecologica. Scandinavica 1995; 74: 544-548.

67. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry. 1992; 49: 29-36.

68. Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. Archives of General Psychiatry. 1994; 51 794-803.

69. Den Boer JA, Westenberg HGM. Oxytocin in obsessive compulsive disorder. Peptides. 1992; 13: 1083-1085.

70. Caldwell JD, Mason GA, Stanley DA, Jerdack G, Hruby VJ, Hill P, Prange AJ, Pedersen CA. Effects of nonapeptide antagonists on oxytocin- and arginine-vasopressin-induced analgesia in mice. Regul Pept. 1987; 18: 233-241.

71. Crowley WR, Rodriguez-Sierra JF, Komisaruk BR. Analgesia induced by vaginal stimulation in rats is apparently independent of a morphine-sensitive process. Psychopharmacology. 1977; 54: 223-225.

72. Brown DC, Perkowski S. Oxytocin content of the cerebrospinal fluid of dogs and its relationship to pain induced by spinal cord compression. Vet Surg. 1998; 27: 607-611.

73. Kordower JH, Bodnar RJ. Vasopressin analgesia: specificity of action and non-opioid effects. Peptides. 1984; 5: 747-756.

74. Lipton JM, Glyn JR. Central administration of peptides alters thermoregulation in the rabbit. Peptides. 1980; 1: 15-18,

75. Arletti R, Benellı A, And Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. Peptides. 1989; 10: 89-93,

76. Van Erp AM, Kruk MR, Semple DM, Verbeet DW. Initiation of self-grooming in resting rats by local PVH infusion of oxytocin but not a-MSH. Brain Res. 1993; 607: 108-112,

77. Bakos J, Strbak V, Ratulovska N, Bacova Z. Effect of oxytocin on neuroblastoma cell viability and growth. Cell Mol Neurobiol. 32(5): p. 891-6.

78. Erbaş O, Oltulu F, Taşkiran D. Amelioration of rotenone-induced dopaminergic cell death in the striatum by oxytocin treatment. Peptides. 2012; 38(2):312-7.

79. Erbaş O, Ergenoglu AM, Akdemir A, Yeniel AÖ, Taskiran D. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. J Surg Res. 2013; 183(1):313-

80. Leuner B, Caponiti JM, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. Hippocampus. 22(4): 861-8.

81. Iseri SO, Sener G, Saglam B, Gedik N, Ercan F, Yegen BC. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: Role of neutrophils. J. Surg. Res. 2005; 126: 73-81.

82. Iseri SO, Gedik IE, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Gedik N, Yegen BC. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal trauma. Burns. 2008; 34: 361-369.

83. Dusunceli F, Iseri SO, Ercan F, Gedik N, Yegen C, Yegen BC. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. Peptides. 2008; 29:1216-1222.

84. Ozlem IS, Dusunceli F, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Yegen BC. Oxytocin or social housing alleviates local burn injury in rats. J. Surg. Res. 2009.

85. Jankowski M, Bissonauth V, Gao L, Gangal M, Wang D, Danalache B, Wang Y, Stoyanova E, Cloutier G, Blaise G, Gutkowska J.. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. Basic Res. Cardiol. 2009.

86. Spangelo BL, deHoll PD, Kalabay L, Bond BR, Arnaud P. Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: Effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. Endocrinology 1994; 135: 556-563.

87. Clodi M, Vila G, Geyeregger R, Riedl M, Stulnig TM, Struck J, Luger TA, Luger A. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 295(3):686-91.

88. Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. Peptides. 2001; 22(9): 1479-84.

89. Ahmed MA, Elosaily GM. Role of Oxytocin in deceleration of early atherosclerotic inflammatory processes in adult male rats. Int J Clin Exp Med. 2011; 4(3): 169-78.

90. Elabd C, Basillais A, Beaupied H, et al. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. Stem Cells. 2008; 26:2399-2407.

91. Cassoni P, Sapino A, Negro F, Bussolati G. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. Virchows Arch. 1994; 425:467-472.

92. Cassoni P, Sapino A, Stella A, Fortunati N, Bussolati G. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. Int J Cancer. 1998; 77:695-

93. Wu Y, 1 , Wu, T 2 , Xu B 3 , Xu X 1 , Chen H 1 , Li x 4 Oksitosin, matriks metalloproteinazları düzenleyerek kıkırdak matriks yıkımını önler. Biochem Biophys Res Commun. 2017 6 Mayıs, 486 (3): 601-606. doi: 10.1016 / j.bbrc.2017.02.115. Epub 2017 24 Şub

94. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(12):2286-91.

95. Karkucak, M., et al., Ankilozan Spondilite Anksiyete ve depresyon düzeyi, yaşam kalitesini etkileye faktörler. FÜ Sağ Bil Tıp Derg, 2010. 24: p. 13-19.

96. Koçer, D., et al., MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2014. 12: p. 73-7

97. Külcü, D.G., et al., Ankilozan Spondilit Hastalarında Üst Ekstremite Kas Kuvvetleri ile Fonksiyonel Düzey ve Mobilite İlişkisi. Turkish Journal of Rheumatology, 2009. 24(2).

98. Mikkelse Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959–60, *J Chronic Dis* , 1967, vol. 20

99. Kiltz U1, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688

Adı-Soyadı: Tarih:

BASDAI

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

ÖRNEK:

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

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

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

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

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

TOPLAM: I__I__I,I__I

Ek 1. BASDAI hastalık aktivite indeksi

	1	2	3
Tragus-duvar mesafesi	**<15**	**15-30**	**>30cm**
Lomber fleksiyon	**>4**	**2-4**	**< 2cm**
Servikal rotasyon	**>70**	**20-70°**	**<20°**
Lomber lateral fleksiyon	**>10**	**5-10**	**<5cm**
İntermalleolar mesafe	**>100**	**70-100**	**<70cm**
TOPLAM SKOR:			

Ek 2: BASMİ ölçüm tablosu

Ankilozan spondilit veya aksiyel spondilartrit halk arasında iltihaplı omurga romatizması olarak adlandırılan bel, boyun ve sırt bölgelerinde şekil bozukluğuna sebep olabilen hastalıklardır Kullanmış olduğunuz ilaçlarla hastalığı remisyon dediğimiz ilaçlı veya ilaçsız iyileşme dönemlerine sokmayı vücudunuzda olması muhtemel bu şekil bozukluklarının oluşumunu durdurmayı amaçlıyoruz. Hastalığınızın kesin nedeni bilinmediğinden, hastalığınızı tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi yoktur. Yapmayı planladığımız bu araştırmamızda bu hastalığa sebep olabilecek ya da hastalığın alevlenmesine neden olabilecek bazı maddeleri araştırmayı amaçlıyoruz. Bu amaçla sizden bir tüp kan alacağız. Boyun, sırt ve bel omurlarınızı muayene edip, tüm eklemlerinizin muayenesini yapacağız. Bu hastalığa sahipseniz hastalık aktivitenizi araştırmak, omurganızda ve diğer eklemlerinizde kısıtlılık olup olmadığını ve hastalığınızın psikolojik durumunuzu etkileyip etkilemediğini anlamak amacıyla amacıyla size anket niteliğinde bazı sorular sorup bir tüp kanınızı alacağız. Bu hastalığa sahip değilseniz çalışmaya gönüllü olarak katılan, hasta olmayan gruba dahil katılımcılardan biriyseniz size sadece anket niteliğinde bazı sorular sorup sonrasında sizden alacağımız kanda bazı maddelerin düzeylerini araştıracağız. **Bu çalışmaya katılma zorunluluğunuz bulunmamaktadır, katılım tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılma hakkınız bulunmaktadır. Bu aşamada verilerinizin kullanılmamasını isteyebilirsiniz. Herhangi bir hukuki zorunluluk bulunmadıkça verileriniz isminizle birlikte üçüncü kişilerle**

paylaşılmayacaktır. Katılımınızın size maddi bir katkısı olmayacaktır ancak çalışmaya katılacak olursanız, hastalığınıza sebep olabilecek bazı proteinlerin araştırılması konusunda bilime katkı sağlayabilirsiniz.

Doktorlarım Mehmet Çağlayan ve Özkan Yükselmiş araştırma konusuyla ilgili tarafıma bilgi vermiştir. Çalışmaya katılmam konusunda herhangi bir zorunluluğumun olmadığı bana anlatılmıştır. Çalışmanın herhangi bir hayati riskinin olmadığı izah edilmiştir. Çalışmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu biliyorum. Bana ait verilerin **ismimle birlikte** hukuki bir zorunluluk olmadığı müddetçe açıklanmayacağı garanti edildi. **Bana ait verilerin istemediğim, izin vermediğim veya çalışmadan çekilmek istediğim takdirde bilimsel amaçlı kullanılmayacağı bana izah edildi.** Yukarıda yazılı olan çalışma amacı ve şeklini okudum. Herhangi bir sorun durumunda Dr Caglayan ve Dr Yükselmiş'e ulaşabileceğim telefon numaraları tarafıma verildi. Herhangi bir baskı altında olmadan çalışmaya katılmayı ve çalışma şartlarını kabul ettiğimi beyan ederim.

Ek-3 Bilgilendirilmiş onam formu örneği