

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM
LEPTİN, SİTOKİN ve OKSİDATİF STRES
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan ÇELİK

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Selami AKKUŞ

“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM
BİRİMİ TARAFINDAN 1572 PROJE NO’SU İLE DESTEKLENMİŞTİR”

ISPARTA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
GRAFİK DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik	9
2.1.4.1. İskelet Bulguları.....	9
2.1.4.2. İskelet Dışı Bulgular	11
2.1.5. Tanı Kriterleri	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.7. Radyolojik Bulgular.....	14
2.1.8. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	15
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi	17
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi.....	17
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi	23
2.2. Leptin	24
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	24
2.2.2. Leptin Sentezi	24
2.2.3. Leptinin Fizyolojik Rolü.....	25
2.2.4. Leptin Reseptörleri	26
2.2.5. Leptin ve İnflamasyon	27
2.3. Diğer Sitokinler.....	28

2.3.1. Tümör Nekrosis Faktör Alfa (TNF- α)	28
2.3.2. Interlökin – 6 (IL-6)	29
2.3.3. Interferon Gamma (IFN- γ).....	29
2.4. Oksidatif Stres.....	30
3. MATERYAL ve METOD	32
3.1. Vaka Seçimi	32
3.2. Rutin Tetkikler	32
3.3. Kullanılan Ölçekler	33
3.3.1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI).....	33
3.3.2. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI).....	33
3.4. Laboratuvar	33
3.5. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	63
EK 1: BASDAI	63
EK 2: BASFI.....	64

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Serpil SAVAŞ, Doç. Dr. Selami AKKUŞ, Doç. Dr. Abdullah CİNDAŞ, Yrd. Doç. Dr. Feray CİNEVRE SOYUPEK ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut YENER' e teşekkür ederim.

Tez süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarda bana yardım eden tez hocam Doç. Dr. Selami AKKUŞ'a gösterdiği sabır, emek ve önderliği için çok teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım, Dahiliye (Romatoloji) Anabilim Dalı'nın, Nöroloji Anabilim Dalı'nın ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan sevgili asistan arkadaşlarım, Dr. Erdem İLGÜN, Dr. Sevilay ERİŞ, Dr. Feride EKİMLER SÜSLÜ, Dr. Sedat YILDIZ, Dr. H. Hale HEKİM BALOĞLU, Dr. Ayhan AŞKIN, Dr. Gökçen AY, Dr. Hale Gül SAĞLAM'a ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Biofizik Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU'na ve Biyokimya Anabilimdalı asistanlarından Dr. Hüsni YUSUF KARA'ya teşekkür ederim.

Bu çalışmayı bu günlere gelmemde emeği geçen anne ve babama, ablam Binnur ÇOBAN'a, eniştem Mustafa ÇOBAN'a, kardeşim Atakan ÇELİK'e ve canımdan çok sevdiğim yeğenim Anıl İNAN ÇOBAN'a ithaf ediyorum.

Dr.Hakan ÇELİK

Isparta 2008

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
HLA	: Human Lökosit Antigen
SpA	: Spondiloartropati
Th1	: Yardımcı T Hücre 1
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-6	: Interlökin 6
IFN-γ	: Interferon Gamma
RA	: Romatoid Artrit
CRP	: C-Reaktif Protein
MHC	: Majör Histocompatibility Complex
Non-MHC	: Majör Histocompatibility Complex olmayan
TGF-β	: Transforming Growth Factor β
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CD4	: Yardımcı T Hücre
CD8	: Sitotoksik T Hücre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
RF	: Romatoid Faktör
ANA	: Anti Nükleer Antikor
İgA	: İmmunglobulin A
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BAS-G	: Bath Ankilozan Spondilit Hasta Global Skoru
AAT	: Alfa-1- Antitripsin
SAA	: Serum Amiloid-A
NSAIDs	: Non Steroidal Antiinflamatuvar
COX-2	: Siklooksijenaz -2
MTx	: Methotrexate
SSZ	: Sülfasalazin
5-ASA	: 5- Aminosalisilik Asit
DMARDs	: Hastalık-Modifiye Edici Anti-Romatizmal ilaçlar

IL-1RA	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
ob	: Obez Gen
VMN	: Ventromedial Nükleus
NPY	: Nöropeptid Y
db	: Diyabet Gen
JAK	: Janus Kinaz
CIS	: Sitokin ile İndüklenebilen Sekans
SOCS	: Sitokin Sinyal Baskılayıcı
NK	: Naturel Killer
O₂-	: Süperoksit Radikali
OH-	: Hidroksil Radikali
SOD	: Süperoksit Dismutaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksidaz
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
MDA	: Malondialdehit
GSH	: Glutatyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VAS	: Visüel Analog Skala
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Tanımlanmış HLA-B27 alt tipleri	5
Tablo 2. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri (66).....	12
Tablo 3. Ankilozan spondilitli hastalarda anti TNF ajanların kullanımı ile ilgili AS konsensus bildirisindeki uluslararası değerlendirme	21
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	35
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda ESH, CRP, BASDAI ve BASFI skoru değerleri ..	36
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda serum leptin, TNF- α , IL-6, IFN- γ değerleri.....	36
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda plazma MDA, eritrosit MDA, eritrosit	37
Tablo 8. Ankilozan spondilit'li grupta ortalama serum leptin düzeyinin korelasyon analizi.....	41
Tablo 9. Ankilozan spondilit'li grupta ortalama eritrosit GSH düzeylerinin korelasyon analizi.....	41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Oksidatif stres yolakları (11)	31
---	----

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Plazma MDA değerleri (n=13, ortalama±SD)	38
Grafik 2. Eritrosit GSH değerleri (n=13, ortalama±SD)	38
Grafik 3. Eritrosit MDA değerleri (n=13, ortalama±SD)	39
Grafik 4. Eritrosit GSH-Px değerleri (n=13, ortalama±SD).....	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) insan lökosit antijeni (HLA-B27) ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve farklılaşmamış spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) hastalık grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir (2). SpA alt tipine bakılmaksızın bu grubun temel klinik özellikleri, sakroileit ve aksiyel iskelette inflamatuvar tipte bel ağrısı, diğer bir bölgede inflamasyonun sebep olduğu periferik artrit, entesit ve anterior üveittir (3, 4).

Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır (5).

Leptin çoğunlukla adipoz doku tarafından salgılanan, primer ve sekonder lenfoid organlarda da bulunan, önemli immünmodülatör ve metabolik etkileri olan bir hormondur (6, 7). İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda leptinin rolü tartışmalıdır. Leptinin immün sistem üzerine etkisi Yardımcı T Hücre 1 (Th 1) sitokin ekspresyonunu artırması ya da inflamatuvar cevabı sınırlandırması şeklinde iki zıt muhtemel mekanizma ile olmaktadır (8). AS'de leptinin rolü ile ilgili araştırmalar sınırlıdır.

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'lerde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinlerle ilgili çalışmalar vardır. SpA'lerde TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler romatoid artrit (RA) gibi diğer artrit sebeplerine kıyasla artmış olarak bulunmuştur (9). IL-6 ile yapılan çalışmalar AS'li hastalarda bu sitokinin C reaktif protein (CRP) gibi bazı parametrelerle ilişki gösterdiğini, AS patogeneziinde IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin rolünün olabileceğini ve bu parametrelerin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tanı amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir (10).

Serbest radikallerin biyolojik sistemlerin içinde varlığının ispatlanmasından bu yana başta RA, kollajen doku hastalıkları, SpA'ler, osteoartrit, vaskülitler olmak üzere serbest radikal ve antioksidan sistemlerin çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogeneziindeki rolleri ve önemi üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (11). Bununla birlikte AS'nin sebep olduğu inflamatuvar hasarda oksidatif stresin kesin rolü henüz

aydınlatılamamıştır. Ancak birçok çalışma reaktif oksijen türlerinin inflamatuvar hastalıkların oluşumunda önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (12,13).

Bu çalışmanın amacı, aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikle birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına sebep olan yaygın bir inflamatuvar romatizmal hastalık olan AS'te serum leptin düzeyi, sitokinler ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Bizim bilgilerimize göre, literatürde AS'li hastalarda leptin, sitokin ve oksidatif hasarın birlikte incelendiği başka bir çalışma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Genellikle 26 yaş civarında kendini gösteren AS, genç insanları etkileyen bir hastalıktır. Erkekler hastalıktan yaklaşık 2'ye 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'den daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar (14). Spesifik bir popülasyonda AS ve diğer SpA'lerin insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon vardır (15). HLA-B27 en sık kuzey ülkelerinin bazı kabilelerinde (olguların %50'sinden fazlasında), Eskimo popülasyonunda ve Haida Hintlilerinde gözlenmektedir. Orta Avrupa'da, AS için %0,3-0,5 ve bütün SpA'ler için %1-2 prevalans olası görünmektedir. Sonuçta, AS'nin prevalansı verilerin büyük çoğunluğunun Avrupa'dan gelmesi nedeniyle %0,1 ve %1,4 arasındadır (16,17).

Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda AS insidansı her 100.000 de yıllık 0,5 ile 14 arasındadır (18). Birçok faktör bu farklılıklara sebep olmaktadır. Birincisi hedef popülasyonun seçimi, ikincisi bel ağrısı ve tanının doğrulanması için seçilen radyolojik yöntem gibi sınaama kriterleri, üçüncüsü etnik zemine bağlı olarak popülasyonlar arasında farklılık gösteren HLA-B27 prevalansı ve alt tiplerinin dağılımıdır. Fiziksel çaba gerektiren işlerde çalışma öyküsü olanlarda, eşlik eden ek hastalıkları olanlarda, sigara içenlerde ve 20 senenin üzerinde hastalık süresi olanlarda fonksiyonel kısıtlanma daha ciddi gözlenirken, eğitim seviyesi yüksek olanlarda ve hastalıkla ilgili aile öyküsü olanlarda fonksiyonel kısıtlanma daha az görülmektedir (19).

Semptomların erken yaşta ortaya çıkması kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir (20). SpA'li genç hastalarda klinik semptomlar farklı olabilmektedir. Erkek hastalarda kadın hastalara göre, bambu kamışını da içeren, daha fazla yapısal değişiklik görülür (21).

2.1.2. Etyoloji

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'lerin kesin sebebi henüz bilinmemektedir. Fakat patogeneizde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıkla ilgili genetik dağılımın miktarı değişkendir. AS ile ilgili ikiz çalışmaları hastalığın patogeneizinde geniş bir genetik dağılımı öngörür. Gerçekten İngiltere'de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumundaki rolünün %97 olduğunu düşündürmüştür (22).

Bir başka çalışmada hastalığın monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (23). Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önde geldiğini göstermektedir.

HLA-B27 tek bir allel değildir. Kendisi nükleotid dizi homolojisi yoluyla birbirleriyle ilişkili en yaygın alt tip olan B2705'den türeyen HLA-B*2701'den B*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı alleldir (24). HLA-B27 ile AS arasındaki ilişkinin keşfinden sonra AS epidemiyolojisi ile ilgili araştırmaların sayısında belirgin bir artış olmuştur. AS'li hastalarda B27 allellerinin dünya genelinde dağılımı çok farklılık gösterir. Beyaz AS'li hastalardaki HLA-B27 sıklığı %88-96 arasında değişirken kontrollerde bu oran yalnızca %4-8'dir (25).

Tunus'da yapılan bir çalışmada sınırlı sayıda HLA-B27 alt tipi AS ile ilişkili bulunmuş. B*2702 ve B*2705 hasta ve kontrol gruplarında benzer olarak yaygınmış. Hasta ve kontrol grubunda en belirgin B27/Cw halotipleri B*2702/Cw02022 ve B*2705/Cw02022 olarak tespit edilmiş (26).

Endonezyada yaşayan Çinlilerde ve yerli Endonezya populasyonunda yapılan bir çalışmada AS Çinlilerde, Endonezyalılarından daha sık görülmüş ve HLA-B27 pozitifliği oranı sırasıyla %94 ve %40 olarak bulunmuş. 22 HLA-B27 pozitif AS hastasına uygulanan HLA alt tiplerinde 20 Çinli hasta B*2704 pozitif iken 2 yerli Endonezyalı hasta B*2705 pozitifmiş (27).

Türkiye'de yapılan 38 HLA-B27 pozitif AS hastası ile 47 HLA-B27 pozitif sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLA-B2705'in baskın HLA alt tipi olduğu görülmüştür. HLA-B27 alt tip dağılımında, Türk

populasyonu ile diğer populasyonlar karşılaştırıldığında Beyaz-Avrupa grubu ile benzer sıklıklar bulunmuştur. Ancak çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesi nedeniyle bu sonuçların dikkatli yorumlanması önerilmiştir (28).

Hastalık ile ilişkili olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardinya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerirken, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde aspartat yer almaktadır (29).

Çalışmalar, HLA-B27 sıklığının düşük bulunduğu toplumlarda bile bu antijen ile hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Tablo 1. Tanımlanmış HLA-B27 alt tipleri

B*2701 ^a		B*2712
B*2702		B*2713
B*2703 ^b		B*2714 ^a
B*2704		B*2715
B*2705	B*270502	B*2716
	B*270503	B*2717
	B*270504	B*2718
	B*270505	B*2719 ^a
	B*270506	B*2720
	B*270507	B*2721
B*2706 ^e		B*2723
B*2707^c		B*2724
B*2708^d		B*2725
B*2709 ^e		B*2726
B*2710 ^a		B*2727
B*2711		B*2728

Sonraki çalışmalarda HLA*2706 ile özdeş olduğu gösterildiği için HLA-B*2722 bu tablodan çıkarılmıştır.

Koyu renk ile gösterilmiş B27 alleleri AS ile ilişkilidir.

a- Bu allel ile en az bir hastada hastalık oluşumu gösterilmiştir. Ancak ortak çalışmalara ihtiyaç vardır.

b- Hastalık ile ilişkisi tartışmalıdır.

c- Grek Kıbrıslılar dışında hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

d- Venezüella dışında hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

e- Bu allelin hastalık ile ilişkisi yok gibi görünmektedir (24).

Bakteriler ve HLA-B27 arasındaki muhtemel etkileşim SpA'lerin patogene- zinde yer alan modellerde çok önemli bir yere sahiptir. Reaktif artritlerin Chlamydia trachomatis ile olan genitoüriner enfeksiyonlarla ya da Shigella, Salmonella, Yersinia ve Campylobacter kaynaklı enteritlerle tetiklenmesi bu yaklaşıma sağlam bir zemin oluşturur. Ancak AS'de enfeksiyonların tetikleyici etkisiyle ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte reaktif artritli HLA-B27 pozitif hastaların %10-20'si, 10-20 sene sonra AS'nin tam klinik görüntüsünü geliştirdikleri görülmüştür (30,31).

2.1.3. Patogenez

Daha çok sakroiliak eklemi ve aksiyel iskeleti etkileyen AS'nin tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen hastalığa sebep olan spesifik genetik faktörler ve çevresel tetikleyici etkenlerle ilgili birçok bilinmeyen nokta mevcuttur. AS oluşumuna yatkınlık oluşturan ve hastalığı başlatan bir dizi moleküler olayın daha iyi anlaşılması daha özgül tedavilere de imkan sağlayacaktır. Daha özgül tedaviler ile sistemik immün modülatör tedavilerin belirgin yan etkilerinden korunulması mümkündür. AS patofizyolojisinde genetik ve moleküler mekanizmalar ile hastalıkla ilişkili tetikleyici faktörler ön plandadır. Açıklama gerektiren diğer özellikler omurgada olan inflamasyon ve yeni kemik oluşumudur. İnflamasyon yeni kemik oluşumunu tetiklemesine rağmen osteoproliferasyon ve inflamasyon arasında yakın bir ilişki yoktur (32).

Spondiloartropatilerde, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanırken, Majör Histocompatibility Complex (MHC)'nin içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat bunlar daha az önemlidir. MHC'de yerleşmiş TNF- α geni de diğer bir aday genidir. Ancak, bu hastalığın oluşumunda TNF- α polimorfizminin major rolü tespit edilememiştir (9).

Genom genişliğinde zincir görüntülenmesi birçok genetik markırın farklı kromozomlarda dağıldığını göstermiştir. Bunların arasında hastalık ile kesin ilişkisi

gösterilememiş birçok markır vardır. Bununla birlikte 185 aileden AS'li 255 vakayı inceleyen bir çalışmada yapılan parametrik olmayan zincir analizi sonuçlarına göre kromozom 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q ve 19q bölgelerinde hastalıkla ilgili güçlü bağlantı bulunmuştur. En büyük şüphe MHC bölgelerinde olmasına rağmen MHC olmayan (non-MHC) zincirlerden en belirginini kromozom 16q'da gösterilmiştir. Sonuçların AS'de non-MHC genetik şüpheli bölgelerin de bulunduğunu güçlü olarak desteklediği bildirilmiştir (33).

Spondiloartropati olgularını içeren 120 ailede yapılan bir genom tarama çalışmasında SpA'ler için 9q31-34 bölgesinde şüpheli bir non-MHC lokus bulunduğu gösterilmiştir (34).

Ankilozan spondilitin cinsiyete bağlı eğiliminden dolayı şüphelenilen bir gen olan X kromozomuyla herhangi bir bağlantısı olmadığı bildirilmiştir (35).

Açık olan gen markırları, psöriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SpA'lere predispoze olabilen hastalıklarla ilgili genleri, antijen sunumu ya da sitokin cevabı gibi immün yanıt ile ilgili olan genleri çevreleyen markırları içerir. Örneğin, akut anterior üveitin varlığı kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (36).

Ankilozan spondilit için transforming growth factor β (TGF- β) ve IL-6 polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir (37,38). Böylece HLA-B27 dışındaki genler için belirli bir dağılımdan söz edilebilir. Genetik araştırmaların birçoğu hastalığın oluşumu üzerine etki ile ilgilidir. Ancak hastalığın şiddeti üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar da vardır.

Hamersma ve ark. (39) 173 aile üzerinde yaptıkları, genetik faktörler ve hastalık aktivitesini değerlendiren bir çalışmada hastalığın şiddeti üzerine çevresel etkilerden ziyade güçlü genetik etkiyi gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

Kıkırdak yapılar (kollojen tip 2 ve proteoglikan) AS'de otoimmün cevabın muhtemel hedefleri arasında araştırılmıştır. Kollajen tip 2 ile indüklenmiş artrit modeli RA ile benzerlik gösterse de, proteoglikan ile immünize edilmiş hayvanlar AS'nin tipik özelliklerini göstermişlerdir (40).

Bolow ve ark. (41) SpA'lerde sakroiliak biyopsilerin nicel incelenmesi üzerine yaptığı bir çalışmada erken ve aktif sakroileitte T hücre ve makrofaj hakimiyeti gösterilmiş hücresellik ile manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulguları arasındaki korelasyon erken sakroileitin tespitinde dinamik MRI kullanımı ile ilgili daha fazla kanıt sağlamıştır.

Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir. Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları HLA-B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propria'sında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (42), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve otoimmünite ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir (43).

Ankilozan spondilitli hastaların periferik kan ve sinoviyal sıvı örneklemelerinde aggrecan (G1) ve kollajenden türemiş peptide karşı, hem yardımcı T hücre (CD4+) (44) hem de sitotoksik T hücre (CD8+) cevabı bildirilmiştir (45).

Appel ve ark. (46) yaptığı bir çalışmada total kalça replasmanına giden AS'li hastalarda femoral başın immünohistokimyasal incelemesinde kartilaj-kemik arayüzünde, kartilaja bağlı olduğu düşünülen, CD4+ ve CD8+ T hücreleri görülmüştür. Bu çalışmada subkondral kemik iliği ve kemik kartilaj arayüzünün AS'de başlıca inflamasyon alanları olduğu gösterilmiş ve inflamasyonun indüksiyonu için kırıkdağın gerekli olabileceği savunulmuştur.

Braun ve ark. (47) yaptığı bir çalışmada 5 AS'li hastanın sakroiliak eklemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi alınmış. Aktif hastalığı olan bu beş hastanın sakroiliak ekleminde T hücreleri ve makrofajlar gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sakroiliak ekleminde TNF- α 'nın overekspresyonunu gösteren bulgular SpA'lerde çok etkili olan TNF- α blokerlerin kullanımı için kuvvetli ve mantıklı bir açıklama sağlamıştır.

Ankilozan spondilitte vertebral gövdelerin kareleşmesini açıklayan kemik remodelingi, histolojik olarak, vertebral gövdelerin korteks ile spongios yapılarında yıkım ve eş zamanlı yeniden yapımla giden, akut ve kronik spondilit temeline dayanır. Kare vertebral gövdelerin oluşması yıkıcı osteit ve tamirin bir birleşimidir (48).

Ratlarda oluşturulan spontan bir artrit modelinde embriyonal endokondral kemik oluşumu, eklem ankilozu sürecini kısmi olarak özetler. Kemik morfojenik proteinin bir antagonisti olan “noggin” in sistemik gen transferi, entesial progenitör hücre proliferasyonunu engellediği için, hem koruyucu hem de terapötik stratejilerde etkili olduğu tespit edilmiştir (49).

2.1.4. Klinik

Ankilozan spondilitin temel klinik özellikleri; sakroiliak eklem ve aksiyel iskelette inflamasyon nedeniyle oluşan bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveitir. Yapısal değişiklikler, kemik yıkımından ziyade yeni kemik oluşumu nedeniyle ortaya çıkar. Sindesmotitler ve ankiloz hastalığın en karakteristik özelliklerindedir. Karakteristik semptomlar arasında bel ağrısı, gluteal ağrı, spinal mobilitede kısıtlılık, kalça ağrısı, omuz ağrısı, periferik artrit ve entezit bulunur. Spinal hastalığın ciddi komplikasyonları sonucu oluşan kord ve spinal sinir kompresyonu nedeniyle nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (5).

Spinal ankilozu olan hastalarda minimal travmayla ya da travma olmaksızın vertebral fraktürler gelişebilir (50). AS'li hastaların %21'inde anterior atlantoaksiyel subluksasyon ve %2'sinde vertikal atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir ve spinal kord kompresyonuna zemin oluşturabilir (51).

2.1.4.1. İskelet Bulguları

Ankilozan spondilitin bel ağrısı klinik olarak mekanik özellikli bel ağrısından farklılıklar gösterir. İnflamatuvar omurga ağrısı; başlangıcının 40 yaşın altında olması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile düzelmesi gibi özellikler taşır. Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı inflamatuvar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. Bu ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize

edilmesi güçtür. Hastalığın erken evrelerinde ağrı şiddetli olabilir. Ağrı sakroiliak eklemlerde lokalizedir. Ancak arasıra iliak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yansıyabilir. Gluteal ağrının yayılması siyatik sinirin kök basısını düşündürebilir. Öksürme, hapsirme veya belin ani dönüşlerine neden olan diğer manevralar ağrıyı arttırabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir, alt lomber bölgede tutukluk ve ağrı olur. Sabah tutukluğu 3 saate kadar devam edebilir. Hem tutukluk hem de ağrı, sıcak bir duş, bir egzersiz programı ya da fiziksel aktiviteyle azalma eğilimindedir (52).

Torakal omurga (kostovertebral ve kostotransvers eklemler) ile birlikte, kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entesopati oluşması ile birlikte, hastalarda öksürme ve hapsirme ile artan, bazen “plöritik” olarak karakterize edilen göğüs ağrısı gelişebilir (53). AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroileite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşur (1).

Belirli yerlerdeki eklem dışı duyarlılık tendonun kemiğe yapışma yerindeki inflamatuvar bir reaksiyon olan entezite bağlıdır. Yaygın olarak görülen duyarlı yerler; manubriosternal eklemler, kostokondral eklemler, humerusun büyük tüberositası, medial ve lateral epikondil, iliak krest, spina iliaka anterior süperior, femurun büyük trokanteri ile medial ve lateral kondilleri, aşil tendonunun insersiyonu, kalkaneusun plantar fasiası, vertebraların spinöz çıkıntıları, tüberositas iskiüm, iliak kanadın posterior süperiorudur (54).

Ankilozan spondilite en sık tutulan omurga dışı eklemler kuşak ve “kök” eklemlerdir (kalça ve omuzlar gibi). Omuz tutulumu ile özellikle kalça tutulumu oldukça fazla fiziksel özürüllüğe yol açabilir. Hastalığın çocukluk döneminde ortaya çıkan formu (juvenil ankilozan spondilit), erişkin formu ile karşılaştırıldığında, juvenil hastalıkta daha fazla kalça tutulumu görülür ve bu hastalar total kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç duyarlar (55).

Diz eklemi aralıklı gelişen efüzyon şeklinde AS'de etkilenir. AS'de temporomandibuler eklem tutulumu görülebilir ve daha ciddi hastalığı gösteren değişkenlerle ilişkilidir (56).

2.1.4.2. İskelet Dışı Bulgular

Ankilozan spondilitin seyri sırasında yorgunluk, kilo kaybı, hafif derecede ateş gibi yapısal belirtiler sık oluşur. AS'nin en sık görülen iskelet dışı bulgusu akut anterior üveit veya iridosiklittir. SpA'lerde üveitin prevelansı üzerine yapılan bir derlemede üveit prevelansının SpA tipiyle ve hastalık süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. AS için üveit prevelansı %33,2 ve ortalama hastalık süresi 17 sene olarak bildirilmiştir (57).

Ankilozan spondilitli hastalarda kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabildiği gibi ciddi sorunlarada yol açabilir. Kardiyovasküler tutulum kendini asendan aortit, aort kapak yetersizliği, ileti bozuklukları, kardiyomegali ve perikardit şeklinde gösterebilir. Birçok çalışma SpA'lerdeki kronik, sistemik inflamatuvar durumların kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir (58).

Ankilozan spondilitte pulmoner tutulum görülebilir. Genellikle nadirdir ve hastalığın geç bir bulgusudur. Tüberküloz kaynaklı olmayan apikal fibrozis, aspergillus süperenfeksiyonları görülebilir (59). Pulmoner tutulum hastalarda, fonksiyonların ve yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olabilir (60). Anti-TNF tedavilerin kullanıma girmesiyle latent tüberküloz taraması gündeme gelmiştir ve tüberkülin deri testi anti-TNF tedaviler öncesinde tanısal test olarak kullanılmaktadır (61).

Ankilozan spondilitte görülebilen nörolojik komplikasyonlar kırık, instabilite, bası ve inflamasyona bağlı olabilir. Hastalık sürecinde ligamentöz ossifikasyon, spinal aksın yeniden yapılanması, vertebral eklem füzyonu, kifoz ve osteoporoz görülebilir. Bu patolojik değişiklikler kırık ve spinal kord hasarı oluşma riskini artırır (62). AS'nin atlantoaksiyel eklem subluksasyonu görülebilir ve bu subluksasyon çoğunlukla öne doğrudur (63).

Ankilozan spondilitli hastalarda renal komplikasyonlar nadirdir. Hastalarda IgA nefropatisi, mikroskopik hematüri ve proteinüri, amiloidoz (nadir), analjezik nefropatisi, glomerülo nefrit ve renal yetmezlik görülebilir (64).

Ankilozan spondilitli hastalarda osteoporoz tanımlanmıştır. Fraktürlerin klinik önemi ve risk faktörleri omurganın maddesel ve yapısal osteoimmünolojisi spinal biyomekanik değişiklikler bağlamında araştırılmıştır. Düşük kemik mineral yoğunluğu da bu risk faktörlerinden birisidir (65).

2.1.5. Tanı Kriterleri

Ankilozan spondilitin tanısı klinik özelliklere dayalıdır. Hastalık, başka bir ilişkili hastalık yoksa “birincil” veya “idiyopatik”, psöriyazis veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili ise ikincildir. Günlük uygulamada, AS klinik tanı şüphesi genellikle sakroileitin radyolojik kanıtı ile desteklenir. Gerçekten çoğu hekim AS’yi “semptomatik sakroileit” olarak düşünür. Ancak, sakroileit varlığı her zaman AS olduğu anlamına gelmez. Bunun ötesinde, AS’de radyografik sakroileit çok sık olsa da, hiçbir biçimde hastalığın erken veya zorunlu bir bulgusu değildir. Daha önceki sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünün yetersiz olması AS için New York Ölçütleri’nde bazı değişikliklerin yapılmasına yol açmıştır (66). “Lomber omurgada hareket kısıtlılığı” ve “göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma” gibi ölçütleri hastalık süresini yansıtır gibi gözükmemektedir; hastalığın erken döneminde genellikle saptanmazlar. Gerçekten de, sınıflama ölçütlerinin hastalığın erken tanısı için çok uygun olmadığı vurgulanmaktadır (1). AS için geliştirilmiş tanı kriterleri tablolar ile gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri (66)

Tablo 2a: 1961 Roma Kriterleri
Klinik kriterler
1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber bölgede hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis öyküsü veya belirtisi
Radyolojik kriter
6. Bilateral sakroiliitise ait radyolojik bulgular (bu iki taraflı sakroiliak eklem osteoartritini dışlayacaktır)
Kesin Ankilozan Spondilit:
1. İki taraflı Evre 3–4 sakroiliitis + en az 1 klinik kriter
2. En az 4 klinik kriter

Tablo 2b: 1966 New York Kriterleri

-
1. Lomber hareketin üç planda kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon)
 2. Lomber omurgada ya da dorsolomber bölgede ağrı
 3. Göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)
- Radyolojik evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliitis-2, Orta derecede sakroiliitis-3, Ankiloz-4.

Kesin Ankilozan Spondilit

1. Evre 3-4 bilateral sakroiliitis + en az 1 klinik kriter
2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliitis + 1. Klinik kriter veya 2,3. klinik kriter.

Olası Ankilozan Spondilit

Evre 3-4 bilateral sakroiliitis - klinik kriter yok

Tablo 2c: 1984 Modifiye New York kriterleri

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

Kesin Ankilozan Spondilit : 4. 5. Madde + 1 klinik kriter

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilite tanıyı sağlayan spesifik bir markır yoktur. CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanlarının yüksek olması inflamatuvar romatizmal hastalıklarda sıklıkla rastlanan bulgulardır. Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumindir. CRP ve ESH'nin tanıda kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, AS ve ilişkili SpA'lerin tanısında sensitiviteyi suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır. Bu testler RA ve polimiyalji romatika ile daha iyi ilişkili olmakla beraber, AS'de hastalık aktivitesiyle tam bir korelasyon göstermezler (67). Artmış CRP ve ESH

periferal artritli olan hastalarda sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür (68).

Romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biopsi spesifik değildir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir.

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. HLA-B27 sağlıklı insanlarda da pozitiflik gösterebilir. Farklı fikirler olmakla beraber genel populasyonda HLA-B27 pozitif olma riskinin %1-7 arasında seyrettiği bildirilmiştir. Bu risk ile ilgili bölgesel ve coğrafi farklılıkların varlığı muhtemeldir. HLA-B27 pozitif olan hastalarda da HLA dışı genetik ve çevresel faktörlerin AS gelişiminde katkısı vardır (69).

Ankilozan spondilitte serum İmmünglobulin A (İg A) düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. İrdesel J'nin (70) 41 AS'li hasta ve 20 kişilik kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada aktif ve inaktif AS'li hastalarda İg A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ayrıca aktif AS'li hastalarda serum İg A değerlerinin CRP ve ESR ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir.

2.1.7. Radyolojik Bulgular

Ankilozan spondilitte sakroileit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur. Radyolojik sakroileit Modifiye New York Sınıflandırma Kriterleri kullanılırken kesin AS tanısı için mutlaka gereklidir. Fakat klinik semptomları olan, radyografik sakroileiti olmayan erken evre AS'li hastalar da bulunmaktadır. Erken hastalık için radyografik görüntülemenin sensitivitesi düşüktür (71).

Sil ve ark. (72) yaptığı bir çalışmada periferal artritli ve inflamatuar bel ağrısı olan, farklılaşmamış SpA olarak değerlendirilen, AS tanı kriterlerini doldurmayan düşük evre sakroileiti olan hastalar incelenmiş. 3-5 senelik izlem sonunda hastaların %42'sinde AS gelişmiştir.

Direkt grafilerde sakroilet dışında bulgular da beklenir. Direkt grafilerdeki bu bulgular çoğunlukla kronik yapısal değişiklikleri gösterir. Omurganın ön-arka ve yan grafileri vertebralarda kareleşmeyi, sindesmofitleri ve ankilozu göstermede faydalıdır (73).

Ankilozan spondilitin tanı ve izleminde, direkt grafler ve MRI, tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemleridir. Sintigrafi, BT ve pozitron emisyon tomografi (PET)-BT'nin kullanım alanı sınırlıdır. Görüntülemenin temel amacı kronik değişikliklerin saptanmasıdır. Ancak MRI görüntüleme ile aktif inflamatuvar değişiklikler de saptanabilmekte ve hastaların iyonize ışınlarla maruz kalmamaları sağlanmaktadır (74,75).

Yu ve ark. (76) yaptığı bir çalışmada MRI'nin AS'li hastalarda erken sakroileiti göstermede faydalı olduğu, MRI'nın BT ve geleneksel radyografide gösterilemeyen erken kıkırdak değişikliklerini ve kemik iliği ödemi gösterebildiğini bildirmişlerdir.

Erdem ve ark. (77) yaptığı bir çalışmanın sonucunda da MRI'nın sakroileit tanısında, sakroiliak eklem anatomisini ve sakroileit lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterebilen ve radyasyon maruziyeti olmayan noninvaziv yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Sakroiliak eklemdaki akut değişiklikleri görüntülemeye sintigrafi de kullanılabilir. Ancak Song ve ark. (78) yaptığı sakroileit ve sintigrafi ile ilgili 25 çalışmayı kapsayan bir derlemede olası sakroileitin erken tanısında ve yerleşmiş ankilozan spondilitte sintigrafinin tanısal değerinin sınırlı olduğunu bildirilmiştir.

2.1.8. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi; tedavinin planlanması, takip ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için oldukça önemlidir. AS'de fonksiyonel yetersizlik aksiyel ve periferik eklemlerdeki lezyonlar, ağrı ve yumuşak doku inflamasyonu nedeni ile oluşur. Fonksiyonel yetersizlik hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, iş gücü kaybına neden olmakta, ayrıca tedavinin ekonomik maliyetini de arttırmaktadır (79). Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için bazı ölçekler geliştirilmiştir.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi- BASDAI) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas

bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular (80,81).

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Bath AS Fonksiyonel İndeksi - BASFI) de; çorap giyme, öne eğilme, rafa uzanma, iskemleden kalkma, yerden ayağa kalkma, ayakta desteksiz durma, merdiven çıkma, omuz hareketleri, egzersiz ve ev işleri gibi fonksiyonların son bir hafta dikkate alınarak değerlendirildiği fonksiyonel bir indekstir. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (82).

Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (Bath AS Hasta Global Skoru- BAS-G) hastanın son bir hafta ve son altı ay içindeki genel durumunu sorgular. Klinik ve pratikte AS ve diğer romatizmal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir (83).

Hastalık aktivitesi ile akut faz reaktanları arasında ilişki de incelenmiştir. Özgöçmen ve ark. (84) yaptığı bir çalışmada periferal eklem hastalığı olanlarda CRP ve ESH değerlerinin daha yüksek olduğunu, Assessment in Ankylosing Spondylitis (Ankilozan Spondilite Değerlendirme – ASAS) kriterlerine göre remisyondaki hastaların düşük hastalık aktivitesi ile fonksiyonel sınırlılığa sahip olduğunu ve remisyonda ya da kısmi remisyonda olan hastalarda anlamlı olarak düşük olan tek akut faz reaktanın alfa-1-antitripsin (AAT) olduğunu bildirmişlerdir.

Karaciğerde aktive monosit ve makrofajlar tarafından apolipoprotein olarak sentezlenen bir akut faz reaktanı olan Serum Amiloid A (SAA)'nın da hastalık aktivitesinin değerli bir belirteci olabileceği bildirilmiştir (85).

2.1.9. Tedavi

Geleneksel terapötik rejimler hastalığın belirti ve bulgularını kontrol altına almakta genellikle yetersiz kalmış ve hastalığın progresyonunu durdurmakta başarısız olmuştur. Bununla birlikte TNF- α gibi merkezi inflamatuvar sitokinleri bloke eden biyolojik ajanların gelişi ile AS tedavisine bakış değişmiştir. Devam eden araştırmalar bu ajanların kısa ve orta vadede etkili ve güvenli olduklarını kanıtlamıştır. TNF blokerlerinin geliştirilmesi son birkaç yıldır AS tedavisinde en önemli gelişme olmuştur.

Ankilozan spondilite hem infliximab hem de etanercept'in büyük randomize kontrollü çalışmaları spinal ağrıda, fonksiyonda ve inflamatuvar markırlarda plasebo

tedavi ile karşılaştırıldığında etkileyici kısa dönem gelişmeler göstermiştir. Bu tedavilerle ilgili deneyimler 2-3 senelik çalışmalara ulaştığında devam eden tedavi ile etkinliğin sürdüğü görülmüştür (86).

2.1.9.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Ankilozan spondilitin farmakolojik tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen fizik tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Hangi spesifik tedavi programlarının önerilebileceği ile ilgili veriler yetersiz olsa da fizik tedavi hastalığın çok yönlü tedavisinin bir parçasıdır. Bütün hastalar postür egzersizleri, ev egzersiz programları ve eğer uygulama imkanları olursa su içi egzersizler yönünden teşvik edilmelidir (87).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

Non Steroidal Antiinflamatuarlar (NSAIDs)

Genel olarak NSAIDs ilaçlar AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAIDs'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAIDs'ın sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri de içeren NSAIDs'ların kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır (88). Ayrıca bu hastalığa sahip hastaların yarısı, semptomlarının sadece NSAIDs ile yetersiz kontrolünü bildirmişlerdir.

Methotreksate

Methotreksate (MTx) folik asitin yapısal benzeridir. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, inaktifleştirerek antimetabolit etki gösterir. Timidilat, inosinik asit ve diğer pürin metabolitlerinin sentezi durur. Glisinin serine, homosisteinin metionine dönüşümünü önleyerek protein sentezini de inhibe eder. Terapötik etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Enzim inhibisyonuna bağlı antifolat etkisi tedavi edici etkisinden sorumludur. 5 aminoimidazol – 4 - karboksiamid ribonükleotid transformülaz (AICAR) inhibisyonu sonucu adenosin salınımı uyarılır. Adenozin nötrofil fonksiyonlarının

potent inhibitördür ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Lökosit akümülyasyonu azalır. Adenosin pek çok proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-8, TNF- α) yapımını da azaltır (89).

Ankilozan spondilitte MTx kullanımıyla ilgili bir sistematik derleme inflamatuvar bel ağrısı üzerine etki ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmadığını ve periferik eklem hastalığı ile ilgili yetersiz kanıt bulunduğunu göstermiştir. Bu ilaçla ilgili AS'li hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma oral MTx'in (7.5/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olmuş, fakat periferik artritte biraz gelişme kaydedilmiştir (90).

Sülfasalazin

Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde en çok kullanılanlardan birisi sülfasalazindir (SSZ). SSZ, 5- aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SSZ'de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir. SSZ'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktif fagositlerden salınan proinflamatuvar serbest radikallerin etkisizleştirilmesi, prostanoit sentezinin inhibisyonu yoluyla polimorflarda lökotrien B4 ve plateletlerde tromboksan A2 sentezinin engellenmesi sayılabilir. Ayrıca T ve B lenfositlerin aktivasyonunu da inhibe ettikleri kabul edilmektedir. Son yapılan çalışmalarda SSZ'nin AS'li hastaların çoğunda etkisiz olduğu gösterilmesine rağmen Sarı ve ark. yaptığı çalışmada AS'li hastalarda SSZ tedavisinin klinik üzerindeki olumlu etkileri, ESH ve sakroiliak indekste düşmeye neden olması ilacın sakroiliak eklem ankilozu gibi geç komplikasyonları önleyebileceğini ve uzun süreli bir remisyon sağladığını göstermiştir (91).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler AS'de sakroiliak eklemler dahil, lokal eklem içi tedavide etkili olabilirler. Sistemik steroidler RA'dakinden daha az işe yarar. Özellikle periferik artriti, anterior üveit veya inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olan küçük bir AS alt grubunun iyi yanıt verdiği gözükmektedir (92).

Diğer Hastalık-Modifiye Edici Anti-Romatizmal ilaçlar (DMARDs)

Leflunomid denovo pirimidin sentezi için gerekli dihidrogenazın oral olarak alınabilen bir inhibitörüdür. Her ne kadar özgün rolü bilinmese de, in vivo ve in vitro olarak lökosit fonksiyonlarını etkiler. Alınımından hemen sonra aktif formu olan A771726'ya dönüşür. Leflunomid RA'te semptomların tedavisinde ve radyolojik değişiklikleri yavaşlatmada etkilidir. AS'de leflunomid aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferel artritli hastalar anlamlı olarak fayda görür (93).

Biyolojik Tedaviler

Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteindir. Haftada iki defa 25 mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikordardan (infliximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır.

İlk çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışma Gorman ve ark. tarafından bildirilmiş. Araştırmada aktif AS'li 40 hasta etanercept (25mg haftada iki kez), ya da plasebo tedaviyi 4 ay alacak şekilde randomize edilmiş. Çalışma boyunca eşlik eden DMARD'lara, oral kortikosteroidlere ve NSAID'lere sabit dozlarda izin verilmiş. Birinci sonlanım noktaları beş ölçümün üçünde %20 ya da daha fazla gelişme imiş. Bu beş ölçüm: sabah tutukluğunun süresi, gece spinal ağrının derecesi (görsel analog skala), hastanın hastalık aktivitesinin global değerlendirilmesi ve eklem şişliğiymiş. 16. haftada cevap oranı plasebo grubundaki %30 oranıyla karşılaştırıldığında etanercept grubunda %80 saptanmış (p=0.004) (94).

İnfliximab

Infliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikordur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır.

Ankilozan spondilitte infliximab'ın zamanlamasıyla ilgili büyük bir çalışma yayınlanmıştır ve aktif hastalığı olan 201 hastada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda,

fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeleri göstermiştir. Yirmidört haftanın sonunda ASAS20 cevabını karşılama oranı infliximab grubunda %61,2 iken plasebo grubunda %19,2 tespit edilmiş (95).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. Van der Heijde ve ark. (96) 11 total spinal ankilozlu hastada adalimumab ile yaptığı bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür.

Anakinra

Anakinra insan interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) rekombinantıdır. Böylece Anakinra'nın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltacağı beklenir. İki küçük, açık etiketli çalışma IL-1RA anakinranın etkinliğini değerlendirmiştir.

Birinci çalışmada Tan ve ark. (97) 3 aylık süre sonunda %67 hastanın ASAS20 yanıtını sağlamasıyla birlikte klinik ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinde belirgin gelişme gösteren aktif AS'li 9 hasta bildirmişlerdir. Bu yanıt aktif lezyonların %61'nin iyileşmesi ya da tamamen kaybolması ile MRI aracılığıyla gösterilmiştir.

Daha sonraki çalışma, 24 hafta tedavi edilen 20 hastayı incelemiş, bununla birlikte hastaların sadece küçük bir oranı (5/20) ASAS20 yanıtına ulaşmasına rağmen MRI'da ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark görülmemiştir. Böyle olmasına rağmen tedaviler her iki grupta da iyi tolere edilmiştir. Veriler halen başlangıç niteliğindedir ve bir sonuç çıkarmaya izin vermemektedir (98).

Ankilozan spondilitli hastalarda anti TNF ajanların kullanımı ile ilgili AS konsensus bildirisindeki uluslararası değerlendirme tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Ankilozan spondilitli hastalarda anti TNF ajanların kullanımı ile ilgili AS konsensus bildirisindeki uluslararası değerlendirme

Hasta seçimi

Tanı

1. Kesin AS için modifiye New York kriterlerini tam olarak dolduran hastalar
Modifiye New York kriterleri (1984)
Radyolojik kriterler: sakroileit, bilateral grade ≥ 2 ya da unilateral grade 3-4
Klinik kriter (üç kriterin ikisi): egzersizle azalan, istirahatla hafiflemeyen 3 aydan daha uzun süren bel ağrısı ve sabah tutukluğu; hem sagittal hem de frontal planda lomber omurganın kısıtlılığı; yaşa ve cinsiyete göre kıyaslandığında göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması

Aktif hastalık

- ≥ 4 haftadır aktif hastalık
- BASDAI ≥ 4 (0-10) ve uzman (a) görüşü (b)

Tedavide başarısızlık

Bütün hastalar en az iki NSAID ile yeterli terapötik denemeye sahip olmalıdır.

1. Yeterli terapötik deneme şöyle tanımlanmaktadır:
 - En az 3 ay kontrendikasyon gelişmediği sürece tavsiye edilen ya da tolere edilebilen maksimum antiinflamatuvar tedavi
 - Tedavinin intolerans, toksisite ya da kontrendikasyon nedeniyle kesildiği durumlarda < 3 ay tedavi

Saf aksiyel belirtileri olan hastalar anti-TNF tedavisi başlanmadan önce DMARDs almak zorunda değildir.

Semptomatik periferik artriti olan hastalar eğer uygunsa en az bir kortikosteroid enjeksiyonuna yetersiz yanıt göstermelidir.

Persistan periferik artriti olan hastalar terapötik SSZ (c) tedavisi almış olmalıdır.

Semptomatik enteziti olan hastalarda uygun lokal tedaviler başarısız olmalıdır.

Kontrendikasyonlar

1. Gebe ya da emziren hastalar: etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır.
2. Aktif enfeksiyon
3. Enfeksiyon için yüksek risk taşıyan hastalar:

Tablo 3. (devam)

-
- Kronik bacak ülserleri
 - Geçirilmiş tüberküloz (korunma ve tedavi için lütfen yerel önerileri izleyiniz)
 - 4. Son 12 ayda yerel bir eklemde septik artrit
 - 5. Son 12 ayda protez bir eklemde sepsisi ya da tanımlanamayan şekilde bir eklem problemi
 - 6. Dirençli ya da rekürren göğüs enfeksiyonu
 - 7. Kalıcı üriner kateter
 - 8. Lupus ya da multiple skleroz öyküsü
 - 9. Aşağıdakiler dışında malignensi ya da premalignensi:
 - Bazal hücreli karsinom
 - 10 sene öncesinde tanımlanmış ve tedavi edilmiş malignensi (tam iyileşme ihtimalinin çok yüksek olduğu durumlarda)

Hastalığın değerlendirilmesi

- Günlük uygulamalar için ASAS çekirdek ve seti
- Fiziksel fonksiyon (BASFI ya da Dougados fonksiyonel indeksi)
- Ağrı (VAS, geçen hafta, gece omurgada, ankilozan spondilitten ve VAS, geçen hafta, omurga, ankilozan spondilitten)
- Spinal mobilite (göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober ve oksiput-duvar mesafesi ve lateral lomber fleksiyon)
- Hastanın global değerlendirmesi (VAS, geçen hafta)
- Tutukluk (sabah tutukluğunun süresi, omurga, geçen hafta)
- Periferal eklemler ve entezit [şiş eklem sayısı (44 eklemde), Maastricht, Berlin ya da San Francisco gibi bir entezit skoru)
- Akut faz reaktanları (ESR ya da CRP)
- Yorgunluk (VAS)
- BASDAI
 - Geçen hafta yorgunluk için toplam VAS derecesi
 - Geçen hafta ankilozan spondilitin boyun, bel ve kalça ağrısı için toplam VAS derecesi

Tablo 3. (devam)

- Geçen hafta boyunca, bel ve kalçalar dışındaki eklemlerde ağrı/şişlik için toplam VAS derecesi
- Geçen hafta dokunmaya yada basınca karşı hassas herhangi bir alandaki rahatsızlık için toplam VAS derecesi
- Geçen hafta uyandıktan sonraki sabah tutukluğu için toplam VAS derecesi
- Uyandıktan sonra olan sabah tutukluğunun (en fazla 120 dakika) süre ve yoğunluk için toplam VAS derecesi

Yanıtın değerlendirilmesi**Yanıt kriterleri**

- BASDAI: %50 göreceli değişim ya da 20mm (0-100mm arası bir ölçekte) kesin değişim ve devam etme isteğindeki uzman görüşü

Değerlendirme zamanı: 6-12 hafta arası

ASAS, ankilozan spondilitte değerlendirme; BASDAI, bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi; BASFI, ankilozan spondilit hastalık fonksiyonel indeksi; CRP, C-reaktif protein; DMARDs, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; NSAIDs, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç; VAS, görsel analog skala (tüm VAS'lar numerik değerlendirme skalasıyla değiştirilebilir) (99).

2.1.9.3. Cerrahi Tedavi

Kalça eklemine tutulması ciddi özür lülüğe neden olabilir. Ektopik kemik oluşumu görülebilir ise de genelde total kalça replasmanı sonuçları iyidir. Hastalarda fleksiyon deformitesi geliştiğinde bu deformiteyi düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi gerekebilir (1).

2.2. Leptin

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Leptin, çoğunlukla beyaz adipositler tarafından salgılanan ob-geninin bir ürünüdür. Bindokuzyüzelliüç yılında GC Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ileri sürdü. Bindokuzyüzellisekiz yılında GR Harvey ilk defa vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını deneylerle göstermeye çalıştı. Bindokuzyüzellidokuz'da Hausberger genetik olarak obez (ob/ob) farenin, normal (obez olmayan) farenin kanında bulunan bir madde ile zayıfladığını gösterdi. Bu çalışmada ob/ob farenin, normal farenin kanında bulunan maddeyi üretilmediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı belirtildi (100).

Bindokuzyüz doksandört yılında J Fridman ve Y Zhang uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-genini izole ettiler. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi, ob-genin yokluğunda farenin ağırlığının iki katına çıktığı gösterildi (101).

2.2.2. Leptin Sentezi

İnsan ve hayvan çalışmaları leptin ve benzeri adiposit kaynaklı hormonların sentez ve salınımının regülasyonunun fetal hayatta başladığını göstermiştir (102). Leptin çoğunlukla farklılaşmış adipositler tarafından üretilmekle beraber farklı bölgelerde de üretildiği gösterilmiştir. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, böbrekler, testisler, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.

Leptin mRNA ve leptin proteininin gastrik epitelde ve gastrik fundus mukozasındaki salgı hücrelerinde bulunduğu ve leptinin gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Karaciğer ve kas dokusunda da leptin üretimi tespit edilmiştir (103).

2.2.3. Leptinin Fizyolojik Rolü

Leptinin transkribe edildiği ob-geninin sıçanlarda 6. kromozomda olan homologu insanlarda 7. kromozomun uzun kolunun 31. bölgesinde (7q31) bulunduğu, 3 exon, 2 introndan oluştuğu, 4.5 kilobazlık mRNA ile 167 aminoasitlik bir peptid kodladığı ve sinyal peptidin ayrılmasından sonra 16 kDa'luk 144 aminoasitten oluşan bir proteinin meydana geldiği bunun da fare proteinine %83 oranında benzediği bulunmuştur (104,105).

Hipotalamus leptinin temel hedefi gibi görünmektedir. Leptinin etki ettiği nöroanatomik lokalizasyon leptin mRNA'sının birçok beyin bölgesinde (korteks, hipokampus, talamus) gösterilmesiyle birlikte güçlü ekspresyon bazı hipotalamik hücre gruplarına rastlamaktadır. Bu hücre grupları; medial hipotalamustaki en az dört çekirdek, paraventriküler, arkuat, ventromedial (VMH) ve dorsomedial nükleuslardır. Leptin reseptörleri de bu alanlardaki birçok hücre popülasyonunda lokalize edilmiştir (106).

Leptin pulsatilitesini etkileyen bilinmeyen faktörler olmakla beraber insanlarda plazma leptin seviyelerinin anlamlı olarak açık bir nokturnal pik varyasyonu ile beraber sirkadiyen ve ultradien ritim (bir günde birden fazla döngüsü olan ritim) gösterdiği belirlenmiştir (107).

Dihidrotestesteron, androstenedion, dehidroandrosteron-S leptin sekresyonunu potent inhibitörleri olmakla birlikte östrojen kadınlardan alınan adipoz dokuda güçlü bir stimulan etkiye sahiptir (108).

Vücut yağ oranı ile serum leptin konsantrasyonları güçlü korelasyon göstermektedir. Obezlerde ortalama serum leptin konsantrasyonu 31.3 ± 24.1 ng/ml iken, normal kilolularda 7.5 ± 9.3 ng/ml olarak bulunmuştur (109).

Leptin, hipotalamusta arkuat nükleusta besin alımını arttıran bir peptid olan nöropeptid Y (NPY) mRNA miktarını azaltarak NPY salınımını inhibe eder. Leptinin zıt diğer bir etkisi de α MSH yapımını stimüle ederek besin alımını azaltmasıdır (110). Yapılan çalışmalar bilateral hipotalamusun VMH lezyonlarının obezite ile sonuçlandığını göstermiştir. VMH lezyonu olan ratlarda yapılan çalışmalarda leptin

üretiminin ve salınımının arttığı, buna karşın leptin yanıtının azaldığı ve doyum etkisinin kaybı ile obezite ve obezite ile ilişkili fenotipler oluştuğu gösterilmiştir (111).

2.2.4. Leptin Reseptörleri

Leptin fizyolojik etkilerini hipotalamus ve periferik dokulardaki spesifik reseptörleri aracılığı ile oluşturmaktadır. Leptin reseptörleri ilk kez koroid pleksustan izole edilmiştir. Tüm türlerde leptin izoformları üç sınıfa ayrılabilir; salgılanmış, uzun ve kısa form. Ob-R diabet (db) geni tarafında kodlanır ve db geninin bağlanmasındaki değişiklik en az 6 leptin reseptör izoformu kodlayan (Ob-Ra-f) Ob-R mRNA'nın birçok varyantını oluşturur. Bu leptin reseptör izoformları amino ucunda benzer ekstrasellüler ligand bağlayıcı alanlara bağlanır, fakat karboksi ucunda farklılıklar vardır. Leptin reseptörlerin uzun formu 302 sitoplazmik rezidülük geniş bir intrasellüler alanı ile diğer proteinlerle etkileşim ve sinyal yollarının başlamasında farklı motifler içeren bir yapıdır. Ob-Rb izoformu obesite gelişiminde önemli rol oynar. Gerçekten bu izoformun eksikliği db/db farelerin obez fenotipi ile sonuçlanır. Diğer leptin reseptör izoformlarının kısa intrasellüler alanlarına bağlı olarak yetersiz sinyal oluşturduğu düşünülmektedir. Kısa izoformların spesifik fonksiyonları tam olarak tanımlanmamakla birlikte Ob-Ra ve Ob-Rc'nin beyin mikrovasküler yapılarında bolca ekspresyonu nedeniyle leptinin kan beyin bariyerinden taşınmasını sağladıklarına inanılmaktadır. Ob-Re reseptörü istisna olmak üzere, diğer izoformlar iki kategoriye ayrılan membran reseptörleridir. Ob-Re varyantının transmembran alanı olmadığı, leptinin periferik taşınmasında görev alan çözülebilir bir transport proteini olduğu kabul edilmektedir. Leptin reseptörlerin kısa formu (Ob-Ra,c,d,f) tipik olarak 30-40 sitoplazmik rezidüden oluşmaktadır.

Leptin kanda ve kan-beyin bariyerini aştıktan sonra interleükin 2, interferon ve büyüme hormonu reseptörlerini de içeren sınıf 1 sitokin ailesinin reseptörleri ile karşılaşır. Reseptör, leptin sinyalini janus kinaz (JAK proteinleri) aracılığı ile üç ileti ve transkripsiyon aktivatörüne iletmektedir (STAT 3,5 ve 6) (112). JAK proteinleri tarafından aktive edilen yollar insülin reseptör substrat proteinini ve fosfoinozimid 3-kinazın (PI 3-kinaz) p85 alt ünitesini içerir. STAT sınıfı transkripsiyon faktörleri de JAK proteinlerinin belirtilen sitokin reseptör aktivasyonu aracılığı ile aktive olabilir. Buna ek olarak, bu yol mitojen aktive eden protein kinaz (Ras-MAPK) yolunun SHP

adaptör proteininin (bir tirozin fosfataz) fosforilasyonunun indüksiyonu aracılığı ile aktivasyonu ile ilişkilidir. Son zamanlarda yeni bir sitokin ile indüklenebilen sinyal inhibitörleri ailesi tanımlanmıştır. Bu aile sitokin ile indüklenebilen sekans (CIS) ve sitokin sinyalinin baskılayıcıları (SOCS-1-3) içerir. SOCS'un SHP2 alanlarının reseptör sinyalini baskılamak için JAK proteinleri üzerindeki fosforile tirozin rezidülerine bağlandığı düşünülmektedir (113-115).

2.2.5. Leptin ve İnflamasyon

Bin dokuzyüz doksan dört'te klonlanmasından itibaren, leptinin immün ve inflamatuvar yanıtı düzenlemedeki rolü artan bir şekilde ortaya çıkmıştır (101). Aslında, infeksiyon ve inflamasyon sırasında gerçekleşen artmış leptin üretimi, leptinin, inflamatuvar-immun yanıtı ve konakçı savunma mekanizmasını yöneten sitokinler döngüsünün bir bölümü olduğunu düşündürür. Gerçekten de leptin, kültür ortamında üretilmiş monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini uyarır ve stimüle edilmiş lenfositlerden Th-1 tip sitokinlerin üretilmesini artırır. Leptin CD4+ T lenfosit proliferasyonunda, sitokin sekresyonunda, yeniden üretilmesinde, anjiogenezde, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks regülasyonunda ve glukokortikoid sentezinde yer alır (116).

Deney hayvanlarında leptin seviyeleri, endotoksin [lipopolisakkarid (LPS)] ve inflamatuvar uyarı ile ve TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar faktörlerin uygulanmasıyla akut olarak yükselir (117). Endojen TNF- α , farelerde bakteriyel peritonit sırasında gözlenen leptin üretiminin up-regülasyonuna katkıda bulunur (118). Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar leptinin infeksiyon ya da inflamasyon sırasındaki bir akut up-regülasyonunu gösterir.

Bununla birlikte insan çalışmalarından elde edilen veriler hayvanlardan elde edilen sonuçlarla her zaman uyuşmamaktadır. İnsanlara LPS enjekte edilmesi fareler ve hamster'larda yaptığı gibi leptin seviyelerinde bir artışa yol açmamıştır. Ayrıca septik hastalar üzerinde yürütülen çalışmaların sonuçları da çelişkilidir; sepsis sırasında leptin seviyelerinde artış tespit edilen çalışmalar olduğu gibi ya da herhangi bir değişiklik olmadığı saptanan çalışmalar bildirilmiştir (119,120).

Kronik obstrüktif pulmoner hastalıkta dolaşımdaki leptin seviyelerinin ya fizyolojik olarak regüle edildiği ya da inflamatuvar durumla ilişkili oldukları bildirilmiştir (121).

Leptin in vitro olarak bazı sitokinlerin üretimini doğrudan düzenler. Leptin bir mixt lenfosit reaksiyon esnasında IL-4 sekresyonuna etkisi yok iken TNF- α , IL-6 ve IFN- γ üretimini arttırmıştır. Bundan dolayı leptin Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (122).

Leptin ayrıca monosit/makrofajlardan sitokin üretiminde aracılık yapar. Mürin (faregiller) peritoneal makrofajlarında ve insan monositlerinde LPS nedenli TNF- α , IL-6 ve IL-12 üretiminde bir artış bildirilmiştir. Ob/ob farelerinde T hücre aktive edici uyarının verilmesi TNF- α ve IL-18 üretiminde belirgin bir azalmaya yol açarken IL-12 ve IFN- γ 'da bu etki görülmez. IL-6 ailesi ve sitokinler ile yapısal ve uyarısal benzerliklerine rağmen leptin, farelere uygulandığında bir akut faz yanıtına neden olmaz. Bununla birlikte 5 mg/kg dozda leptin, farklı IL-6 ailesi elemanlarının uygulanmasından sonra gözlenen iki tipik etki olan IL-1 nedenli kortikosteron ve IL-6 üretimi artışına yol açar. Leptin, deksametazon varlığında kültüre edilmiş mürin timositleri üzerinde anti-apoptotik aktiviteler gösterir ve bunu muhtemelen Bcl-2 ekspresyonunu sürdürerek gerçekleştirir (123).

2.3. Diğer Sitokinler

2.3.1. Tümör Nekrosis Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekrosis faktör alfa immün fonksiyon, hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, apoptozis ve enerji metabolizması gibi hücrel ve biyolojik süreçleri regüle eden multi fonksiyonel bir sitokindir. Yirmi altı kDa'lık bir transmembran monomeri (mTNF- α) olarak sentezlenir. TNF- α dönüştürücü enzim aracılığı ile proteolitik bölünme sonucu 17 kDa'luk çözülebilir TNF- α (sTNF- α) molekülü üretilir. Hem mTNF- α hem de sTNF- α parakrin ve otokrin sistemler üzerinde biyolojik ve metabolik etkiler gösterir. sTNF- α endokrin etkilere de aracılık eder. TNF- α primer olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılır. TNF- α enerji metabolizmasının fizyolojik regülasyonu için karaciğer gibi dokuların yerleşik makrofajları (Kupfer

hücreleri) tarafından da üretilir. Adipoz doku kaynaklı TNF- α 'da sistemik enerji dengesini adipoz fonksiyonu düzenleyerek indirekt olarak etkileyebilir (124).

Tümör nekrosis faktör alfa'nın serbestleşmesi enfeksiyon etkenleri, IL-1, GM-CSF, trombosit aktive edici faktör ya da interferonlar gibi eriyebilen maddeler tarafından uyarılır. Hücrel immün sistemde primer hedefleri T lenfositleridir. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF- α ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF-beta ise başlıca T lenfositlerden salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF- α gibi etkiler gösterir (125).

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'lerde TNF- α 'nın serumda ve sakroiliak eklemlerde artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum AS'te TNF- α blokerlerinin kullanımına temel oluşturur (126).

2.3.2. Interlökin – 6 (IL-6)

Interlökin-6 çoğunlukla mononükleer fagositler tarafından salgılanır ve Th hücreler tarafından aktive edilir. Temel fonksiyonu B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını ve immünglobülinlerin üretimini sürdürmektir. IL-6'nın AS immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (10).

2.3.3. Interferon Gamma (IFN- γ)

Interferon gamma doğuştan ve adaptif immün cevapta anahtar immün regülatuar proteindir. Tip II interferon olarak da bilinir. Konak tarafından ekspresyonu birçok seviyede kontrol edilen tek kopya bir gendir. IFN- γ 'nın biyolojik etkisi çok yaygındır. Neredeyse her hücre tipi bu proteinle etkileşime girdiğinde değişikliğe uğrar. IFN- γ 'nın regülasyonu ve etkileri kompleks ve konak yaşamı için gerekli olan multipotent bir sitokin olduğu anlaşılır. IFN- γ primer olarak CD4+T lenfositler tarafından salgılanırken, Naturel Killer (NK), CD8+T hücreler ve az miktarda B lenfositler tarafından da salgılanabilmektedir. Lenfositler ve NK hücreleri üzerine etkili olmakla beraber temelde bir makrofaj aktive edici faktördür (127).

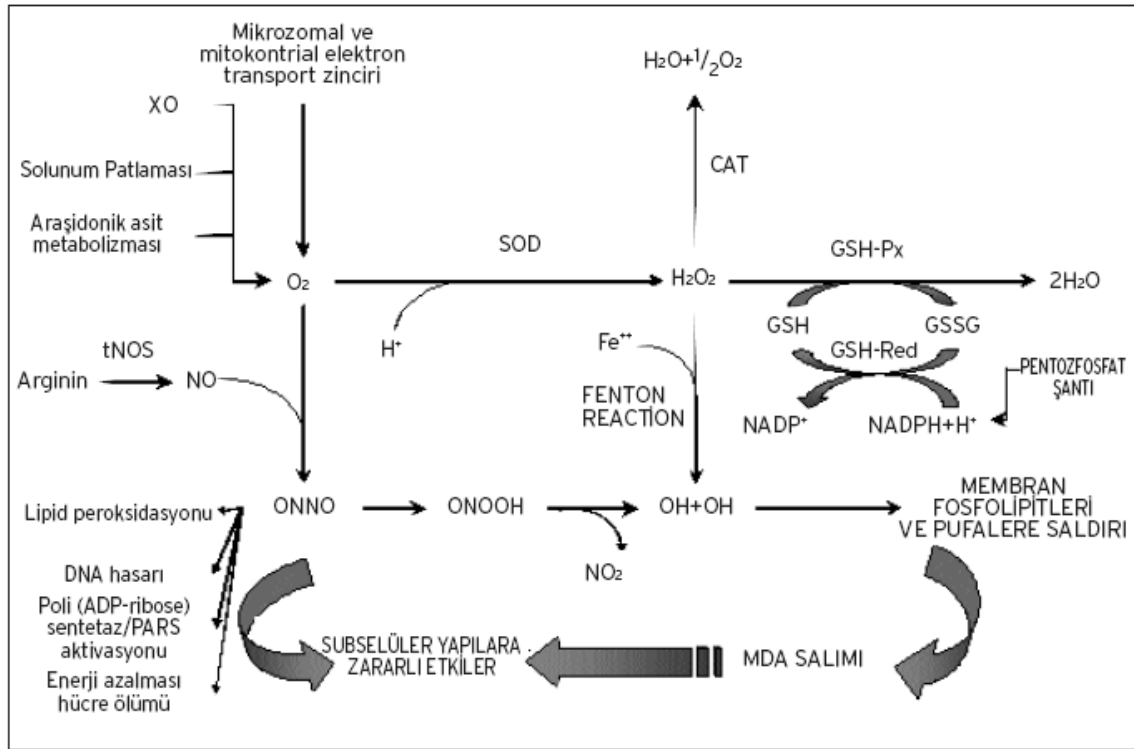
2.4. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (128).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Fizyolojik koşullarda mitokondrial elektron akımının %1’ine kadarı mitokondri tarafından üretilen primer oksijen radikali olan süperoksit radikali (O_2^-) oluşumuna gider. Elektron transportundaki bir karışma dramatik olarak O_2^- üretimini artırır. Oksijen radikallerinin kimyasal reaktiviteleri değişmekle birlikte en reaktif olanlarından bir tanesi hidroksil radikalidir (OH^\cdot). Hemen her molekülle *in vivo* hızlı bir şekilde reaksiyona girer. Dioksijen ise (O_2) biyolojik sistemlerde radikallerin major kaynağını oluşturur. Ksantin oksidaz sistemi süperoksit anyon radikali oluşumunda önemli bir enzimdir. Ksantin oksidaz molibdenyum içeren bir enzim olup özellikle post iskemik reperfüzyon hasarında önemli rol alır. İntraselüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi süperoksit dismutazdır (SOD). Bakır-çinko SOD (Cu-Zn SOD) sitoplazmada, manganez SOD (Mn-SOD) ise mitokondriada süperoksit radikalini hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürür. Diğer önemli bir antioksidan enzim ise glutatyon peroksidazdır (GSH-Px). Katalaz enzimi ile birlikte bu enzim oluşan H_2O_2 ’yi suya dönüştürür. GSH-Px, ayrıca hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu sitozolik bir enzimdir. Eritrositlerde GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidan olup fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır (129).

H_2O_2 Fenton reaksiyonu ile OH^\cdot oluşumuna neden olur. Bu yolla reaktif nitrojen bileşiklerinin de rolleri vardır. Arginin metabolizmasıyla oluşan peroksinitrit bir taraftan nitrite dönüşürken hidroksi radikal de oluşturur (11,130).

Şekil 1. Oksidatif stres yolları (11)



Plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir. Hücrelerdeki major protein dışı thiol olan Glutasyon (GSH) reaktif oksijen metabolitlerinin ve reaktif elektrofilik bileşenlerin detoksifikasyonunda anahtar rol oynar. Hücrelerde iki temel GSH havuzu bulunur; mitokondrial ve sitoplazmik havuz. Mitokondrial GSH havuzu elektron transport zincirinde üretilen H_2O_2 'nin detoksifikasyonunda önemli rol oynar. GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (131,132).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Vaka Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Ekim 2007 ile Nisan 2008 tarihleri arasında müracat eden Modifiye New York tanı kriterlerine (66) uyan, yeni tanılı 13 AS'li (8 erkek, 5 kadın) hasta (ortalama yaş $33,46 \pm 9,14$) alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu 13 kişi (8 erkek, 5 kadın) (ortalama yaş $33,38 \pm 9,35$) alındı. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi "Etik Kurul" onayını takiben Bilimsel Araştırma Fonu desteği ile yürütülmüştür (proje no: 07-TU-1572).

Her iki grup için boy ve kilo ölçümü yapılarak VKİ hesaplandı. AS'li hastalarda tanı amaçlı schöber, modifiye schöber, lateral fleksiyon, göğüs ekspansiyonu ve tragus duvar mesafesi ölçümleri yapıldı. AS'li hastalar ve kontrol grubunun BASDAI ve BASFI ölçümleri hesaplandı.

Çalışmadaki dışlama kriterleri :

1. Akut veya subakut viral/bakteriyel enfeksiyonu olanlar,
2. Sistemik hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği gibi),
3. Tam kan, biyokimya laboratuvar sonuçlarında anormallik olanlar,
4. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olanlar,
5. Çalışmaya dahil olmadan önce glukokortikoid, NSAIDs ve DMARDs gibi anti-inflamatuar ilaç kullanmış olanlar.

3.2. Rutin Tetkikler

Çalışmaya alınan tüm bireylerden 12 saat açlık sonrası, sistemik hastalık tanısını dışlamak amacıyla hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, Ca, P), RF, ESH, CRP düzeyi için kan örnekleri alındı.

3.3. Kullanılan Ölçekler

3.3.1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Garet ve ark. tarafından geliştirilen BASDAI kullanılmaktadır. BASDAI Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Bu skalada yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entezitis bölgelerindeki lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilmektedir. Bu amaçla hastaya 6 soru sorulur ve geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal visüel analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan son iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. Elde edilen sonuç 5'e bölünür. 4 ve üzerindeki sonuçlar hastalığın aktif süreçte olduğunu gösterir (133).

3.3.2. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

Fonksiyonel yetersizliği değerlendirmek için Calin ve ark. tarafından geliştirilen BASFI kullanılmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla baş edebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastanın her bir aktiviteyi, VAS ile zorluk derecesine göre 0 ile 10 arasında puanlaması istenmektedir. 0=hiç zorluk yok, 5=orta derecede zorluk, 10=maksimum derecede zorluğa denk gelmekte olup, toplam maksimum skor 100 olarak belirlenmektedir. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (134).

3.4. Laboratuvar

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgulardan venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrası 09.00-11.00 arasında jelli biyokimya tüplerine alındı. Rutin biyokimya laboratuvarında 3500 rpm'de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar 5 ayrı plastik eppendorf tüplere ayrıldı. Örnekler, -80 derecede derin dondurucuda çalışma sonlanana kadar saklandı. Her test parametresi çalışılmadan önce birer numune +4°C dolapta

bekletilerek çözünmesi sağlandı. Leptin düzeyleri Leptin (Sandwich) ELISA (DRG) spesifik ticari kiti kullanılarak Enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. TNF- α düzeyleri için AviBion Human TNF- α ELISA spesifik ticari kiti (Orgenium) kullanıldı. Sonuçlar pq/ml cinsinden verildi. IL-6 düzeyleri için AviBion Human IL-6 ELISA spesifik ticari kiti (Orgenium) kullanıldı. Sonuçlar pq/ml cinsinden verildi. IFN- γ düzeyleri için EIA IFN- γ ELISA spesifik ticari kiti (Immunotech) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar IU/ml cinsinden verildi.

Oksidatif stres parametreleri için kan örnekleri ise antikoagülanlı tüplere alınarak 3000 rpm de 5 dakika döndürülerek plazmaları elde edildi. Daha sonra altta kalan eritrosit örnekleri 3 kez serum fizyolojik ile yıkandı ve -20⁰C de dondurularak alyuvar hemolizatları hazırlandı. Dondurulan plazma ve alyuvar hemolizat örneklerinde 1 ay içerisinde ROS üretimi göstergesi olan MDA düzeyleri Placer ve ark. (135) yöntemine göre, GSH Sedlak ve ark. (136) yöntemine göre ve GSH-Px Lawrence ve Burk yöntemine göre (137) analizleri yapıldı. Ayrıca, sonuçlar protein cinsinden verileceği için, biüret yöntemine göre toplam protein düzeyleri belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda ortalamalar hesaplandıktan sonra nonparametrik-bağımsız Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar içerisinde korelasyonlar Spearman testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizler $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Modifiye New York kriterlerine göre yeni tanı konmuş 13 (8 erkek, 5 kadın) AS'li hasta ve sağlıklı 13 (8 erkek, 5 kadın) kontrol olmak üzere 26 kişi alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 33.46 ± 9.14 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 33.38 ± 9.35 yıl idi. VKİ ortalaması hasta grubunda 25.51 ± 3.52 kg/m² iken, kontrol grubunda 24.74 ± 2.90 kg/m² idi. Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık, VKİ, leptin/VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4' de gösterilmektedir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	AS grubu (n=13) (Ortalama± SD)	Kontrol grubu (n=13) (Ortalama ± SD)	p
Yaş (yıl)	33.46±9.14	33.38±9.35	0.918
Boy (cm)	168.00±7.01	169.23±7.71	0.572
Ağırlık (kg)	72.00±10.73	70.92±10.01	0.554
VKİ	25.51±3.52	24.74±2.90	0.590
Leptin/VKİ	0.89±0.66	0.81±0.38	0.858

Ankilozan spondilit'li grupta ortalama serum ESH düzeyleri 18.84 ± 15.93 iken, kontrol grubunda 8.38 ± 6.27 idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama serum ESH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Ankilozan spondilit'li grupta ortalama serum CRP düzeyleri 9.15 ± 9.21 iken, kontrol grubunda 3.00 ± 0.10 idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama serum CRP düzeyleri arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Ankilozan spondilit'li grupta ortalama BASDAI skoru 4.86 ± 1.61 iken, kontrol grubunda BASDAI skoru 0.64 ± 0.32 idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama BASDAI skorları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Ankilozan spondilit'li grupta ortalama BASFI skoru 4.22 ± 2.19 iken, kontrol grubunda BASFI skoru 0.06 ± 0.12 idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama BASFI skorları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol

gruplarının ESR, CRP, BASDAI ve BASFI düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel analizleri tablo 5’ de gösterilmektedir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda ESH, CRP, BASDAI ve BASFI skoru değerleri

	AS grubu (n=13) (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (n=13) (Ortalama±SD)	p
ESH	18.84±15.93	8.38±6.27	0.136
CRP	9.15±9.21	3.00±0.10	0.000
BASDAI Skoru	4.86±1.61	0.64±0.32	0.000
BASFI Skoru	4.22±2.19	0.06±0.12	0.000

Ankilozan spondilit’li hasta grubunda ortalama serum leptin düzeyleri 24.11±21.04 iken, kontrol grubunda 20.03±9.54 idi ($p>0.05$). AS’li hasta grubunda ortalama serum TNF- α düzeyleri 25.07±21.86 iken, kontrol grubunda 26.87±15.29 idi ($p>0.05$). AS’li hasta grubunda ortalama serum IL-6 düzeyleri 6.95±2.21 iken, kontrol grubunda 7.02±1.66 idi ($p>0.05$). AS’li hasta grubunda ortalama serum IFN- γ düzeyleri 1.58±1.94 iken, kontrol grubunda 1.54±0.92 idi ($p>0.05$). AS’li hasta ve kontrol grubu ortalama serum leptin, TNF- α , IL-6 ve IFN- γ düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının leptin, TNF- α , IL-6, IFN- γ düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel analizleri tablo 6’ da gösterilmektedir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda serum leptin, TNF- α , IL-6, IFN- γ değerleri

	AS grubu (n=13) (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (n=13) (Ortalama±SD)	p
Leptin (ng/ml)	24.11±21.04	20.03±9.54	0.959
TNF- α (pg/ml)	25.07±21.86	26.87±15.29	0.489
IL-6 (pg/ml)	6.95±2.21	7.02±1.66	0.397
IFN- γ (IU/ml)	1.58±1.94	1.54±0.92	0.317

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda ortalama plazma MDA düzeyi 3.92 ± 0.48 nmol/ml iken, kontrol grubunda 3.23 ± 0.31 nmol/ml idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama plazma MDA düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

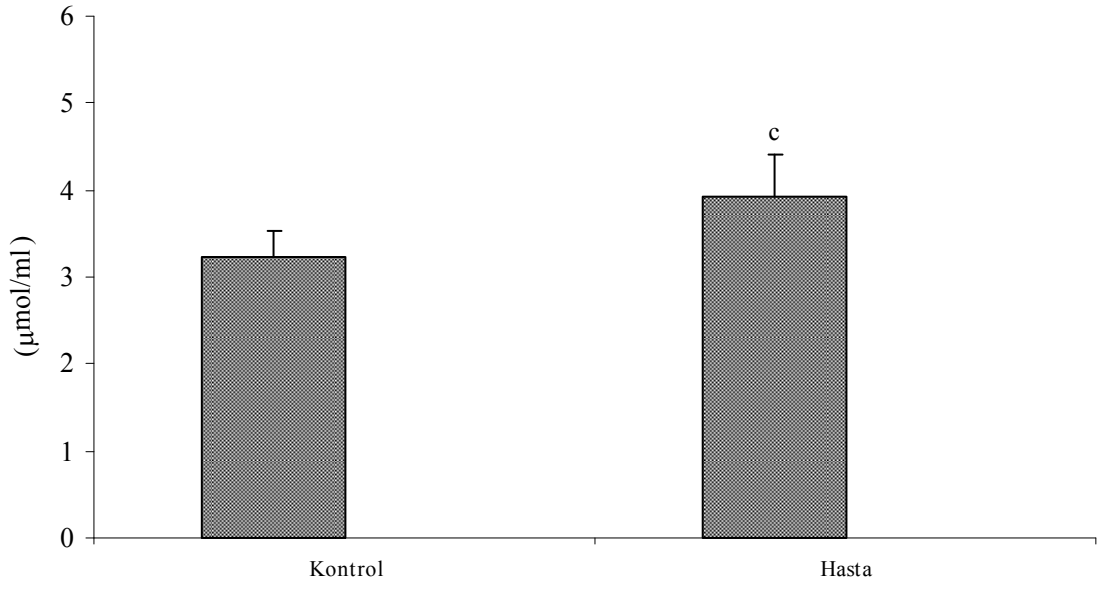
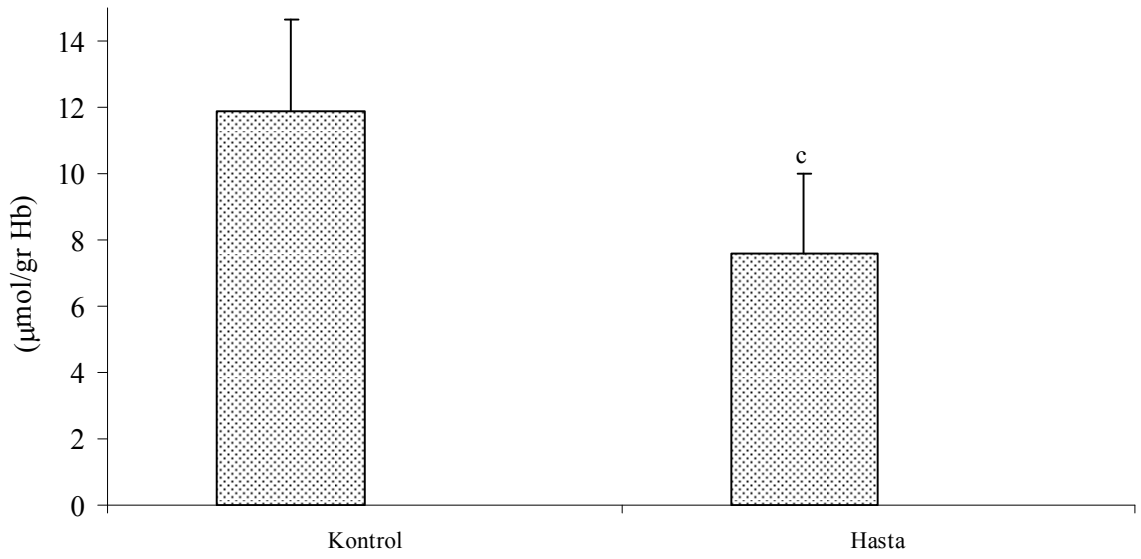
Ankilozan spondilit'li hasta grubunda ortalama eritrosit MDA düzeyi 41.28 ± 4.56 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, kontrol grubunda 33.65 ± 2.99 $\mu\text{mol/g}$ idi. AS'li hastalardaki eritrosit MDA düzeylerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

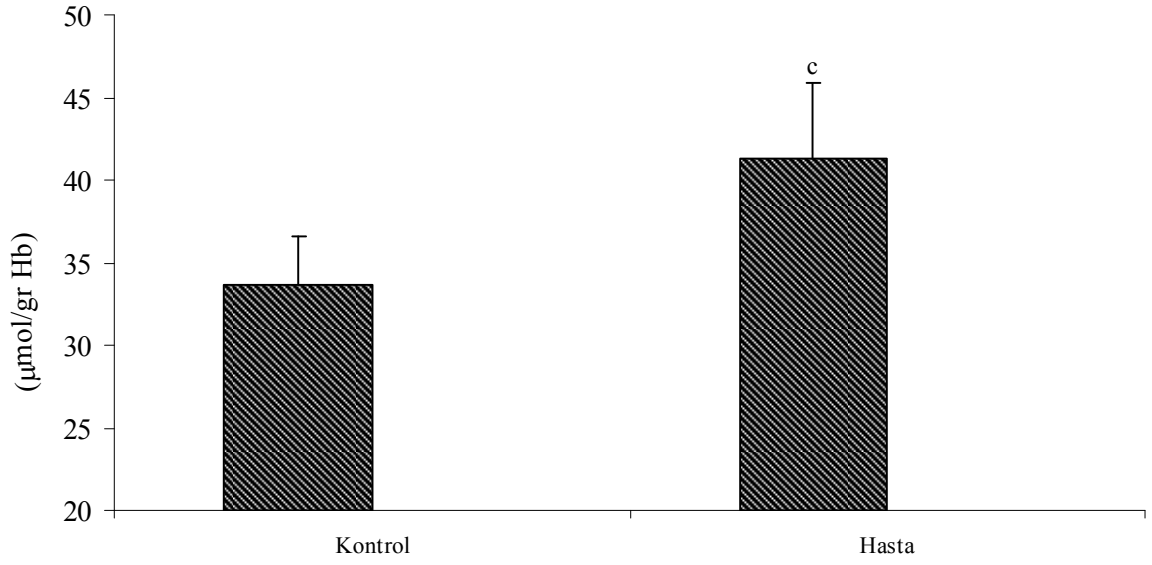
Ankilozan spondilit'li hasta grubunda ortalama eritrosit GSH düzeyi 7.61 ± 2.38 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, kontrol grubunda 11.91 ± 2.73 $\mu\text{mol/g}$ idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama eritrosit GSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda ortalama eritrosit GSH-Px düzeyi 49.87 ± 8.85 IU/g protein iken, kontrol grubunda 65.28 ± 9.34 IU/g idi. AS'li hasta ve kontrol grubu ortalama eritrosit GSH-Px düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının plazma MDA, eritrosit MDA, eritrosit GSH, eritrosit GSH-Px değerlerinin ortalamaları ve istatistiksel analizleri tablo 7' de gösterilmektedir.

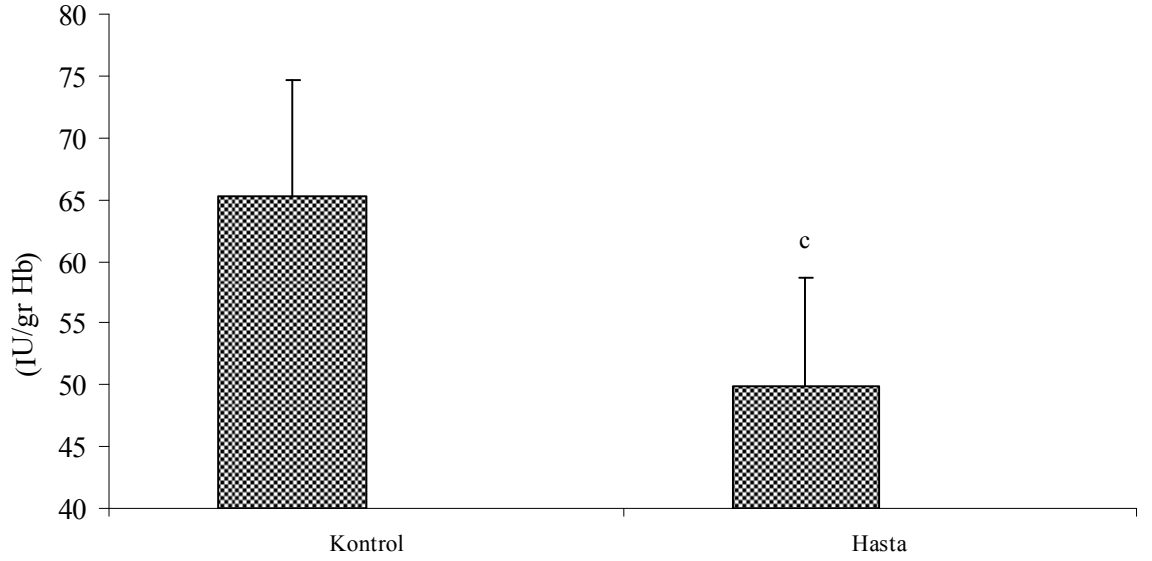
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda plazma MDA, eritrosit MDA, eritrosit

	AS grubu (n=13) (Ortalama \pm SD)	Kontrol grubu (n=13) (Ortalama \pm SD)	p
Plazma MDA (nmol/ml)	3.92 ± 0.48	3.23 ± 0.31	0.001
Eritrosit MDA ($\mu\text{mol/g}$ protein)	41.28 ± 4.56	33.65 ± 2.99	0.000
Eritrosit GSH ($\mu\text{mol/g}$ protein)	7.61 ± 2.38	11.91 ± 2.73	0.001
Eritrosit GSH-Px (IU/g protein)	49.87 ± 8.85	65.28 ± 9.34	0.000

Grafik 1. Plazma MDA değerleri (n=13, ortalama±SD)^cp<0.001**Grafik 2.** Eritrosit GSH değerleri (n=13, ortalama±SD)^cp<0.001

Grafik 3. Eritrosit MDA değerleri (n=13, ortalama±SD)

^cp<0.001

Grafik 4. Eritrosit GSH-Px değerleri (n=13, ortalama±SD)

^cp<0.001

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r=+0.627$) ($p=0.022$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile TNF- α arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.074$) ($p=0.809$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.207$) ($p=0.498$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile IFN- γ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=+0.258$) ($p=0.396$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile plazma MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=+0.248$) ($p=0.414$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile eritrosit MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.105$) ($p=0.734$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile eritrosit GSH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=+0.107$) ($p=0.727$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile eritrosit GSH-px arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.006$) ($p=0.986$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.097$) ($p=0.753$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.246$) ($p=0.417$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile BASDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=+0.234$) ($p=0.442$).

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda leptin düzeyleri ile BASFI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmedi ($r=+0.319$) ($p=0.288$).

AS hastalarının serum leptin düzeylerinin korelasyon analizi tablo 8' de gösterilmektedir.

Tablo 8. Ankilozan spondilit'li grupta ortalama serum leptin düzeyinin korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
VKI	+0.627	0.022
TNF- α	- 0.074	0.809
IL-6	- 0.207	0.498
IFN- γ	+ 0.258	0.396
Plazma MDA	+ 0.248	0.414
Eritrosit MDA	- 0.105	0.734
Eritrosit GSH	+0.107	0.727
Eritrosit GSH-Px	-0.006	0.986
ESH	-0.097	0.753
CRP	-0.246	0.417
BASDAI	+0.234	0.442
BASFI	+0.319	0.288

Ankilozan spondilit'li hasta grubunda eritrosit GSH düzeyleri ile eritrosit MDA arasında anlamlı negatif bir korelasyon tespit edildi ($r=-0.575$) ($p=0.04$). AS' li grupta ortalama eritrosit düzeylerinin korelasyon analizi tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Ankilozan spondilit'li grupta ortalama eritrosit GSH düzeylerinin korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Eritrosit MDA	-0.575	0.040

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ankilozan spondilit tanı ve izleminde ESR ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESR ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAIDs tedavi ile indüklenen değişime sensitivitelevlerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir (138). RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir (139). Bununla birlikte periferik eklem tutulumu olan hastalarda akut faz reaktanları periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (84).

Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu ortalama serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken bu farklılık ESR'de gözlenmedi. Çalışmaya alınan hastaların yeni tanı almış hastalar olması, hastaların medikal tedavi kullanmaması ve ESR ile CRP'yi etkileyebilecek eşlik eden majör hastalıklarının olmaması nedeniyle CRP düzeylerinin yüksek çıkması hastalığın seyrinde ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklere bağlandı.

Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesinin ve fonksiyonun değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan BASDAI ve BASFI skorları yapılan çalışmalarda hasta gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Bu skorların değişiminin tedaviye cevabı izlemde ve düşük BASDAI skorlarının biyolojik tedavilere cevabı öngörmekte kullanışlı olduğu bildirilmiştir (140,141). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre BASDAI ve BASFI değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Leptinin inflamatuvar hastalıklarda rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. RA'da leptin seviyelerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. RA'lı hastalarda serum leptin düzeylerini normal (142,143) veya artmış (144) bulan çalışmalar vardır.

Eklem seviyesinde yapılan çalışmalarda ise serum leptin düzeyleriyle karşılaştırıldığında sinovyumda leptin seviyeleri daha düşük bulunmuş ve bu sonuç eroziv olmayan süreç ile ilişkilendirilmiş ve yazarlar leptinin RA'da koruyucu etkisi

olabileceği sonucuna ulaşmıştır (145). Bu verilere ek olarak RA'da serum leptin seviyeleri ile inflamasyon markırları arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (143).

Behçet hastalığında leptin seviyesini araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Kavuncu ve ark'ın (146) yaptığı çalışmada göz tutulumu olan Behçet hastalarında serum leptin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Buna karşın Evereklioglu ve ark. 35 Behçet hastasında serum leptin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (147).

Wisłowska ve ark. (148) sistemik lupus eritematozus (SLE) ile yaptıkları diğer çalışmada ise, serum leptin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken santral sinir sistemi tutulumu ve artriti olan hastalarda bu tutulumların olmadığı SLE hastalarına göre serum leptin seviyeleri anlamlı olarak düşük olarak bulmuşlardır.

Psöriasis ile yapılan çalışmalarda serum leptin seviyeleri artmış (149) olmakla beraber literatürde psöriatik artrit ile leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Bizim bilgilerimize göre AS hastalarında leptin düzeylerini inceleyen üç çalışma vardır (150-152). Toussirot ve ark. (150) AS'li 53 hastada yaptıkları bir çalışmada serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bulmuşlar. Bu azalma erkek hastalarda daha belirginmiş. Park ve ark. (151) AS'li hastalarda serum leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın IL-6 seviyeleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada elde edilen sonuçlarla leptinin AS'deki inflamatuvar süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür. Leptinin AS'deki rolünün AS'de antiinflamatuvar aktivitenin artırılmasından ziyade mononükleer hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Sarı ve ark. (152) yaptıkları bir çalışmada AS hastalarında leptin seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır.

Literatürdeki inflamasyon ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar ile leptin ilişkisini araştıran diğer çalışmalarla benzer şekilde AS'de de çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda serum leptin düzeyleri açısından AS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. AS-leptin ilişkisini araştıran diğer üç çalışma ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda yeni tanı AS olgularının

incelemiş olması ve hasta grubunun yaş ortalamasının 33.46 ± 9.14 olması nedeniyle hasta özellikleri sadece Park ve ark'nın hasta grubuyla uyumludur. AS'de hastalık süresi arttıkça ortaya çıkacak kronik değişikliklerin leptin düzeylerini etkileyebileceği gözönüne alındığında bizim çalışmamızdaki leptin seviyelerini Toussirot ve ark, Sarı ve ark'ın çalışmalarıyla birebir kıyaslamak mümkün değildir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar da gözönüne alındığında AS hastalarında leptin seviyeleriyle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ankilozan spondilit hastalarında TNF- α ile yapılan çalışmalarda özellikle erken aktif hastalık döneminde hastaların sakroiliak eklemlerinde TNF- α tespit edilmiştir ve serum TNF- α düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak bulunmuştur (153,154). Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda AS hastalarında TNF- α düzeyleri yüksek olarak bulunmakla beraber Vazquez ve ark. 27 AS hastası ve 24 sağlıklı kontrolde yaptıkları bir çalışmada hasta grubunun TNF- α değerleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir (155). Bizim çalışmamızda TNF- α düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum AS'de TNF- α düzeylerini yüksek bulan çalışmaların daha geniş bir hasta grubunda yapılması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grubu arasında IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Park ve ark. (151) AS'li hastalarda serum IL-6 seviyelerinin arttığını ve bu artışın hastalık aktivitesi ve CRP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bal ve ark. (10) AS'li hastalarda serum IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve bu sitokinin hastalık aktivitesi parametresi ve tanı aracı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Tutuncu ve ark. (156) 50 AS'li hastada IL-6 düzeylerini değerlendirmiş ve hastalarda IL-6 düzeylerini yüksek olarak bulmalarına rağmen klinik bulgular ve akut faz reaktanları ile IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Falkenbach ve ark. (157) 128 AS hastasında bir yıl ara ile değerlendirdikleri serum IL-6 değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterememiş ve bu sonucu AS'de IL-6'nın bir sonraki sene için hastalık progresyonunu öngörmede kullanışlı olmayacağını bildirmişlerdir. AS ve IL-6 ile ilgili başka bir çalışmada ise Collado-Escobar ve ark. IL-6 polimorfizmi ile AS gelişme eğilimi arasında bir ilişki gösterememişlerdir (38).

Trujillo ve ark. (158) lokal olarak yüksek IL-6 konsantrasyonlarının insan adipoz dokusunda leptin üretimini ve lipid metabolizmasını modüle ettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda leptin ile IL-6 seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. AS'li hastalarda kompleks fizyolojik ve patolojik görevleri olan sitokinler ile leptin gibi multifonksiyonel bir hormon arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gratacos ve ark. (159) 69 AS ve 43 RA hastasında IFN- γ düzeylerini değerlendirmiş ve RA hastalarında IFN- γ 'nın yükselmiş olduğunu AS hastalarında ise inflamatuvar özellik göstermeyen bel ağrılı hastalara göre bir farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu sonuca benzer olarak Park ve ark. AS'li hastalar ile kontrol grubu arasında IFN- γ düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (151). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak IFN- γ düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Literatürde RA ile IFN- γ arasındaki ilişki tanımlanmış olmakla beraber IFN- γ ile AS arasındaki ilişkiyi göstermek için mevcut veriler yetersizdir.

İnsan vücudunda metabolizmaya ait fizyolojik ve patolojik olaylar sırasında oksijen içeren moleküler olan reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur. Hasara sebep olan reaktif oksijen moleküllerinin miktarı bu molekülleri detoksifiye eden vücudun antioksidan savunmasının kapasitesini aşarsa oksidatif stres olarak bilinen durum ortaya çıkar (160). ROS'un inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde rol alabileceğinden yola çıkarak RA ve ROS ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde AS ve ROS ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Karakoç ve ark. (161) oksidatif stresi değerlendirmek için total oksidatif stres, total antioksidan seviye ve oksidatif stres indeksini kullanmışlar ve AS hastalarında total antioksidan seviyesinde kontrol grubuna göre düşüklük saptanırken oksidan özelliği gösteren diğer iki parametrede hasta grubunda anlamlı bir yükseklik göstermişlerdir. Tunez ve ark. (162) kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda oksidatif hasarın oluştuğunu ve bu hasarın aktif hastalarda daha yoğun olduğunu bildirmişlerdir. Yazıcı ve ark. (163) AS'li hastalarda oksidatif stresi protein oksidasyon durumu ile değerlendirmişler ve nötrofil kökenli oksidanların AS patogenezinde önemli bir etken olabileceğini belirtmişlerdir.

Özgöçmen ve ark.'ın (164) yaptığı ve AS'li hastalarda oksidatif değişkenlerin incelendiği bir çalışmada, aktif hastalarda MDA seviyelerinin anlamlı olarak yüksek

olduğu buna karşın oksidan/antioksidan parametrelerle hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olmadığı gsterilmiştir. Nötrofiller fagositoz sırasında serbest oksijen radikallerini üretmektedirler. Serbest radikallerin üretimi artar ise bunların inhibisyonundan sorumlu olan antioksidanların düzeyi azalmaktadır. AS'de fagositik aktivitenin arttığı çok iyi bilinmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak lipit, protein ve karbonhidratların oksidasyonunu dolaylı yoldan gösteren bir parametre olan eritrosit ve plazma MDA seviyeleri AS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel farklılık eritrositlerde daha fazla idi. Eritrositlerde lipit, karbonhidrat ve yağların plazmaya kıyasla daha yüksek oranda bulunmasından dolayı eritrositlerde yüksek düzeyde lipit peroksidasyonu meydana gelmiş olabilir. Bizim çalışmamızda MDA seviyelerindeki bu artış AS'li hastalarda önceki çalışmalarda belirtildiği gibi oksidatif stresin artması sonucu aşırı üretilen ROS'lar ile ilişkili olabilir. MDA değerlerindeki artışla uyumlu olarak serbest radikallerin inhibisyonundan sorumlu olan antioksidan GSH ve GSH-Px değerlerinin AS grubunda azaldığı gözlemlendi.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Bu durumun en önemli sebebi çalışmaya hasta seçilirken kullanılan dışlama kriterlerinin spesifik bir hasta grubunu incelemeyi amaçlayarak düzenlenmiş olmasıdır. Romatizmal hastalıklar ile leptin arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı çalışmalarda vücut yağ dağılımı analizi, sinoviyal sıvıda leptin konsantrasyonları gibi ek tetkikler yapılırken bizim çalışmamızda sadece serum leptin düzeyleri değerlendirilmiş, diğer dokularda inceleme yapılmamıştır.

Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi bizim bilgilerimize göre bu çalışmanın AS'li hastalarda leptin, sitokin ve oksidatif hasarın birlikte incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızda sadece yeni tanı almış ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan AS hastaları dahil edildiğinden elde edilen klinik ve laboratuvar sonuçları medikal tedavilerden bağımsız olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. AS'nin inflamatuvar karakteristiğinden dolayı oksidatif stresin arttığı gözlenirken, antioksidan sistemin zayıfladığı gözlenmiştir. Hekimlerin, bu hastalığın tedavisinde oksidatif stresle ilgili değerlerdeki değişiklikleri göz önünde bulundurmaları hastalığın etiyolojisinin

anlaşılması ve tedavisi açısından büyük yarar sağlayacaktır. Bu tez çalışmasının devamında hastalara antioksidanların, örneğin, melatonin, C ve E vitaminleri, verilerek klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişikliklerin belirlenmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Serum Leptin, Sitokin ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Araştırılması

Ankilozan spondilit HLA-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS patogenezinde sitokinlerin rolünün olabileceği gösterilmiştir. Leptin çoğunlukla adipoz doku tarafından salgılanan, primer ve sekonder lenfoid organlarda da bulunan, önemli immünmodülatör ve metabolik etkileri olan bir hormondur.

Serbest radikallerin çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogenezindeki rolleri ve önemi üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte AS'nin sebep olduğu inflamatuvar hasarda oksidatif stresin kesin rolü henüz aydınlatılamamıştır.

Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi ROS'lar katıldıkları fizyolojik süreçlerdeki inflamatuvar cevaplarda rol oynar. ROS'ların belirlenmesinde MDA reaksiyon metodu kullanılmaktadır. Bu metot ROS'lar için spesifik olmadığı halde biyolojik örneklerde ROS aktivitesinin göstergesi olarak kullanılan tiyobarbitürik asit reaksiyonunun ölçümü kolay ve güvenilir bir metottur. GSH ve GSH-Px endojen antioksidanlardır.

Çalışmaya Modifiye New York (1994) tanı kriterlerine uyan, yeni tanı 13 AS'li (8 erkek, 5 kadın) hasta ve 13 (8 erkek, 5 kadın) sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri yanında oksidatif stres parametrelerinden serum MDA, GSH, GSH-Px düzeylerine ve sitokin (TNF α , IL-6, IFN γ) düzeylerine bakıldı. Ayrıca, BASDAI ve BASFI skor ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda AS'li grup ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri, TNF α , IL-6, IFN γ düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Kan plazma ve eritrosit MDA düzeyleri AS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). GSH-Px aktivitesi, plazma GSH düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, serum leptin düzeyleri AS'li hastalarda kontrol grubuna göre değişiklik göstermemektedir. Serum MDA seviyelerindeki artış ile serum GSH ve GSH-Px değerlerindeki azalma ise AS ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi teyid etmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Glutasyon, Glutasyon peroksitaz, Leptin, Malondialdehit, Oksidatif Stres

SUMMARY

Investigation of Serum Leptin, Cytokine and Oxidative Stress Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis

Ankylosing spondylitis (AS) is a human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27)-associated chronic inflammatory disease of unknown etiology. A potential role for cytokines has been shown in the pathogenesis of AS. Leptin is a hormone with important immunomodulatory and metabolic effects, mostly secreted by adipose tissue and exists in primary and secondary lymphoid organs.

Recently, role and importance of free radicals in etiopathogenesis of various rheumatic diseases is widely investigated. However, certain role of oxidative stress in inflammatory damage caused by AS is not clarified yet.

Reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anion, hydroxyl radical and hydrogen peroxide play a role in the physiological process of inflammatory responses. Malondialdehyde (MDA) reaction method is used in determination of ROS levels. Although this method is not specific for ROS, measurement of thiobarbituric-acid reaction is an easy and reliable method, which is used as an indicator of ROS activity in biological samples. Glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GSH-Px) are endogen antioxidants.

Objective thirteen patients (8 men, 5 women) newly diagnosed as AS according to the Modified New York (1994) Criteria and 13 (8 men, 5 women) healthy controls were included in the study. Serum leptin levels, oxidative stress parameters as MDA, GSH, GSH-Px levels, and cytokines (TNF α , IL-6, IFN γ) were measured in both patient and control groups. In addition BASDAI and BASFI scores were recorded.

In our study, there was no significant differences between patients with AS and healthy controls in serum leptin, TNF- α , IL-6, IFN γ levels. Blood plasma and erythrocytes MDA levels were significantly ($p < 0.05$) higher in patients with AS than in control. Activities of GSH-Px and levels of plasma GSH were significantly ($p < 0.05$) lower in patients with AS than in controls.

In conclusion, serum leptin levels showed no significant difference between the patients with AS and control group. Increase in serum MDA levels and decrease in serum GSH and GSH-Px levels were confirming the relationship between AS and oxidative stress.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Glutathione, Glutathione peroxidase, Leptin, Malondialdehyde, Oxidative stress

KAYNAKLAR

1. Van der linden S, Van der heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 nd Ed.elsevier Saunders. 2005;p:1125-41
2. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136:896-907
3. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998; 352: 1137-40
4. Sampaio PD, Conde RA, Bonfglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*. 2006; 26:1143-6
5. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1)
6. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol*. 2005;174(6):3137-42
7. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*. 1998;12(9):747-52
8. Palmer G, Gabay C. A role for leptin in rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(10):913-5
9. Rudwaleit M, Höhler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(4):250-4
10. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):211-5
11. Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklarda oksidatif stresin rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007: 53 Özel Sayı 2;33-5
12. Ho KJ, Chen PQ, Chang CY, Lu FJ. The oxidative metabolism of circulating phagocytes in ankylosing spondylitis: determination by whole blood chemiluminescence. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(5):338-41
13. Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, Firestein GS. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today*. 2000;21(2):78-82
14. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003; 23: 61-6

15. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401-17
16. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al . Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 58–67
17. Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 4048–9
18. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2005;53(6):850-5
19. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):710-7
20. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(3):445-51
21. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 835–44.
22. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823-8
23. Akar S, Önen F. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* .2007;3(25):1-12
24. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev*. 2007;6(3):183-9
25. Infante E, Olivo A, Alaez C. Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. *Tissue Antigens*. 1999;54(1):35-42
26. Ben Radhia K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Ben Romdhane T, Makhoulf M, Gorgi Y, et al. Distribution of HLA-B*27 subtypes in Tunisians and their association with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):172-5
27. A. Mardjuadi, A. R. Nasution, S. Kunmartini, Lardy NM, Sudarsono D, Feltkamp TE, et al. Clinical Features of Spondyloarthropathy in Chinese and Native Indonesians. *Clin Rheumatol*. 1999;18(6):442-5
28. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2006;26(4):285-7

29. Edwards JC, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. *Immunol Today*. 2000;21(6):256-60
30. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, Isomäki O, Pekkola-Heino K, et al. Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med*. 1989; 320: 216–21
31. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 516–20
32. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1)
33. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):918-26
34. Miceli-Richard C, Zouali H, Said-Nahal R, Lesage S, Merlin F, De Toma C, et al. Significant linkage to spondyloarthropathy on 9q31-34. *Hum Mol Genet*. 2004;13(15):1641-8
35. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1353-5
36. Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L, Doyle TM, Rajska BM, et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):269-74
37. van der Paardt M, Crusius JB, García-González MA, Dijkmans BA, Peña AS, van der Horst-Bruinsma IE. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):616-9
38. Collado-Escobar MD, Nieto A, Matarán L, Raya E, Martín J. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1461-3
39. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1396-400
40. Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(3):631-45
41. Bollow M, Fischer T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with

- the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):135-40
42. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(1):36-42
 43. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005;51(Özel Ek B):B44-50
 44. Zou J, Zhang Y, Thiel A, Rudwaleit M, Shi SL, Radbruch A, et al. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(7):846-55
 45. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):722-9
 46. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1805-13
 47. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):499-505
 48. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(8):628-31
 49. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1571-9
 50. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1981-5
 51. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1995;22(11):2120-5
 52. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J, Listing J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78
 53. Sebes JI, Salazar JE. The manubriosternal joint in rheumatoid disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140(1):117-21

54. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32
55. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):233-7
56. Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, Petrikowski G, Hernandez-Chavez A, Gonzalez-Marin E, et al. Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(2):103-7
57. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-9
58. Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):358-62
59. Abdellah El Maghraoui. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 72 (2005) 496–502
60. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212(4):423-30
61. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27(9):1083-6
62. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E12
63. Chou LW, Lo SF, Kao MJ, Jim YF, Cho DY. Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(12):952-5
64. Nabokov AV, Shabunin MA, Smirnov AV. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(6):1172-5
65. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):335-9
66. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8

67. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006;78:12-23
68. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):980-4
69. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non-HLA-B*27 protective effect. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(4):263-4
70. İrdesel J. Ankilozan Spondilit'te Serum İmmun Globulin A Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 1999;45(3):5-10.
71. Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):584-6
72. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):642-6
73. Braun J, Rudwaleit M, Hermann KG, Rau R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol.* 2007;66(2):167-78
74. Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan Spondilitte Radyografik Görüntüleme Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(25):39-49
75. Inanc N, Atagündüz P, Sen F, Biren T, Turoğlu HT, Direskeneli H. The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2005;25(8):591-4
76. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1998;27(6):311-20
77. Erdem O, Erdem ZC, Sarıkaya S. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sakroiliit: Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları. *Romatizma,* 2004; 19(3):153-8
78. Song I, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in Ankylosing Spondylitis - a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan 29
79. Bal A, Depedibi R, Aydoğ E, Ekşioğlu E, Gürçay E. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Hastalık Aktivitesi ve Fonksiyonel Durumun Beş Yıllık Değişimi. *FTR Bil Der J PMR Sci.* 2007;3:80-3

80. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):280-4
81. Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (Bashai) Türkçe Versiyonunun Geçerlilik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Romatizma*, 2004; 19(3): 139-46
82. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):123-8
83. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):136-9
84. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(3):249-53
85. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):218-24
86. Brandt J, Marzo-Ortega H, Emery P. Ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):559-70
87. Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):282-6
88. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:73
89. Bodur H. Romatoid Artrit Tedavisinde Metotreksat ve Leflunomid. *Romatizma* 2006;2: 60-6
90. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):419-21
91. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırmak Ü. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sülfasalazinin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar Ve Sintigrafik Çalışma. *Romatizma* 2006; 21: 5-8
92. Sieper J, Braun J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF- α therapy and other novel approaches. *Arthritis Res.* 2002;4(5):307-21

93. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):124-6
94. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1349-56
95. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-91
96. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1218-21
97. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1041-5
98. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):296-8
99. Zohling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442-52
100. Ergün A. Leptin (Ob Protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19:130-36
101. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32
102. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction.* 2006;131(3):415-27
103. Nishi Y, Isomoto H, Uotani S, Wen CY, Shikuwa S, Ohnita K, et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2005;11(5):695-9
104. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M, et al. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1647-52
105. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.* 1995;5(1):5-12

106. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett.* 1996;387(2-3):113-6
107. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):671-80
108. Casabiell X, Piñeiro V, Vega F, De La Cruz LF, Diéguez C, Casanueva FF. Leptin, reproduction and sex steroids. *Pituitary.* 2001;4(1-2):93-9
109. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 ;334(5):292-5
110. Harrold JA, Williams G. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides.* 2006;27(2):365-71
111. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Tsuji T, Masuzaki H, Hiraoka J, et al. Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinology.* 1997;138(3):947-54
112. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998;351(9104):737-42
113. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology.* 2003;44(7):845-54
114. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell.* 1996;84(3):491-5
115. Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers MG Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(6):642-52
116. Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):944-50
117. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2152-7
118. Moshyedi AK, Josephs MD, Abdalla EK, Mackay SL, Edwards CK 3rd, Copeland EM 3rd, et al. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun.* 1998;66(4):1800-2

119. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrão AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):280-3
120. Carlson GL, Saeed M, Little RA, Irving MH. Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am J Physiol.* 1999;276(4 Pt 1):E658-62
121. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1215-9
122. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol.* 2001;167(8):4593-9
123. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46
124. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 2008;582(1):117-31
125. Özmen N, Cebeci SB, Kardeşoğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler – Derleme. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006; 6: 51-4
126. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Cytokine.* 2006;33(5):294-8
127. Young HA, Bream JH. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. Abstract. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2007;316:97-117
128. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31 (2); 51–6
129. Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(3):398-404
130. Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2003;111(6):785-93
131. Han D, Canali R, Rettori D, Kaplowitz N. Effect of glutathione depletion on sites and topology of superoxide and hydrogen peroxide production in mitochondria. *Mol Pharmacol.* 2003;64(5):1136-44
132. M. Öztürk, Y. Güzelhan, K. Sayar, Ü. Tüzün. Yaygın Gelişimsel Bozukluğu Olan Çocuklarda Plazma Malondialdehit ve Glutatyon Düzeylerinin Araştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt: 11, Sayı: 3, 2001

133. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2286-91
134. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2281-5
135. Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. Estimation of products of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biological fluids. *Anal Biochem.* 1966;16,359-64
136. Sedlak J, Lindsay RHC. Estimation of total, protein bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25,192-205
137. Lawrence, R.A., Burk, R.F. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;71,952-8
138. Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007;74(4):330-7
139. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ.* 2006;333(7568):581-5
140. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665-70
141. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):577-86
142. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 1999;48(6):745-8
143. Popa C, Netea MG, Radstake TR, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1195-8
144. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J.* 2006;99(10):1078-83
145. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):952-6

146. Kavuncu S, Koç F, Kurt M, Eryüksel B, Ortaç S, Ozdal P, Firat E. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1158-60
147. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):331-6
148. Wisłowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2008;28(5):467-73
149. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1134-5
150. Toussirot E, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism*. 2007;56(10):1383-9
151. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):101-6
152. Sari I, Demir T, Kozaci LD, Akar S, Kavak T, Birlik M, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 ;26(9):1427-32
153. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):713-20
154. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149-60
155. Vazquez-Del MM, Garcia-Gonzalez A, Muñoz-Valle JF, Garcia-Iglesias T, Martinez-Bonilla G, Bernard-Medina G, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2002 ;29(3):522-6
156. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(6):425-6
157. Falkenbach A, Herold M, Wigand R. Interleukin-6 serum concentration in ankylosing spondylitis: a reliable predictor of disease progression in the subsequent year? *Rheumatol Int*. 2000;19(4):149-51
158. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK, et al. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):577-82

159. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994;33(10):927-31
160. Altındağ Ö, Karakoç M, Soran N, Çelik H, Çelik N, Selek Ş. Romatoid Artrit Hastalarında Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktiviteleri. *Romatizma* 2007;22:132-6
161. Karakoc M, Altindag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1131-4
162. Túnez I, Feijóo M, Huerta G, Montilla P, Muñoz E, Ruíz A, Collantes E. The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(6):1259-67
163. Yazici C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1235-9
164. Ozgocmen S, Sogut S, Ardicoglu O, Fadillioglu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2004;24(2):80-3

EKLER

EK 1: 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 ?



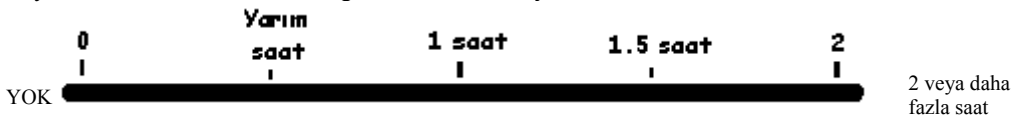
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



EK 2: BASFI

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.

ÖRNEK:



1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek



2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek



3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak



4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak



5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak



6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

