



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA MELATONİN
SEVİYESİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Refiye AKPINAR
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2014



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA MELATONİN
SEVİYESİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Refiye AKPINAR
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. Sami HİZMETLİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2014

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne uygun olarak yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan: Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

Üye: Prof. Dr. Hasan ELDEN

Üye: Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay Bulut

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları ile yol gösterici olan, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum saygı değer hocalarım Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, Prof. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na, Doç. Dr. Özlem ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Emrullah HAYTA'ya, Yrd. Doç. Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN'a,

Tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan Romotoloji Uzmanı değerli abilerimiz Dr. Ahmet Kıvanç CENGİZ, Dr. Yunus DURMAZ'a,

Tezimle ilgili istatistiklerin hesaplanmasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, Tezimin laboratuvar çalışmalarında katkılarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Prof. Dr. Taner ERSELCAN'a,

Karşılıklı destek ve anlayış içinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarımıza,

Tüm hayatım boyunca fedakârlıkla ve sabırla yanımda olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Refiye AKPINAR

ÖZET

ANKILOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA MELATONİN

SEVİYESİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Refiye AKPINAR, UZMANLIK TEZİ, FİZİKSEL TIP VE

REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI, SİVAS, 2014

Bu çalışmada Ankilozan spondilit (AS)'li hastalarda melatonin sirkadiyen ritmini ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

1984 Modifiye New York kriterleri ile tanı konulmuş 16 AS'li hasta ve 16 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda 20:00, 03:00, 08:00 serum melatonin düzeylerine ve hasta grupta eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyine bakıldı. AS'li hastaların Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Maastricht AS Entesopati skoru (MASES), Ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL) ölçümleri yapıldı. Hastalık süreleri, sabah tutukluğu süresi ve periferik artrit tutulumu sorgulandı. Human Lökosit Antigen B27 (HLA-B27) sonucu kaydedildi.

AS hasta grubunda sabah ve akşam serum melatonin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Gece melatonin değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadı ($p<0.05$). AS hastalarında sabah ve gece serum melatonin düzeyleri ile BASDAI, BASFI, ASQoL, MASES, sabah tutukluğu arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0.05$), akşam melatonin düzeyleri ile korelasyon saptanamadı ($p>0.05$). Sabah, akşam ve gece ölçülen melatonin düzeyi ile CRP, ESH, hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği ve periferik artrit tutulumu arasında korelasyon saptanamadı ($p>0.05$).

Sonuçlarımız immünregülatör bir hormon olan melatoninin AS hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileğini işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, melatonin, sirkadiyen ritm.

ABSTRACT

MELATONIN LEVEL AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

**Refiye AKPINAR, DEPARTMENT OF PHYSICAL
MEDICINE AND REHABILITATION, SIVAS, 2014**

In the present study, we aimed to investigate circadian rhythm of melatonin and its relationship with disease activity in patients with ankylosing spondylitis (AS).

The study included 16 patients with ankylosing spondylitis diagnosed according to Modified New York 1984 diagnostic criteria and 16 healthy controls. Serum melatonin levels were measured at 20:00, 03:00 and 08:00 in both groups, while erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were measured in patient group. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) and Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQL) were calculated in patients with AS. Duration of disease, peripheral arthritis and duration of morning stiffness were questioned in the patient group. Human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) results were recorded.

In the patient group, serum melatonin levels obtained at morning and evening were found to be significantly higher than those in control group ($p < 0.05$). Although serum melatonin level obtained at night was found to be higher in the patient compared to control group, the difference didn't reach statistical significance ($p > 0.05$). It was found that there were significant positive correlations between melatonin levels obtained at morning and night, and BASDAI, BASFI, ASQoL, MASES and morning stiffness while no correlation was detected when melatonin levels obtained at evening was assessed ($p > 0.05$). In addition, no correlation was detected between melatonin levels obtained at morning, evening or night and CRP, ESR, disease duration, HLA-B27 positivity and peripheral arthritis ($p > 0.05$).

Our results indicated that melatonin, an immunoregulatory hormone, can be associated to disease activity in patients with AS.

Keywords: Ankylosing spondylitis, melatonin, circadian rhythm

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.3.1. İmmünogenetik Faktörler	4
2.1.3.2. Sitokinler	6
2.1.4. Histopatoloji	7
2.1.5. Tanı Kriterler	9
2.1.6. Klinik Özellikleri	9
2.1.6.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu.....	9
2.1.6.2. Genel Belirtiler	10
2.1.6.3. Göz Tutulumu	10
2.1.6.4. Kardiyovasküler Tutulum.....	10
2.1.6.5. Pulmoner Tutulum	11

2.1.6.6. Nörolojik Tutulum	11
2.1.6.7. Gastrointestinal Tutulum	11
2.1.6.8. Renal Tutulum	11
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.8. Radyolojik Bulgular	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.10. Prognoz.....	13
2.1.11. Tedavi.....	14
2.1.11.1. Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon	14
2.1.11.2. Farmakolojik Tedavi	15
2.1.11.3. Cerrahi Tedavi	17
2.2. Melatonin	17
2.2.1. Tarihçe.....	17
2.2.2. Epifiz	17
2.2.3. Melatonin Sentezi ve Metabolizması	18
2.2.4. Melatonin Sentezinin Düzenlenmesi.....	19
2.2.5. Melatonin Reseptörleri.....	20
2.2.6. Melatoninin Biyolojik Etkileri.....	21
2.2.6.1. Uyku ve Melatonin	21
2.2.6.2. Sirkadiyen Ritm ve Melatonin.....	22
2.2.6.3. Melatoninin Puberte ve Menstruel Siklusa Etkisi	22
2.2.6.4. Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.2.6.5. Yaşa Göre Melatonin Düzeyi ve Yaşlanma Üzerine Etkisi	23
2.2.6.7. Melatoninin Antioksidan Etkisi.....	23
2.2.6.8. Melatonin ve Kanser	24

2.2.6.9. Melatonin ve İmmünite	24
2.2.6.10. Melatonin ve Ankilozan Spondilit	25
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	26
3.1. İstatistiksel analiz	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	40
EKLER.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-TNF	: Anti-tümör nekroz faktör
ANTXR2	: Antrax toksin reseptör 2
AS	: Ankilozan spondilit
ASQoL	: Ankylosing spondylitis quality of life (Ankilozan spondilit yaşam kalitesi)
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
CD	: Cluster of differentiation (Farklanma kümeleri)
CD4	: Yardımcı T hücre
CD8	: Sitotoksik T hücre
COX-2	: Siklooksijenaz -2
CRP	: C-reaktif protein
DAS	: Disease activity score (Hastalık aktivite skoru)
DMARD	: Hastalık modifiye edici ilaçlar
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	: Human lökosit antijen
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal aks
IFN-γ	: Interferon gama
IL	: Interlökin
IL-23R	: Interlökin 23 reseptör
IL-1R2	: Interlökin 1 reseptör tip 2
MASES	: Maastricht AS Entesopati skoru

MHC	: Majör Histocompatibility Complex (doku uygunluk antijeni)
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NK	: Naturel killer
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
6-HMS	: 6-Hidroksi melatonin sülfat
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SİE	: Sakroiliak eklem
SKN	: Suprakiazmatik nükleus
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SpA	: Seronegatif spondiloartrit
SSZ	: Sülfasalazin
Th1	: Yardımcı T hücre 1
Th 17	: T helper 17
TNF	: Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: AS’de hastalık gelişimine neden olan 3 farklı HLA-B27 hipotezi.....	5
Şekil 2.2: HLA-B27 yanlış katlanması ve sitokin aktivasyonu	6
Şekil 2.3: AS’de entezis gelişimi	9
Şekil 2.4: Melatonin sentezinin fizyolojik yolağı.	20
Şekil 2.5: Sağlıklı insanlarda Th1 veya Th2 immüncvaplarının diürnal ritminin bulunduğu, sırasıyla kortizol ve melatoninin immünmodölatör etkileri ile ilişkisi	25
Şekil 4.1: AS ve kontrol grubunun akşam, gece, sabah melatonin değerlerinin karşılaştırılması.....	29

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Modifiye New York Tanı Kriterleri 1984	9
Tablo 4.1: AS ve kontrol grubunun demografik bilgileri ve klinik özellikleri .	28
Tablo 4.2: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili değişkenlerle olan korelasyon analizi .	31
Tablo 4.3: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin HLA-B27 ile karşılaştırılması	32
Tablo 4.4: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin periferik artrit tutulumu ile karşılaştırılması	32

1. GİRİŞ ve AMAÇ

AS seronegatif spondiloartrit (spA) grubu hastalıkların prototipini oluşturan, etyolojisi tam olarak ortaya konamamış, HLA-B27 ile ilişkili, kronik, inflamatuvar, multisistem bir hastalıktır (1). Erkeklerde daha sık ve ağır seyrederler. Çevresel ve genetik faktörler başta olmak üzere birçok faktör bu grup hastalığın gelişiminde rol alabilir. Sakroiliak eklem (SİE) sinoviyal biyopsilerde ön planda CD4+ olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajlar yoğundur. Sinoviyada yoğun tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) saptanır (2-4).

Yapılan çalışmalarda melatoninin immünmodülatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Melatoninin hem humoral hem de selüler immün cevabı etkilemektedir. Melatoninin naturel killer (NK) hücrelerin, monosit ve lökositlerin üretimini stimüle eder aynı zamanda interferon- γ (INF- γ), interlökin-12 (IL-12), IL-6, IL-2 gibi sitokinlerin sentezini uyararak immün cevabın T helper-1 (Th-1) lehine kaymasını sağlar. Melatoninin granülosit ve makrofajların ürünleri üzerinde stimülatör etkisi kanıtlanmıştır (5).

Melatonin epifiz bezinin pinealosit hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Temel görevi vücudun biyolojik saatini koruyup, ritmini ayarlamaktır. Aynı zamanda melatoninin antioksidan bir hormondur. Kansere karşı koruyucu ve yaşlanmayı geciktirici etkisi bulunmaktadır. İmmün sistemdeki reseptörleri aracılığı ile immünmodülatör etkileri de vardır. İnsanda melatonin sekresyonu sirkadiyen ritm gösterip, 02:00-04:00 da pik yapar. Işık maruziyeti ile melatoninin salgısı baskılanır. İnsan proinflamatuvar sitokin üretimi de günlük ritim gösterir. Gece ve sabahın erken saatlerinde pik seviyeye ulaşır. Yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda serum melatonin seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (6,7). Bu nedenle AS'de sabah tutukluğu gibi klinik semptomların melatonin sentez ve salınımının sirkadiyen ritmi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Melatoninin proinflamatuvar etkileri AS patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Melatonin sentez inhibisyonu ya da antagonistleri yakın gelecekte AS hastalarında yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde rol oynayabilir.

Bu alışmadaki amacımız: AS'li hastalarda diurnal ritme uygun olarak serum melatonin seviyesinin sirkadiyen ritme bağlı olarak ykseklіğini gstermek ve varsa bu ykseklіğin hastalık aktivitesi ve sabah tutukluğu ile ilişkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Hastalığın ismi Yunanca *ankylos* (eğilmiş) ve *spondylos* (spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir (8). Bu hastalık önceleri uzun süre romatoid artrit (RA)'dan ayırt edilememiştir ve 1930'lara kadar romatoid spondilit, Bechterew hastalığı, Marie Stümpell hastalığı gibi isimler kullanılmıştır. Daha sonra ayrı bir patolojik hadise olarak kabul edilmiştir (9).

AS etyolojisi tam olarak ortaya konamamış, HLA-B27 ile ilişkili, kronik, inflamatuvar, multisistem bir hastalıktır. SpA'nın prototipini oluşturur (1).

SpA'lar;

- Ankilozan spondilit
- Psöriyatik artrit
- Reaktif artrit
- Enteropatik artrit
- Juvenil SpA
- Sınıflandırılmayan SpA olarak sınıflandırılmaktadır (10).

SpA'ların ortak özellikleri:

- Romatoid faktör negatifliği
- Subkutan nodül yokluğu
- Sakroiliit/ Spondilit
- İnflamatuvar periferik artrit
- Eklem dışı bulgular [entesopati, oküler inflamasyon, (konjunktivit, anterior üveit vb.) ürogenital veya gastrointestinal infeksiyonlar, deri değişiklikleri (psöriyatik deri, tırnak değişiklikleri, eritema nodozum), ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar, tromboflebit, pyoderma gangrenozum]
- HLA-B27 ile ilişkili ailesel yatkınlıktır (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

AS prevalansı beyaz ırkta % 0,5-1 arasında olup, siyah ırkta oldukça nadir görülmektedir. Semptomlar sıklıkla geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlamaktadır (12,13). Erkeklerde kadınlardan 2'ye 1 oranla daha sık görülmektedir. Hastaların %80 civarında ilk semptomlar 30 yaşından önce %5' inden azında 45 yaşından sonra başlamaktadır (14). Hastalığın farklı toplumlarda değişen sıklıklarda görülmesi ırklara göre HLA-B27 antijeninin dağılımına bağlanmaktadır (15).

2.1.3. Etyoloji

AS'nin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 ile ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtlar sonucu olduğunu düşündürmektedir (16). HLA-B27 ilişkili reaktif artritler ile enterik ve ürogenital enfeksiyonlar arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olmasına rağmen AS'de mikroorganizmaların rolü çok açık değildir (17).

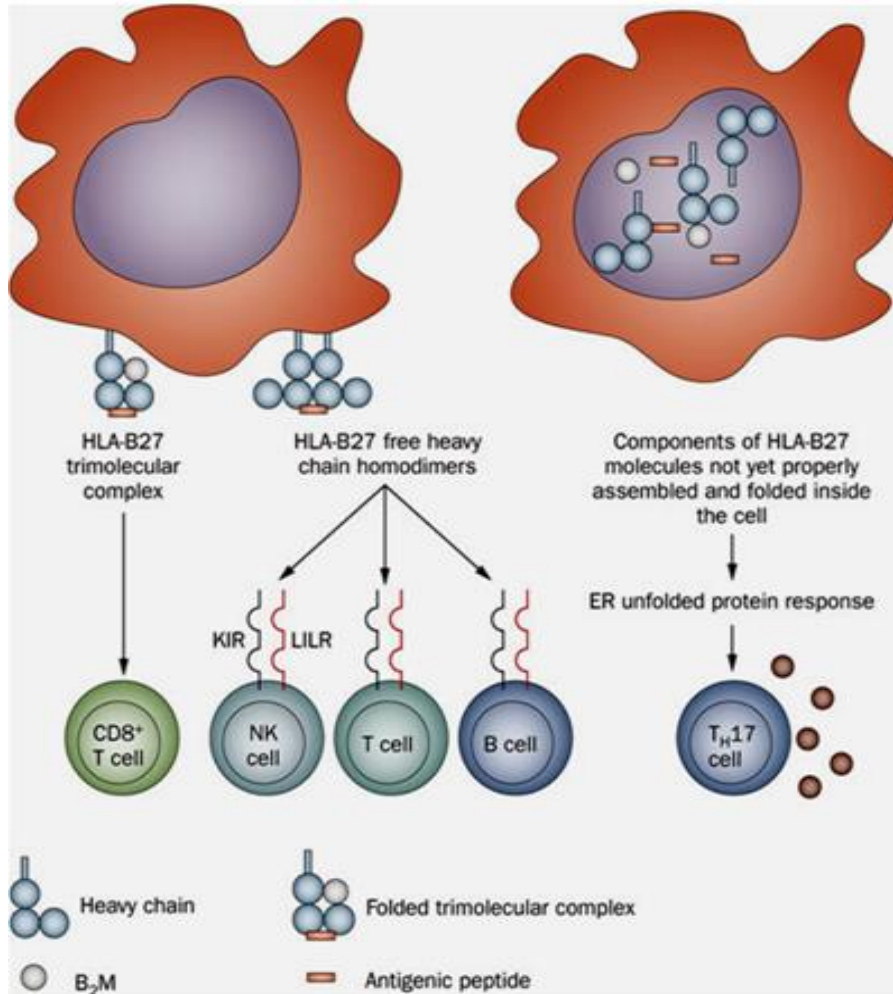
2.1.3.1. İmmünojenetik Faktörler

AS kalıtsal bir hastalıktır. Gelişiminde %90 neden genetik faktörlere bağlıdır (18,19). Bugüne kadar genetik alanda yapılan çalışmalarda 7 loküs tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri: HLA-B27, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1), interlökin 23 reseptör (IL-23R), interlökin 1 reseptör tip 2 (IL-1R2) ve antrax toksin reseptör 2 (ANTXR2)'dir. Geri kalan 2 loküsün gen sekansı kodlanmamıştır. Toplumdaki atfedilebilir risk ilişkisi HLA-B27, ERAP1, IL-23R için sırayla yaklaşık olarak %90, %26 ve %1'dir (20).

HLA-B27, sınıf-I doku uygunluk antijen (MHC) moleküllerindedir. MHC sınıf I molekülleri antijenik peptidlerin sitotoksik T (CD8+ T) hücrelerine sunulmasında rol almaktadır (21).

Bugün bilinen yaklaşık otuz bir B27 subgrupundan, hastalıkla ilişki en çok B*2705 ile gösterilmiştir. B*2706 ve 2709'un ise hastalıkla ilgisi olmadığı bildirilmiştir. Bu subgruplar içerisinde en sık görüleni B*2705'tir (21).

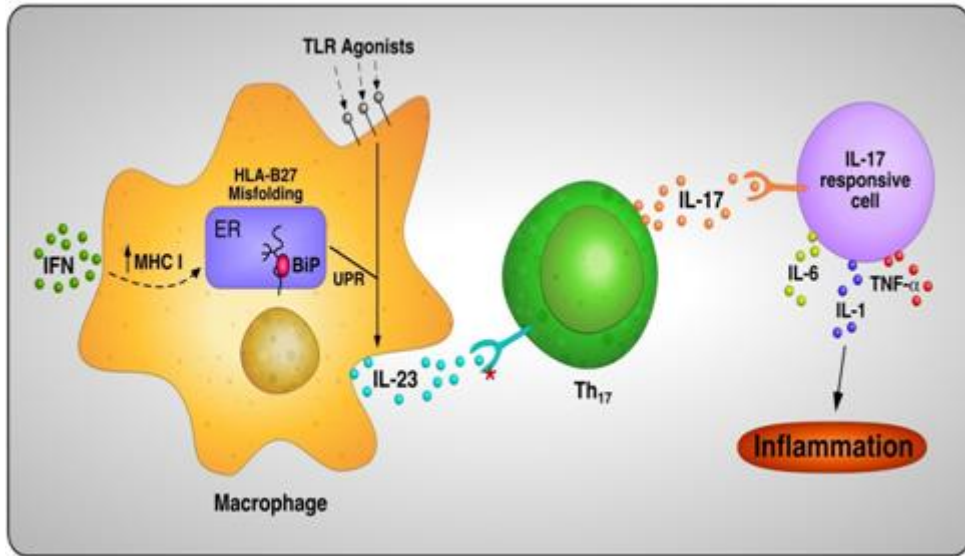
HLA-B27'nin patogenezdaki rolüne ilişkin pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlardan artrojenik peptid hipotezi, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin HLA-B27 tarafından CD8+ T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesini tanımlar (22). Başka bir varsayım da, HLA-B27 molekülünün mikrobiyal epitoplara benzerliğine dayanır (moleküler benzerlik). Bu görüşe göre mikrobik antijenler HLA-B27 ile çapraz reaksiyon göstermektedir. Dolayısıyla HLA-B27 ağır zinciri, β_2 mikroglobulin ve peptid kompleksi otoreaktif T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir. Bir başka görüşe göre ise peptidleri bağladıktan sonra HLA-B27'nin stabilitesi bozulmakta ve bu durum molekülün yanlış katlanmasına neden olmaktadır. Hatalı katlanmış HLA-B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı ileri sürülmektedir (23).



Şekil 2.1: AS'de hastalık gelişimine neden olan 3 farklı HLA-B27 hipotezi (24)

AS'li hastalarda HLA-B27 sıklığı % 90-95 iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı % 2-5'tir. HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27 pozitif olan birinci derece akrabalarında ise hastalık % 10-30 oranında görülmektedir (25,26).

ERAP1 geni iki biyolojik aktiviteye sahiptir; ilki: HLA-B27 sürecinde etkilidir; ikincisi: hücre yüzeyinde TNF, IL1 ve IL6 için reseptör salınmasında rol alır. Teoriye göre hatalı ERAP1 proinflamatuvar sitokin üretiminde artışa öncülük eder. AS patogenezinde yer alan bir diğer faktör olan IL-23R ise, T helper tip 17 (Th 17) hücrelerinde eksprese olur. IL-17, Th 17 hücresi tarafından salınır. Bu sitokinin proinflamatuvar özelliği yüksek olup spondiloartritlerin de eşlik ettiği inflamatuvar artritlerde önemli bir mediatör olduğu düşünülmektedir (27) (şekil2.2). AS patogenezinde IL17 büyük rol oynar ve anti-IL17 antikorumları bu hastalığın tedavisinde yeni bir umut olabilir (28).



Şekil 2.2: HLA-B27 yanlış katlanması ve sitokin aktivasyonu (27)

2.1.3.2. Sitokinler

Modern romatolojinin en önemli keşfi; anti-TNF tedavi ile inflamatuvar artritlerde dramatik yanıt elde edilmesi olmuştur. TNF'nin AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir

spondilit gelişimi saptanmıştır (25). SİE'den alınan sinoviyal biyopsilerde; makrofajlar, CD4+ (yardımcı T hücre) ve CD8+ T hücreler ve TNF mRNA'sı gösterilmiştir (29).

Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF pozitif T hücre sayıları HLA-B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN-gama) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-gamma üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucunda otoimmunitenin tetiklendiği ve kronik inflamasyonun ortaya çıktığı düşünülmektedir (25,30).

2.1.4. Histopatoloji

AS sürecinde kas iskelet sisteminde; sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfisis pubis), entezis noktaları (ligament ve tendonların kemiğe yapışma bölgeleri), eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılar etkilenir (31).

AS, histopatolojik olarak SİE ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Entesopati komşu kemik iliğinde belirgin ödemin olduğu ve sıklıkla kemikleşme ile sonuçlanan eroziv lezyonlarla karakterizedir (16,32).

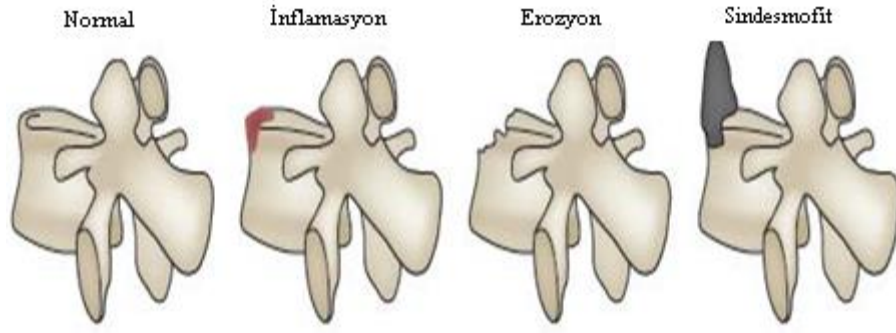
Entezit ve sinovitin her ikisinin özelliklerine sahip olan sakroiliit, AS'in erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. Erken lezyonlar, subkondral granülasyon dokusu, ligaman ve periostta lenfosit ve makrofaj infiltratları ve subkondral kemik iliği ödeminden oluşmaktadır. Sinovit bunu izlemekte ve yeni kemik oluşumu adacıkları ile pannus oluşumuna ilerleyebilmektedir. Hasar görmüş eklem kenarlarının yerini, tedrici olarak fibrokartilaj rejenerasyonu ve sonra da kemikleşme almaktadır. En sonunda eklem tamamen kapanabilmektedir (32,33).

Entezit SpA'ların başta gelen bulgularındandır. SpA'larda inflamasyonun başlıca hedefi kıkırdaktır. İnflamatuvar lezyonlar, yumuşak doku inflamasyonu ve kemik iliğinin CD8 ve CD4 T hücreleri, B hücreler, makrofajlar ve osteoklastların

infiltrasyonu ile karakterizedir. Aşıl tendonu en sık görülen entezit bölgelerinden biridir. Tendonun kalkaneusa yapışma yerinde tip 2 kollajen ve proteoglikandan zengin fibrokartilaj bulunduğu için ve aynı zamanda biyomekanik strese maruz kalan bir bölge olduğu için sık etkilenir. Entezitin erken evresinde (hastalığın ilk 1 ay ve 1 yıl arası dönemi) CD68+ makrofajlar baskın olarak bulunurken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde çok sayıda lenfosit bulunur (34).

AS'li hastaların periferik kan ve sinoviyal sıvı örneklemelerinde aggregan (kondrotin sülfat proteoglikan 1 - G1) ve kollajenden türemiş peptide karşı, hem CD4 hem de CD8 T hücre cevabı bildirilmiştir (35,36). Appel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total kalça replasmanı yapılmış AS'li hastalarda femur başının 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 kıkırdağın gerekli olduğu savunulmuştur (37).

Vertebrada, erken dönemde annulus fibrozus ile vertebral kemiğin birleşim yerinde iltihabi granülasyon dokusu bulunmaktadır. Dış annüler lifler aşınmakta ve sonunda kemikleşmekte, sindesmofit denilen kemik çıkıntılarının başlangıcını oluşturmaktadır (şekil 2.3). Bu yapılar daha sonra devam eden enkondral kemik oluşumu ile büyümekte, sonunda ardışık vertebra cisimleri arasında köprüleşme oluşturmaktadır. Bu sürecin yukarıya doğru ilerlemesi radyolojik olarak gözlenen 'bambu kamışı'na yol açmaktadır. Omurgadaki diğer lezyonlar, yaygın osteoporoz, vertebra cisimlerinin disk kenarlarında erozyonlar, vertebraların 'kareleşmesi' ve disk kemik sınırının iltihabi yıkımıdır. Apofizyal eklemlerin iltihabi artriti yaygın olup, kıkırdağın pannus tarafından erozyonunu sıklıkla kemik ankilozu takip eder (32).



Şekil 2.3: AS’de entezis gelişimi (24)

2.1.5. Tanı Kriterler

İlk olarak 1961’de Roma daha sonra 1966’da New York ve 1984’de Modifiye New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.1) (16).

Tablo 2.1: Modifiye New York Tanı Kriterleri 1984

Klinik Kriterler
1-En az 3 aydır olan, egzersizle düzeliyor istirahatle azalmayan bel ağrısı
2-Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3-Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
Radyolojik Kriterler
1- Evre 3-4 unilateral sakroiliit
2- Evre 2-4 bilateral sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri

2.1.6. Klinik Özellikleri

2.1.6.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

AS’de görülen bel ağrısı inflamatuvar özellikler taşır. İnflamatuvar bel ağrısı; başlangıcının 40 yaşın altında olması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile düzelmesi gibi özellikler taşır. Geceleri

uykudan uyandıran şiddette ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı olması inflamatuvar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. 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 genellikle 30 dakikadan fazladır (38).

SpA'ların patolojik karakteristik özelliklerinden biri de entezis bölgelerindeki ağrılı inflamasyondur. Aşil tendonu ya da plantar fasya başlangıcının inflamasyonu sonucu görülen topuk ağrısı (posterior veya inferior) tipik entezit bulgusudur. Ağrı, hasta sabah yere basar basmaz başlar ve dolaştıkça azalır. Entezit ile ilişkili diğer klinik bulgular iliak kanatlardaki, anterior tibial tuberositadaki ve anterior göğüs duvarındaki hassasiyettir (34).

Kostavertebral eklem ve torakal omurga tutulumu bazen plöritik tarzda sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir(16).

Periferik artrit olarak daha ziyade alt ekstremitede meydana gelen monoartrit veya oligoartrit görülür (39). Hastaların %20 sinde kalça ve omuz eklemi tutulumu görülür. Kalça tutulumu kötü prognoz işaretidir (40).

2.1.6.2. Genel Belirtiler

Hastalığın başlangıç döneminde; yorgunluk, uyku bozukluğu, iştahsızlık, kilo kaybı ve subfebril ateş gibi bulgular görülebilir (8).

2.1.6.3. Göz Tutulumu

AS'nin en sık görülen ekstraartiküler tutulumu akut anterior üveittir. Hastaların %20-30'unda görülür. Üveiti olan hastaların %25-40'ı birden fazla atak geçirir. HLA-B27 pozitif hastalarda insidansı daha fazladır. Akut anterior üveitin tespit edilmesi ve tedavisi önemlidir, görme kaybı geriye dönüşsüz olabilir. Tipik olarak hastalarda tek taraflı gözde ağrı, kızarıklık, fotofobi ve lakrimasyonda artış olur (34).

2.1.6.4. Kardiyovasküler Tutulum

Genellikle yaşla ve hastalık süresi ile ilişkili, hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olarak meydana gelir. En sık; asendan aortit, aortik kapak yetmezliği, ileti

anormallikleri, kardiyomegali ve perikardit görülür. Nadir görülen kardiyak bulgular; asendan aortanın anevrizması, amiloidoz, perikardit ve perikardiyal efüzyondur. Kardiyak tutulumlu hastaların büyük çoğunluğu HLA-B27 pozitifdir (41).

2.1.6.5. Pulmoner Tutulum

AS; göğüs duvarında fiksasyon, göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ve akciğer parankim hastalıklarına neden olabilir. Akciğerdeki esas değişiklikler apikal fibrobüllöz değişiklikler, restriktif akciğer hastalığı, plevral kalınlaşma ve efüzyondur (42,43). Apikal fibrobüllöz hastalık, AS' de çok sık görülmeyen bir ekstrapinal komplikasyon olmasına karşın en fazla görülen pulmoner komplikasyondur. Genellikle asemptomatiktir, daha çok bilateraldir ya da tek taraflı olabilir (44).

2.1.6.6. Nörolojik Tutulum

AS'li hastalarda nörolojik semptomlar ender olarak görülmektedir. Bu semptomlar daha çok vertebral fraktür, atlantoaksiyal subluksasyon, kauda ekina sendromu ile ilişkili olup, sinir kökü lezyonları, spinal kord kompresyonu, spinal kord iskemisi, araknoidit ve monofazik miyelopatiyi içermektedir (45).

2.1.6.7. Gastrointestinal Tutulum

Hastaların % 60' ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogenezle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (13).

2.1.6.8. Renal Tutulum

Spondiloartritli hastaların % 1-3' ünde ortaya çıkan sekonder amiloidoz, nefrotik sendroma neden olabilir. Ayrıca Ig A nefropatisi ile antiromatizmal ilaç ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı nefropati görülebilir (16).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AS'de tanıyı sağlayan spesifik bir marker yoktur. Hastalarda ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanları artmış olabilir ancak her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir. Artmış CRP ve ESH periferik artriti olan hastalarda sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür. Serum Ig A düzeyi genellikle diğer akut faz reaktanları ile korele şekilde hafif-orta derecede artmış bulunur. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi görülebilir. Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir ancak önemi bilinmemektedir (13,46).

HLA-B27, %90 hastada pozitifdir ve bu hastalarda akut anterior üveit ve spondilitik kalp hastalığı oranları daha yüksektir (8).

Solunum fonksiyon testlerinde vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (16).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

AS'de en erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemlerdedir. Sakroiliit, genellikle iki taraflı olarak, eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmından başlar. Erken dönemde kırıkdağ, sinovya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeni ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kırıkdağın daha ince olduğu eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda da ossifikasyon gelişir. Sakroiliak eklemlerde tam kemik ankilozu oluşabilir (47,48).

Sakroiliit tanısı için öncelikle konvansiyonel radyografi istenir. Pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklem tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için pelvisin frontal düzlemle 30 derecelik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafipleri değerlendirilmelidir. Sakroiliak eklemde dejeneratif değişiklikleri ile osteitis kondensans ilii (kadınlarda

görülen, sakroiliak eklemlerin iliak yüzlerinin erozyon olmaksızın sklerozu) sıklıkla sakroiliit ile karışabilir (49).

Radyografik sakroiliit New York evreleme sistemine göre sınıflandırılabilir. Buna göre evre 1 şüpheli tutulumu, evre 2 erozyon ve skleroz olduğunu, evre 3 erozyon, skleroz ve erken ankilozu, evre 4 total ankilozu gösterir. Bu evreleme sistemi sık kullanılmasına rağmen sakroiliiti tanımlamada yetersizdir. AS'de çoğunlukla simetrik sakroiliit ve sürekli spondilit görülür, enteropatik artritteki tutulum da AS'ye benzerdir ancak reaktif artrit ve psöriyatik artritte ise genellikle asimetrik sakroiliit, atlama alanlı spondilit olur (34).

Vertebralarda sindesmofitler, Romanus belirtisi, kareleşme, osteoporoz, bambu kamışı görünümü diğer radyolojik bulgular arasındadır. Rutin kullanılmamakla birlikte bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, sakroiliitin değerlendirilmesinde düz radyolojik incelemelerin yetersiz olduğu hastalarda erken tanı amacı ile kullanılabilir. MRG'nin erken dönem sakroiliiti ve aktif inflamasyonu saptamada duyarlılığı yüksektir ve sintigrafi dahil diğer incelemelere göre üstünlük sağlar (50–52).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer sakroiliit nedenleri düşünülmelidir. Seronegatif spondiloartritler, pyojenik enfeksiyonlar (tüberküloz, brusella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri) ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH) daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir (49).

2.1.10. Prognoz

AS hastalarının çoğunluğunda prognoz iyi olmakla birlikte %10-20 oranında uzun süreli sakatlık olabilir. Prognoz; erken ve şiddetli başlangıç, eklem dışı komplikasyonların varlığı, tedaviye başlandığı dönemdeki hastalık şiddeti, tedavinin

uygunluğu ve hastanın tedaviye uyumu ile ilişkilidir. Erken kalça tutulumu ve servikal tutulum kötü prognoz göstergesidir. Ölüm nedenleri içinde spinal kırıklar, cerrahi komplikasyonlar, kalp-damar tutulumu, tedavi komplikasyonları ile ilgili problemler sayılabilir (47).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1. Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon

AS rehabilitasyonunda amaç hastanın postürünün ve eklem hareket açıklığının korunması ve düzeltilmesidir. Erken tanı ve tedaviyle düzgün vücut pozisyonlaması ve egzersizler; gelişebilecek deformiteleri önler, hastaların yaşam kalitelerini artırır. Fizik tedavi modaliteleri, ağrının kontrolüne yardım etmek, egzersize toleransı artırmak ve egzersizlerin daha etkili yapılmasını sağlamak için kullanılabilir. Bu amaçla, yüzeysel ve derin sıcak ve soğuk tedavi modaliteleri, alçak ve orta frekanslı akımlar sıklıkla kullanılır. Bu fizik tedavi ajanları eklem ve çevre dokulardaki inflamasyon, bunun neden olduğu kas spazmı, kontraktür ve eklem yapışıklığının tedavisinde yararlıdır. Derin ısıtıcılar eklem içi sıcaklığı yükseltirler, ligamentlerdeki esnekliği artırır. Özellikle ultrason kas spazmı ve ağrıyı azaltmada etkilidir. Aktif artritli hastalarda inflamasyonu artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır (53).

AS tedavisinde manuplasyon; kırık, dislokasyon, subluksasyon, sinir veya kord kompresyonuna neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (53).

Kaplıcaya en iyi yanıt veren seronegatif spondiloartritlerin prototipi AS'dir. Hastanın hareket yeteneğinin korunmasında büyük yarar sağlar. Akut dönemin atlatılmasından ve laboratuvar bulgularının gerilemesinden sonra planlanabilir. 6-8 hafta yeterlidir. Kaplıca tedavisi ile traksiyon, masaj, egzersiz, diyet, psikoterapi, meşguliyet tedavisi, sosyal aktivasyon gibi öteki tedaviler kombine edilebilir (54–56).

Egzersiz, AS tedavisinde çok önemlidir. Hastalığın başlangıcında itibaren yoğun eğitim programı uygulanmalı, ev egzersizleri düzenli olarak yapılmalıdır. Egzersiz; eklem hareket açıklığını korumak, kontraktür oluşumunu engellemek, oluşmuşsa ilerlemesini yavaşlatmak, göğüs kafesi hareketliliğini sürdürmek, iyi bir

postürü devam ettirmek, kısalmış kasları germek, kasları güçlendirmek ve fiziksel uyumu iyileştirmek için yapılır (57).

2.1.11.2. Farmakolojik Tedavi

Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Genel olarak NSAİ ilaçlar AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'larda 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 NSAİİ'in sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerinde içinde bulunduğu NSAİİ'ların kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışılmaktadır (58).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Sülfasalazin (SSZ)

SSZ, AS'de en iyi araştırılmış hastalık modifiye edici ajandır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuç olarak SSZ aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir (59,60).

Metotrexat

Şiddetli AS veya periferik tutulumu olan hastalarda NSAİİ ve SSZ yanıt alınmadığında 7,5-15 mg/hafta dozunda kullanılması önerilir. Teratojenik etkileri açısından hastalar mutlaka uyarılmalıdır (61).

İmmünsüpresif ilaçlar

Bazı ağır olgularda siklofosfamid ve azatiyoprinin kullanımı ile ilgili yayınlar vardır, ancak kontrollü bir çalışma yoktur (62).

Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteoidler RA ve SLE gibi hastalıkların tersine AS tedavisinde çok etkili değildir. Kortikosteroidler AS'de sakroiliak eklemler dahil, lokal eklem içi tedavide etkili olabilirler. Lokal kortikosteroid enjeksiyonları periferik artrit, entezit ve anterior üveit (intraoküler enjeksiyon) tedavisinde kullanılabilir (34).

Biyolojik Tedaviler

Etanercept

İki p75 TNF-R ekstrasellüler yapının insan IgG1'inin kristalize olabilen Fc parçasına bağlanmasıyla oluşur. Oluşan molekül, TNF olarak bilinen lenfotoksin- α (LT- α)'yı yüksek afinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solübl TNF-R'dir. Etanerceptteki TNF-R yapıları, TNF trimerinin üzerindeki reseptör bağlayıcı üç bölgeden ikisine bağlanır ve TNF'nin işlevlerini bloke ederek proinflamatuvar yanıtı engellemiş olur (63).

Haftada bir kez 50 mg dozunda subkutan (SC) hazır enjeksiyon şeklinde uygulanır. Yaklaşık 50 saat sonra pik konsantrasyon değerine ulaşır. İmmünglobülin yapısından dolayı yarılanma ömrü 3-4,8 gün arasındadır (64).

Adalimumab

Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikordur. TNF'nin solübl ve transmembran formlarına yüksek afinitede bağlanarak TNF'nin reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur (64).

Optimal doz iki haftada bir 40 mg SC olarak uygulanır, düşük klirens sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır (64).

İnfliximab

İnfliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF'ye 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 (65).

Golimumab: Golimumab TNF'nin solübl ve membranöz her iki aktif formunu da nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur. Ayda bir 50 mg subkütan enjeksiyon olarak uygulanır (66).

2.1.11.3. Cerrahi Tedavi

AS'nin medikal tedavisindeki ilerlemelere rağmen bazı hastalarda diğer tedavi modalitelerinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi için en yaygın endikasyonlar arasında son evre kalça veya diz hastalığı, fonksiyonel ve/veya kozmetik olarak kabul edilemez omurga deformiteleri özellikle de atlanto oksipital eklemdede ağırlı bir omurga deformitesi ve ağır omurga instabilitesi yer almaktadır. Lomber ve torakolomber omurgada düzeltici osteotomi ağır kifoz durumlarında uygulanmaktadır (67).

2.2. Melatonin

2.2.1. Tarihçe

Pineal bezin (epiphysis cerebri) varlığı çok eski zamanlardan itibaren bilinmektedir. Herofilus ilk defa M.Ö. 3. yüzyılda pineal bezi keşfetmiştir. Descartes ve Vasalius bezin yapısını incelemiş ve ruhun oturduğu yer olduğuna inanmışlardır. Lerner, 1950'li yılların sonlarında pineal bez ekstratlarının anfibilere verilmesi ile derilerindeki melanin granüllerinin aglutine olması üzerine bu maddeye melatonin adını vermiştir (68,69).

2.2.2. Epifiz

Epifiz bezi küçük, tek bir beyin uzantısıdır. Pineal gland, posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıktır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde dahi farklılık gösterir. Epifiz bezinin vücut ağırlığına oranı, diğer türler ile karşılaştırıldığında insanda küçük bir orana sahiptir. Arteriyel

beslenme, posterior choroidal arterler yoluyla olur, venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Çoğunlukla süperior servikal gangliondan sempatik innervasyonu vardır (70).

Temel hücresi pinealosittir. İnsanlar dahil bazı türlerde kalsifiye olması fonksiyonunun azaldığını göstermez. Pinealosit hem paranöron hem de APUD (amin prekürsörlerini alan ve dekarboksile eden) hücre serisine ait özellikler taşır. Pinealositler yoğun çekirdeklidirler; granüler ve agranüler veziküller içeren aktif sekretuar oluşumlara sahiptirler. Salgıladıkları esas hormon melatonin (5-metoksi-N-asetiltriptamin)'dir (70).

2.2.3. Melatonin Sentezi ve Metabolizması

Melatonin biyosentezi, kandan beze difüze olan triptofanın, pineal bezde triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle başlar. Böylece meydana gelen 5-hidroksi triptofan, L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu kaybeder ve neticede serotonin (5-hidroksi triptamin) meydana gelir. Pineal bez, serotonin konsantrasyonu açısından vücutta en zengin organdır. Serotonin asetilasyonu, N-asetil transferaz aracılığı ile gerçekleşir. Burada Asetil CoA, asetil donörü olarak rol oynar. Meydana gelen N-asetil serotonin, metil donörü olarak S-adenozilmetionin'in kullanıldığı ve hidroksi indol-O-metil transferaz'ın katalizlediği son basamakta N-asetil 5-metoksitriptamin; melatonine dönüşür ve böylece melatonin biyosentezi tamamlanır (71).

Melatoninin kandaki yarı ömrü 10-40 dakika kadardır. Pineal bezden sistemik kan dolaşımına verilen melatoninin 2/3'ü albumine bağlı ve geri kalan 1/3'ü ise serbest olarak taşınır. Melatoninin %90'ı karaciğerde hidroksillenir, geri kalanı da böbreklerde metabolize olmaktadır. Melatonin karaciğerde öncelikle hidroksilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Karaciğerde melatonin mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatonine dönüştürülerek, deaktivasyon-detoksifikasyona uğratılmakta ve % 70'i idrarla, % 20'si feçesle atılmaktadır (72).

2.2.4. Melatonin Sentezinin Düzenlenmesi

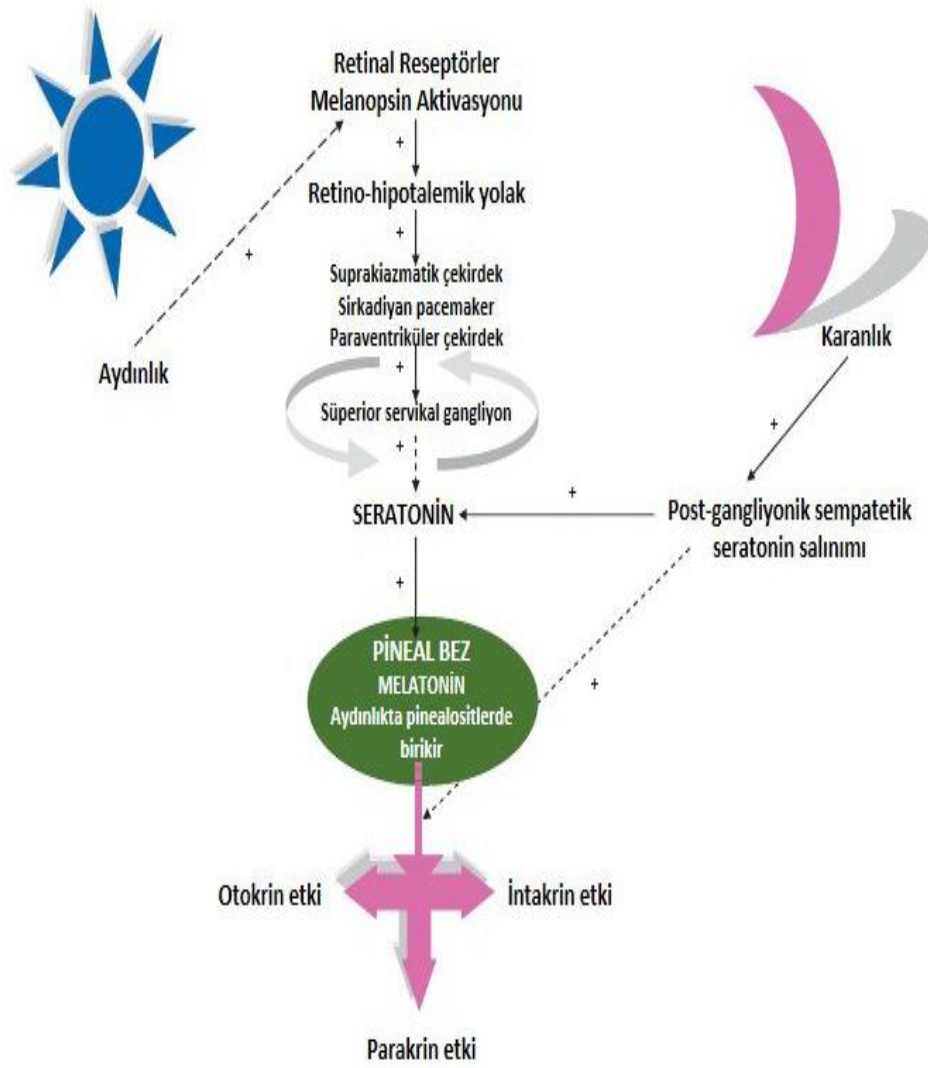
Melatonin sentezinde rol alan başlıca faktör, aydınlık-karanlık döngüsüdür. Epifiz bezi, görme sisteminin bir uç organı olarak ritmik ışık mesajının canlıdaki her organa iletilmesini sağlamaktadır. Retinadan başlayan bu yola “Retinohipotalamik yol” adı verilmektedir (73).

Işık, retinal fotoreseptörler ile retinohipotalamik yolla suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve paraventriküler çekirdeğe aktarılır. Bu çekirdekten çıkan lifler, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan süperior servikal gangliona ulaşır Sempatik ganglion olan süperior servikal gangliondan çıkan postganglionik lifler nervi coronarii ile pineal beze ulaşarak innervasyonu sağlar. Süperior servikal gangliondan gelen sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır (74).

Birçok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa, melatonin salgılanması o kadar uzun sürer. Yazın daha geç salınırken, kışın salınımı daha erken başlar (69).

Pineal bez içindeki en önemli nörotransmitter noradrenalindir. Noradrenalin, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörler olan $\beta 1$ ve $\alpha 1$ adrenerjik reseptörlere bağlanır. Melatonin sentezinin %85’inden $\beta 1$ reseptörlerinin uyarılması, yaklaşık %15’inden ise $\alpha 1$ reseptörlerinin uyarılması sorumludur (68,73).

Normal insanlarda melatonin gece salgılanır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6 Hidroksimelatonininsülfat (6-HMS)’in maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml arasındadır. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer. Pineal bezin patolojik ya da travmatik denervasyonu plazma melatonin ritmini bozar. β adrenerjik blokörler melatonin üretimini suprese, norepinefrin ve serotonin ise stümüle eder (70).



Şekil 2.4: Melatonin sentezinin fizyolojik yolağı. Direk ışık melanopsini (retinadaki ışık pigmenti) aktive eder. Işık pineal glanddan melatonin salınımını inhibe eder, karanlıksa salınımı artırır. Karanlık postgangliyonik seratonin salınımını artırarak pineal glanddan melatonin salınımını uyarır (75).

2.2.5. Melatonin Reseptörleri

Farmakolojik olarak memelilerde hücre zarına bağlı MT1 (yüksek afiniteli) ve MT2 (düşük afiniteli) olmak üzere iki farklı melatonin reseptörü bildirilmektedir. Hormona özgü reseptörler hücredeki etkinliğini G proteini aracılığıyla gerçekleştirir.

MT1 reseptörleri başlıca hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde tespit edilirken, MT2 reseptörleri retina, hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde belirlenmiştir (76). Ratlarda melatonin reseptörlerine T ve B lenfositlerde rastlanılırken (77), insan T lenfositlerinde de melatonin reseptörlerinin varlığı bildirilmiştir (78). İmmun fonksiyonun güçlenmesinde MT2 reseptörünün önemli rol oynadığı bildirilmektedir (79–81).

Membran proteinleri ile birlikte yüksek affiniteli nükleer melatonin reseptörleri de belirlenmiştir. Bunlar retinoik asit ilişkili reseptör ailesine ait (RZR/ROR), ROR-alfa ve ROR-beta transkripsiyon faktörleridir (82–86). MT1/MT2'nin aksine, nükleer reseptörlerin melatonine 100 ila 1000 kat daha düşük affiniteye sahip olduğu bildirilmiştir. ROR-beta epifiz bezi dahil santral sinir sisteminde bulunurken ROR-alfa immün modülasyonun bazı yönlerinde rol oynuyor gibi görünmektedir (hem lenfoid hem de miyeloid hücrelerde eksprese edilir) (82,87). ROR-alfa bağlayan alanlar birçok genin regülatör bölgelerinde bulunabilir. Bununla birlikte, ROR-alfa ile direkt transkripsiyonel regülasyonun sadece birkaç gende olduğu gösterilmiştir; bunlardan biri de IL-17'dir (88).

2.2.6. Melatoninin Biyolojik Etkileri

2.2.6.1. Uyku ve Melatonin

Gece ile uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları vardır. Uykudan mahrum kalmak melatoninin ritmini değiştirmez ve loş ışık sekresyonu etkilemez. Çoğu çalışmada uykunun evrelerine göre detaylı melatonin profilleri çıkarılmaya çalışılmış, ancak bir ilişkiye rastlanılamamıştır (69).

Başka bir görüşe göre; melatoninin uyku sürecindeki etkisi derinlemesine incelenmiştir ve aralarındaki ilişki bir hayli karışıktır. Geceleri pineal bezden melatonin salgılanması için uyku gerektiğine dair yaygın bir yanlış anlama vardır. Melatonin üretimi için gerekli olan sadece gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin seviyesindeki yükselişin başlangıçta uykuya yol açtığı ve bazı kişilerin sakin bir uyku geçirdikleri görülmektedir. Melatonin ayrıca vücut ısısını da bir miktar azaltır ki bu da uykuya sebep olabilir (89).

2.2.6.2. Sirkadiyen Ritm ve Melatonin

Sirkadiyen ritm yaklaşık 24 saatte bir tekrarlayan biyolojik ritm kategorisidir. Hipotalamustaki SKN tarafından meydana getirilir. Sirkadiyen ritm gösteren fizyolojik durumlardan başlıcaları; uyku, siklik hormon sekresyonları ve vücut çekirdek ısısının günlük ritmidir. Bu ritmlerin çevresel ritmlerle senkronizasyonu bozulunca, kronobiyotik hastalıklar ortaya çıkar. Sirkadiyen ritmi etkileyen en önemli çevresel faktör ışıktır. Işık kadar önemli olmasa da yiyecekler, hormonlar, sosyal faktörler ve fiziksel aktivite de sirkadiyen ritmi etkiler (90).

En yaygın sirkadiyen ritm bozukluğu jet-lag ve vardiya işçiliğidir. Jet-lag uyku ritmindeki zorunlu değişikliklere normal adaptasyon olarak tanımlansa da, fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Doğuya doğru yapılan seyahatler uyku gecikmesine neden olurken, batıya doğru yapılan seyahatler uyku idamesini etkiler. Yapılan çalışmalar jet-lag'ı; alevlenmiş duygu durum bozukluğu olarak göstermektedir. Uyanıklığın azalması, iştah kaybı, depresif duygu durumu, zayıf fizikomotor koordinasyon ve kognitif yetilerin azalması en yaygın semptomlarıdır. Bu hastalıklarda tedavi olarak melatonin kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda en etkili dozun 5 mg olduğu gösterilmiştir (90).

2.2.6.3. Melatoninin Puberte ve Menstruel Siklusa Etkisi

İnsan pubertal gelişiminde, plazma melatonin konsantrasyonunun azalması gerektiğine dair kesin bir kanıt yoktur. Buna rağmen prepubertal dönemdeki çocuklarda melatonin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Pubertesi gecikmiş ve hipotalamik amenoreli çocuklardaki melatonin düzeyi aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (70).

2.2.6.4. Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Melatonin beyin fonksiyonları üzerinde de rol oynamaktadır. Pineal bez ve melatonin olasılıkla beyin kan akımı üzerinde de rol oynamakta olup, depresyonlu hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmaktadır. Ayrıca sürekli analjezik

kullanan hastalarda melatonin verilmesi opioid reseptörleri aracılığı ile analjezik kullanımını azaltmaktadır (69).

2.2.6.5. Yaşa Göre Melatonin Düzeyi ve Yaşlanma Üzerine Etkisi

Doğumdan kısa süre sonra vücut sıvılarında çok az melatonin ya da 6-HMS ölçülebilmektedir. Melatonin ritmi hayatın 6-8. haftasında ortaya çıkmaktadır. Melatoninin plazma konsantrasyonu, ilerleyen yaşla hızlı artar ve ortalama 3-5 yaş civarında pike ulaşır. Artış gece daha yüksek olur ve puberteden önce belirgin bir düşüş olur. 35-40 yaşlarına kadar bu değerler rölatif olarak değişmeden kalır ve ileri yaşlarda amplitütte kısmi bir düşüş olur (69).

Pineal bezden melatonin üretimi insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Yaşlanmayla ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon, serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Yaşlılıkta nöronlar veya nöral doku üzerine serbest radikal saldırısı birçok nörodejeneratif durumların oluşumunu kolaylaştırması bakımından önemlidir.(91).

2.2.6.7. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Melatoninin radikal temizleyicisi özelliğine ek olarak, dolaylı yoldan antioksidan özelliği bulunmaktadır. Bilinen tüm antioksidanlardan daha güçlüdür. Bu hormon hücrelerdeki biyomoleküller üzerine olan oksidatif hasarın önlenmesinde çok önemli rol oynar. Melatonin hem lipofilik hem de hidrofilik olmasından dolayı vücudun her hücresine girebilme özelliği bulunduğundan, deoksiribo nükleik asidi (DNA), mebran lipidlerini ve sitozölü korumaktadır. Melatonin ayrıca süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz gibi enzimleri de aktive ederek dolaylı yoldan da antioksidan etki gösterir (92).

2.2.6.8. Melatonin ve Kanser

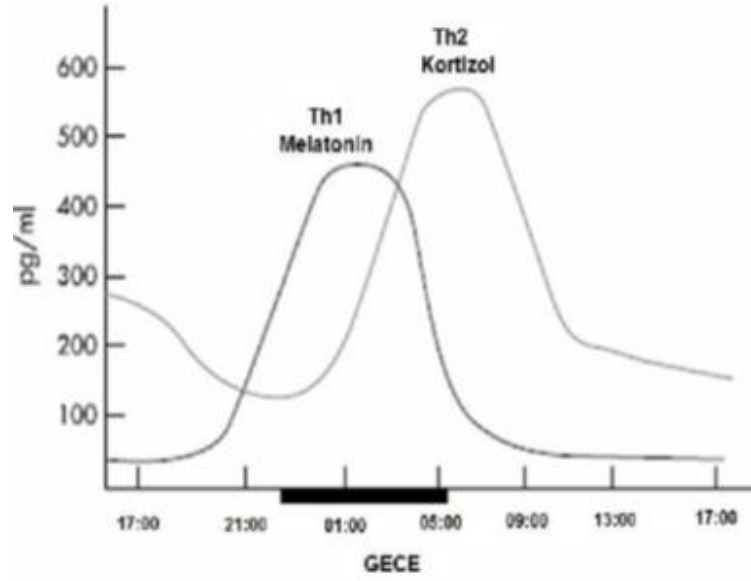
Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda tümör oluşumunu pinealektominin arttırıp, melatoninin azalttığı bildirilmiştir (93). Melatonin kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. İncelemelerde prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur (68).

2.2.6.9. Melatonin ve İmmünite

Yeni çalışmalar melatoninin immün sistemde önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır (94). Melatonin reseptörleri CD4 T hücreler, CD8 T hücreler ve B hücrelerin membranında eksprese edilir (77,84). T hücre proliferasyonunun melatonine maruz bırakılan farelerde arttığı bildirilmiştir (95). Melatonin tedavisinin kemik iliğinde doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve monositlerin üretimini güçlendirdiği ve nükleer melatonin reseptörü aracılığı ile insan periferik kan mononükleer hücrelerinde sitokin üretimini indükleyebildiği bildirilmiştir (96,97).

İmmün bozukluğun eşlik ettiği durumlarda, melatonin etkisi genellikle uyarıcıdır: lenfositlerin proliferatif yanıtlarını artırır (85), pro-Th1 aktivitesi sergiler (84), ve lökosit apoptozunu inhibe eder (83). Bunun ötesinde, kültür ortamında yetiştirilen insan lenfositleri aktif olarak çok miktarda melatonin sentezler ve salgırlar. Bu melatonin otokrin ve/veya parakrin yollarla hücre fonksiyonlarını değiştirebilir (82).

Melatoninin Th1/Th2 gelişimi üzerinde immünmodulatör etkiler sergilediği bildirilmektedir. Garcia-Maurino ve arkadaşları tarafından bildirilen çalışmada melatoninin dolaşımdaki insan CD4 hücrelerinden IL-2, IL-6 ve IFN-gamma üretimini arttırdığını bulmuşlardır (84). İnsan lenfosit alt popülasyonlarının ve sitokin üretiminin diüurnal ritminin araştırılması lökosit alt küme yapısının bazı özelliklerinin yanı sıra IFN-gamma/IL-10 pikinin plazma melatoni ile güçlü bir pozitif korelasyona sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum melatonin/Th1 arasında nedenselliğe işaret eder (98). Melatonin aynı zamanda antijen sunucu hücreler ile IL-12 üretiminin artırarak Th1 lenfositleri aktive edebilir (99).



Şekil 2.5: Sağlıklı insanlarda Th1 veya Th2 immüncavplarının diürnal ritminin bulunduğu, sırasıyla kortizol ve melatoninin immünmodulatör etkileri ile ilişkisi (100).

Melatonin bağımlı Th17 farklılaşması immün sistem aktivitesini sirkadiyen ve mevsimsel değişikliklere göre etkiler (101). Th17 işlevi melatonin düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olarak değişime uğrar; Yaşlanmayla ve iskemik inmede azalırken, aksine romatoid artrit veya multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklarda artar (102–104).

2.2.6.10. Melatonin ve Ankilozan Spondilit

AS'de klinik semptomlar sirkadiyen varyasyon gösterir; sabah tutukluğu ve ağrı gibi semptomlar, sabahın erken saatlerinde daha yoğundur. İnsanlarda maksimal inflamatuvar yanıt sabah uyanmadan hemen önce olur. Melatonin, immün sistemdeki reseptörleri aracılığı ile immünmodulatör etkileri olan bir hormondur. İnsan proinflamatuvar sitokin üretimi günlük ritm gösterir, gece ve sabahın erken saatlerinde pik seviyeye ulaşır. AS'de eklemlerdeki sabah tutukluğu ve sertliği gibi klinik semptomların, melatonin sentez ve salınımının sirkadiyen ritmi ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda AS'li hastalarda melatonin serum seviyesi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (6,7).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 2013 Eylül-2014 Nisan tarihleri arasında başvuran 1984 modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 16 hasta ve inflamatuvar bir hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrollerden oluşan 16 birey çalışmaya dahil edildi.

Hastalar; yaş, cinsiyet, genel demografik özellikleri, tanı süresi, periferik eklem tutulumu varlığı, sabah tutukluğu süresi, HLA-B27 pozitifliği, sigara kullanımı, ilaç kullanımı (NSAİİ, DMARD kullanımı) açısından sorgulandı. Hastaların rutin fizik muayeneleri, kas-iskelet sistemi muayeneleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Hastaların AS tedavisinde kullanılan medikalleri kesilmedi, çalışma sonucunu etkileme olasılığı nedeniyle biyolojik ajan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Malignite, diyabet, hipertansiyon, görme azalması, KOAH gibi hastalığı olan, sigara ve/veya alkol kullanan hastalar, antidepresan, anti epileptik, β blokör kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İlk olarak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmak isteyenlerin onamalarını gösterir imzaları alındı. Hasta ve kontrol grubunda melatonin düzeyine ve hasta grubunda ESH, CRP düzeyine bakıldı. Bireylerin ışık maruziyeti önlenerek saat 23:00'de yatmaları sağlandı. Hastaların ve kontrol grubunun melatonin düzeylerine bakmak için akşam saat 20:00 (1), gece saat 03:00 (2) ve sabah saat 08:00 (3)'de olmak üzere üç kez antekübital brakial venden enjektörle yavaş bir şekilde K3EDTA %7,5 'lik hemogram tüpüne 2 ml periferik kan örneği alındı. Toplanan kanlar çalışma zamanına kadar 5dk 3000 devirde santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra ışıktan korunarak -20 derece dondurucuda muhafaza edildi. Toplanan örneklerde melatonin düzeyi Nükleer Tıp A.B.D. tarafından Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile çalışıldı.

Melatonin: LDN marka RIA kiti ile deneklerin serumları I-125 ile işaretlendi. Yirmi iki saat oda ısısında inkübe edildi. Beş yüz ml çöktürme solüsyonu ile melatonin çöktürüldü. Berthold LB 2111 markalı Gamma Counter cihazında okutuldu. Kit prospektüsüne uygun olarak 30-150 pg /ml arası değerler normal melatonin düzeyi olarak kabul edildi. Yüz elli pg/ml'nin üzeri yüksek olarak değerlendirildi.

Hastalar BASDAI, BASFI, ASQoL, MASES ile değerlendirildi. BASDAI hastalık aktivitesini değerlendirilmek için geliştirilmiştir. Yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere

AS'nin 5 majör semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir. Geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır (105).

BASFI hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesini değerlendiren geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir indekstir. BASFI, günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik VAS üzerinde işaretler. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (106).

ASQoL hastaların geçen haftaki yaşam kalitesini değerlendiren geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir indekstir. ASQoL'de, hastaların yaşam kalitesini 18 soru üzerinden her soruya evet-hayır cevabı verilerek sorgulanır (107).

MASES hastanın entesopati değerlendirilmesinde kullanılan geçerli ve güvenilir bir indekstir. MASES sağ ve sol tarafta 1. kostokondral eklemler, 7. kostokondral eklemler, anterior ve posterior iliak spinalar, iliak krestler, aşil tendonlarının proksimal insersiyosu ve 5. lomber vertebra spinöz sürecini içeren 13 noktadan oluşmaktadır. MASES'te hastalar ağrı hissedersen '1' puan, hissetmezlerse '0' puan verilerek, toplam skor hesaplanır (108).

3.1. İstatistiksel analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS for Windows 16.0 istatistik paket programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden (Kolmogorov-Smirnov testi) Mann Whitney U testi, Ki-kare testi ve Korelasyon analizi testleri kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

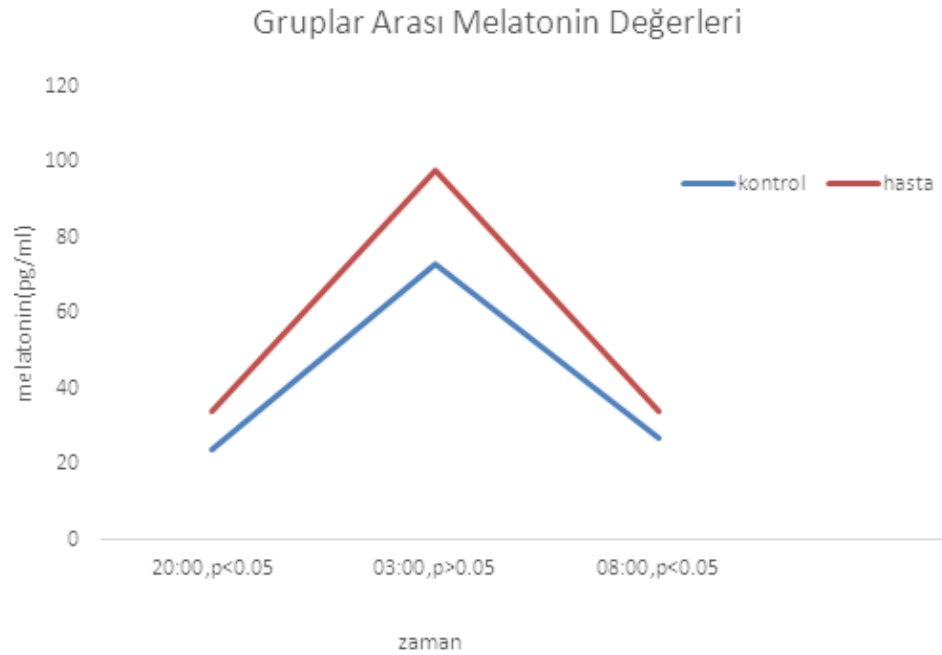
Birinci grupta, 8'i bayan, 8'i erkek toplam 16 AS'li hasta, ikinci grupta 8'i bayan, 8'i erkek toplam 16 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan AS'li gruptaki hastaların yaş ortalaması 35.93 ± 7.39 yıl iken, kontrol grubu yaş ortalaması 35.81 ± 9.03 yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($p=0.966$).

Her iki gruptaki bireylerin 8'i (%50) kadın, 8'i (%50) erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark saptanmadı. Hastalık süreleri ortalama 4 yıl idi. Hasta grupta periferik artrit tutulumu 5 (% 31) hastada mevcuttu. Hasta grupta HLA-B27 pozitifliği 5 (% 31) hastada mevcuttu. Örneklem sırasında 6 hasta NSAİ ilaç ve sülfasalazin kombinasyonu, 9 hasta sadece NSAİ ilaç kullanırken 1 hasta ise ilaç kullanmıyordu. 13 hasta aktif hastalardan oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: AS ve kontrol grubunun demografik bilgileri ve klinik özellikleri

	AS Hastaları (n: 16) Med(Q1-Q3)	Kontrol (n: 16) Med(Q1-Q3)
Yaş	35.93 ± 7.39	35.81 ± 9.03
Cinsiyet (K/E)	8/8	8/8
Hastalık Süresi (yıl)	4[2-10]	
BASDAI(Med[Q1-Q3])	6.25[3.1-8.6]	
BASFI (Med[Q1-Q3])	3.25[0-8.1]	
CRP (Med[Q1-Q3])(mg/dl)	5.85[2.2-20.6]	
ESR (Med[Q1Q3]) (mm/h)	13[4-57]	
ASQoL (Med[Q1-Q3])	10.5[2-14]	
MASES(Med[Q1-Q3])	5[0-10]	
Sabah Tutukluğu(dk/gün)	60[0-300]	

AS hastalarında akşam melatonin seviyesi 34.25 ± 7.92 , gece melatonin seviyesi 98.81 ± 39.16 , sabah melatonin seviyesi 34.00 ± 13.51 olarak bulunurken, kontrol grubunda akşam melatonin seviyesi 27.75 ± 8.25 , gece melatonin seviyesi 73.94 ± 30.49 , sabah melatonin seviyesi 24.88 ± 7.10 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1: AS ve kontrol grubunun akşam, gece, sabah melatonin değerlerinin karşılaştırılması

AS hastaları ve kontrol grubu arasında akşam ve sabah melatonin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.023$). AS hastalarında akşam ve sabah serum melatonin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Gece melatonin seviyesi AS'li hastalarda daha yüksek olmakla birlikte gruplar arası fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.054$).

AS'li hasta grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili değişkenlerle olan korelasyon analizi Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

BASFİ ile gece ve sabah ölçülen melatonin değeri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.618$, $p=0.011$; $r=0.625$, $p=0.010$). Gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arttıkça BASFİ değeri artmaktadır.

BASFİ ile akşam ölçülen melatonin değerleri arasında bulunan aynı yönlü ve zayıf korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.251$, $p=0.348$).

BASDAİ ile gece ve sabah ölçülen melatonin değeri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.739$, $p=0.001$; $r=0.706$, $p=0.002$). Gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arttıkça BASDAİ değeri artmaktadır.

BASDAİ ile akşam ölçülen melatonin değeri arasında bulunan aynı yönlü ve zayıf korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.445$, $p=0.084$).

Sedimentasyon değeri ile akşam, gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla; $r=-0.227$, $p=0.398$; $r=0.050$, $p=0.854$; $r=0.006$, $p=0.983$).

CRP değeri ile akşam, gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla; $r=-0.375$, $p=0.152$; $r=0.051$, $p=0.851$; $r=0.068$, $p=0.802$).

ASQoL ile gece ve sabah ölçülen melatonin değeri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.728$, $p=0.001$; $r=0.654$, $p=0.006$). Gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arttıkça ASQoL değeri artmaktadır.

ASQoL ile akşam ölçülen melatonin değeri arasında bulunan aynı yönlü zayıf korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.494$, $p=0.052$).

Sabah tutukluğu süresi ile gece ve sabah ölçülen melatonin değeri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.547$, $p=0.028$; $r=0.749$, $p=0.001$). Gece ve sabah melatonin değerleri arttıkça sabah tutukluğu artmaktadır.

Sabah tutukluğu süresi ile akşam ölçülen melatonin değeri arasında bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=-0.008$, $p=0.997$).

Hastalık süresi ile sabah, gece ve akşam ölçülen melatonin değerleri arasında bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır (sırasıyla; $r=0.035$, $p=0.899$; $r=0.090$, $p=0.740$; $r=0.195$, $p=0.470$).

Entezit varlığı ile gece ve sabah ölçülen melatonin değeri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.557$, $p=0.025$; $r=0.574$, $p=0.020$). Gece ve sabah ölçülen melatonin değerleri arttıkça entezit artmaktadır.

Entezit varlığı ile akşam ölçülen melatonin değeri arasında bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.059$, $p=0.828$).

Tablo 4.2: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili değişkenlerle olan korelasyon analizi

Değişkenler	20:00		03:00		08:00	
	r	p	r	p	r	p
BASDAİ	0.445	0.084	0.739	0.001*	0.706	0.002*
BASFİ	0.251	0.348	0.618	0.011*	0.625	0.010*
ESR	-0,227	0.398	0.050	0.854	0.006	0.983
CRP	-0.375	0.152	0.051	0.851	0.068	0.802
ASQoL	0.494	0.052	0.728	0.001*	0.654	0.006*
MASES	0.059	0.828	0.557	0.025*	0.574	0.020*
Sabah tut.	-0.008	0.997	0.547	0.028*	0.749	0.001*
Hastaliksüresi	0.035	0.899	0.090	0.740	0.195	0.470

Tablo 4.3: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin HLA-B27 ile karşılaştırılması

Melatonin	HLA-B27(+) X±S (n=5)	HLA-B27(-) X ± S (n=11)	Sonuç
20:00	33.73±8.82	35.40±6.18	P=0.709
03:00	95.18±31.33	106.80±56.40	P=0.600
08:00	33.00±10.60	36.20±19.88	P=0.626

Hastaların HLA-B27 pozitifliği ve negatifliği açısından gruplandırılıp, grupların akşam, gece, sabah melatonin değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4: AS grubunda akşam, gece ve sabah serum melatonin düzeyinin periferik artrit tutulumu ile karşılaştırılması

Melatonin	Periferik Artrit(+) X ± S (n=5)	Periferik Artrit (-) X ± S (n=11)	Sonuç
20:00	36.80 ± 9.094	33.09 ± 7.503	P=0.404
03:00	117.40 ± 43.003	90.36 ± 36.192	P=0.211
08:00	37.40 ± 14.943	32.45 ± 13.277	P=0.516

Hastaların periferik artrit öyküsü varlığı ve yokluğu açısından gruplandırılıp, grupların akşam, gece ve sabah melatonin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit seronegatif spondiloartrit grubu hastalıkların prototipini oluşturan, etyolojisi tam olarak ortaya konamamış, HLA-B27 ile ilişkili, kronik, inflamatuvar, multisistem bir hastalıktır (1). Erkeklerde daha sık ve ağır seyrederler. Çevresel ve genetik faktörler başta olmak üzere birçok faktör bu grup hastalığın gelişiminde rol alabilir. Sakroiliak sinoviyal biyopsilerde ön planda CD4+ olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajlar yoğundur. Sinoviyada yoğun TNF ve IL-6 saptanır (2-4).

Canlılarda biyolojik saatler, hücresel ve fizyolojik fonksiyonların yürütülmesinde oldukça önemli roller üstlenmişlerdir. Bu biyolojik saatlerin en önemlilerinden biri de dünyanın güneş etrafındaki dönüşü ile ilgili olan ritimlerdir. Sirkadiyen ritim olarak adlandırılan bu gece-gündüz ritimleri birçok hormonal aksı etkiler ve bu hormonlardan en önemlisi melatonin hormonudur (109).

Melatonin biyolojik etkileri oldukça önemli olan bir hormondur. En önemli etkisi vücudun biyolojik ritmini korumaktır. Bunun yanında immüniteyi artırıcı etki ve antioksidan etkisi de önemli etkilerindedir. Melatonin hormonu hakkında oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Alzheimer, multipl skleroz, kardiyak hastalıklar, tiroid hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve çeşitli tümörler gibi birçok hastalıkta melatoninin etkisi araştırılmıştır (110).

Son yıllarda, melatoninin inflamatuvar artrit patogenezindeki rolü araştırılmakta ve birçok inflamatuvar otoimmün hastalıkta serum melatonin düzeyleri incelenmektedir (111-114). Melatonin büyük ilgi çeken bir hormon olup son yıllarda sıkça araştırma konusu olmaktadır (115). Birçok özelliği olması dolayısıyla melatoninin çeşitli hastalıkların etyolojisi ve tedavisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. İmmün sistem üzerindeki etkisi ve antioksidan özellikleri bu hormonun kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolüne ilgi duyulmasına neden olmuştur (115,116). Bunun yanında melatoninin sirkadiyen ritmi ile çeşitli romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkinin saptanması bilim adamlarının melatoninin romatizmal hastalıklardaki rolünü araştırmaya yöneltmiştir (117-120).

Melatonin sentez ve salgılanması ışık periyodu tarafından düzenlenir. Geceleri ve karanlıkta pik yapan melatonin düzeyi gün ışığı ile baskılanır (121). AS'de bazı

linik bulgular sirkadiyen ritim göstermektedir. Tutukluk ve ağrı sabah saatlerinde daha fazla olup gün içerisinde azalmaktadır (122). Sabah saatlerinde proinflatuvar sitokinlerin düzeyinin de yüksek olduğu bilinmektedir (119).

Melatoninin inflamatuvar artrit patogenezindeki rolü ile ilişkili Sulli ve ark. 2002 yılında 10 RA hastası ve 6 sağlıklı kontrolde, saat 20:00, 12:00, 02:00; 04:00; 06:00 ve 08:00 de ölçüm yapılarak melatoninin sirkadiyen ritminin karşılaştırıldığı çalışmalarında, RA ve sağlıklı insanlarda melatonin seviyelerinin akşam 20:00'den sabah erken saatlere dek sürekli yükseldiğini; ancak, RA hastalarında kontrollerden 2 saat önce olmak üzere gece yarısında pik düzeylere ulaştığını saptamışlardır. Sonrasında, RA hastalarında melatonin konsantrasyonları 2-3 saat süren bir plato yaparken, bu plato kontrollerde gözlenememiştir (103). Buna göre, RA hastalarında daha erken ve daha uzun süren melatonin piki tutukluk ve ağrı gibi klinik bulguların sabah saatlerinde daha fazla olması ile açıklanabilir (123).

Cutolo ve ark. güneşten daha az yararlanan kuzey ülkesi Estonya ve güneşten daha fazla yararlanan güney ülkesi İtalya'da ocak ve şubat aylarında RA hastalarının melatoninin sirkadiyen ritmini benzer yaş ve cinsiyetli sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Sulli ve ark.(103) gibi çalışmalarında gece sık melatonin ölçümleri yapmışlardır. Estonyada melatonin ve TNF düzeylerinin gece saatlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek seyrettiğini saptamışlardır. Ayrıca, Estonyalı hastalarda da gece yarısı ve sabahın erken saatlerinde melatonin seviyelerinin Güney Avrupa ülkesi olan İtalyan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (113).

Cutolo ve Maestroni RA hastalarında gecenin başında ve sabahın erken saatlerinde melatoninin üretiminin sağlıklı kontrollerdekinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. İlginçtir ki, sabah erken saatlerdeki melatonin artışı eklem tutukluğu ve ağrının sabah daha fazla yaşanması ile korelasyon gösterir. Bu araştırmacılar melatonindeki artışın kanda proinflatuvar moleküllerdeki artışa paralel olduğunu ve melatoninin kortizol veya steroidlere dirençle ilişkili olabileceğini kaydetmişlerdir. Bu çalışmada melatoninin özellikle geceleri proinflatuvar yolakları aktive edebileceğini öne sürmüşlerdir (119).

Bu yüzden, melatonin gece boyunca inflamatuvar yanıtı aktive edebilir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HPA) genel aktivitesinin devam eden inflamasyonu inhibe etmek için yeterli olmadığını öne sürmüşlerdir (124). İnflamatuvar otoimmün hastalıklarda kortizolün antiinflamatuvar etkileri ile melatoninin proinflamatuvar etkileri arasındaki dengenin geceleri aşık olacak şekilde proinflamatuvar taraf lehine bozulduğu öne sürülmüştür (125).

El-Awaday ve ark. juvenil idiyopatik artritli 21 hasta ve aynı yaş grubunda olan sağlıklı 20 bireyde melatonin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Ayrıca hasta grubunda DAS 28 (hastalık aktivite skoru) ölçütü kullanılmış ve hastaların ESR, CRP, Romotoid faktör (RF) değerlerine bakılmıştır. Melatonin düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca melatonin ile hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında, aktivitesi daha yüksek olan hasta grubunda melatoninin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Melatonin düzeyi ile ESR karşılaştırılmış ve ESR yüksek olan hastalarda melatonin yüksek bulunmuştur. RF ve CRP ile melatonin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (126).

Stanley K. ve ark. 34 RA'li ve 100 sağlıklı kişide sabah melatonin düzeyini karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda melatonin seviyesini kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır (127).

Afkhamizadeh ve ark. 2014 yılında yayınlanan 60 RA'lı ve 20 sağlıklı kontrol grubunda sabah melatonin düzeyini ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, RA'lı hastalarda özellikle yeni tanı alanlarda serum melatonin değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. RA'lı hastalarda melatoninin seviyesi ile DAS28 ve ESR arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (128).

Ha ve ark. 173 RA ve 195 sağlıklı kontrol hastasında melatonin reseptör tip 1B (MTNR1B) polimorfizmini inceledikleri çalışmalarında, genotip dağılımı ve allel frekansının RA hastalarında kontrol grubunu göre anlamlı olarak daha sık görüldüğünü saptamışlardır. RF sonucuna göre karşılaştırıldığında RF (+) hastaların RF (-) hastalara göre daha yüksek gen sıklığı görülmüş olup, RF (-) hastalarda sonuçların kontrol grubu ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (129).

Robeva ve ark. 2013 yılında 101 sistemik lupus eritematozus (SLE) ve 46 sağlıklı kontrol arasında sabah melatonin düzeylerine bakmışlar. Ayrıca melatonin seviyesi ile SLE Hastalık Aktivite İndeksi (SLEDAİ)'ni karşılaştırmışlardır. SLE hastalarında melatonin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptanırken, melatonin değeri ile SLEDAİ arasında ters korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (130). SLE'de Th1-Th2 dengesi bozulabilir; Sağlıklı immün sistemde bu iki hücre grubu denge içinde çalışırken SLE'de Th1 hücre tarafı zayıflar ve denge Th2 tarafına kayarak humoral aktivite artmakta ve otoimmünite gelişmesi kolaylaşmaktadır (131). SLE'de azalmış melatonin seviyeleri de dengenin Th2 lehine kaymasını güçlendiriyor olabilir.

Senna ve ark. 40 AS (7 kadın 33 erkek) ve 40 (7 kadın 33 erkek) sağlıklı kontrol arasında sabah (08:00) melatonin düzeylerini ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında seçilen AS hastalarının 23 tanesi aktif hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla AS hastalarında serum melatonin düzeylerini anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Melatonin düzeyleri BASDAI, BASFI, sabah tutukluğunun süresi ve CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanırken, ESR düzeyi ile korelasyon saptamamışlardır. Ayrıca serum melatonin düzeyleri entesopati bulunan AS hastalarında bulunmayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6).

Şenel ve ark. yaptığı 36 AS (25 erkek, 11 kadın) ve 25 (18 erkek, 7 kadın) sağlıklı kontrol arasında sabah (08:00) melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada seçilen AS hastalarının hepsi aktif hastalardan oluşmaktaydı. Araştırmacılar sağlıklı kontrollere kıyasla AS hastalarında sabah ölçülen melatonin düzeylerini daha yüksek olarak saptamışlardır. Bunun yanında, serum melatonin düzeylerinin BASDAI ve CRP ile korelasyon gösterdiğini, ESR, hastalık süresi ve HLA-B27 pozitifliği ile korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (7). Bununla birlikte, melatonin düzeyleri ile inflamatuvar artrit patogenezi arasındaki ilişkiye dair bilgilerimiz çok sınırlıdır.

Bu verilerin ışığında biz bu çalışmamızda AS'de serum melatonin düzeylerinin sirkadiyen ritmini ve bunun hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 16 AS hastası ve 16 sağlıklı kontrol alındı. AS hastalarının 13'ü aktif hastalardan oluşuyordu. 20:00, 03:00 ve 08:00 olmak üzere her iki grupta üç melatonin ölçümü yapıldı. AS

hastalarında akşam ve sabah serum melatonin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek olduğu bulundu. Gece melatonin değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuçlarımız literatürde bildirilen sonuçlar ile benzerlik göstermekteydi. Şenel (6) ve Senna (7) ark. yaptığı çalışmalarda tek sabah melatonin ölçümü yapılmış olup, bizim çalışmamızda melatoninin sirkadiyen ritmine uygun olarak akşam ve gece melatonin ölçümleri yapıldı. AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı.

AS'de hastalık aktivitesini ölçmek için en yaygın kullanılan ölçek BASDAI indeksidir. Çalışmamızda gece ve sabah serum melatonin düzeyi ile BASDAI, BASFI, ASQoL, MASES arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlarımız literatürde bildirilen sonuçlar ile benzerlik göstermekteydi. Bu yüzden melatoninin AS hastalık aktivitesinde ve patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda akşam, gece ve sabah ölçülen melatonin düzeyi ile CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmadı. AS tanı ve izleminde ESR ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlarda ESR ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAII tedavi ile indüklenen değişime sensitiviteilerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmesi önerilmemiştir (132). RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir (133). Bununla birlikte periferik eklem tutulumu olan hastalarda akut faz reaktanları periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (46). Bu nedenlerden ötürü ve hasta grubu homojen olmayıp hem aktif hem de remisyonda hastalardan oluştuğu için melatonin seviyesi ile ESR ve CRP arasında korelasyon bulunamamış olabilir.

Çalışmamızda gece ve sabah serum melatonin düzeyinin sabah tutukluğu ile korelasyon gösterdiğini bulundu. Sinovyal makrofajlar üzerinde melatonin reseptörlerinin varlığına ilişkin kanıtlar mevcuttur. Aslında, artritli hastalarda, özellikle sabah erken saatte, daha yüksek serum melatonin konsantrasyonları sabah tutukluğu ve ağrı şikayetlerinin açıklanmasına yardımcı olabilir (113,119).

Çalışmamızın kısıtlı yönleri; katılan hasta sayısının azlığı ve hasta grubunun homojen olmayıp hem aktif hem de remisyonda hastalardan oluşmasıdır. Bu nedenlerden dolayı melatonin düzeyi ile periferik artrit, HLA-B27, ekstraartriküler bulgular arasında anlamlı sonuçlar elde edilememiş olabilir.

Melatoninin sirkadiyen ritmini ve AS hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkisini göstermek amacıyla daha sık ölçümün yapıldığı, hastalık aktivitesi açısından daha homojen hasta grubunda daha çok hasta ile yapılacak çalışmalar konu hakkında daha sağlıklı verilerin elde edilmesine olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, sağlıklı kontrollere kıyasla AS hastalarında sabah ve akşam serum melatonin düzeyleri anlamlı şekilde artmıştı. Gece ve sabah melatonin düzeyleri AS hastalarında hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, entesopati ve sabah tutukluğunun süresi ile pozitif korelasyona sahipti. Bu yüzden melatonin düzeyleri AS hastalarında hastalık aktivitesini yansıtır görünmektedir.

Sonuçlarımız bu immüno-regülatör hormonun AS hastalarında hastalık aktivitesi üzerindeki olası rolünü düşündürmektedir. AS hastalarında melatoninin etyopatogenez ve prognoz üzerindeki etkilerini göstermek için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. AS ve benzer otoimmün hastalıklarda melatonin antagonistleri ya da reseptör blokörlerinin yakın gelecekte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde rol oynayabilir. Diğer yandan, melatoninin artan düzeyleri AS hastalarında inflamasyona karşı kompanzatuvar bir yanıtta olabilir.

KAYNAKLAR

1. Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. Ankylosing Spondylitis. In: Ruddy S,Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M (Eds.). Kelly's textbook of Rheumatology. Seventh edition. volume 2. Philadelphia: Elseiver saunders; 2005, p. 1125-41.
2. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):571–91.
3. Inman RD, El-Gabalawy HS. The immunology of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: a tale of similarities and dissimilarities. Clin Exp Rheumatol. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S26–32.
4. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor in two patients with early disease and transforming growth factor in three more advanced cases. Ann Rheum Dis 2006;65: 713–20.
5. Srinivasan V, Spence DW, Trakht I et al. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring disease. Review. Neuroimmunomodulation. 2008;15(2):93-101.
6. Senna MK, Olama SM, El-Arman M, Serum melatonin level in ankylosing spondylitis: is it increased in active disease. Rheumatol Int (2012) 32: 3429–3433.
7. Şenel K, Baykal T, Melikoglu MA, Erdal A, Karatay S, Karakoc A, Ugur M, Serum melatonin levels in ankylosing spondilitis: correlation with disease activity. Rheumatol Int (2011) 31: 61–63.

8. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition Rheumatology vol. 2, Edinburg: Mosby, Elsevier Limited; 2003,p.1161-81.
9. Erken E. Ankilozan Spondilit. Tuna N (Editör). Romatizmal hastalıklar 3. Baskı Ankara: Hacettepe-TAŞ kitapçılık Ltd Şti. ; 1994, s.371-86.
10. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 2) : ii1 – 44.
11. Şendur Ö, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel krterleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 2(2) : 31 – 35.
12. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. 3. Baskı. Philadelphia: Mosby, 2003:1153-1159.
13. Khan MA. Ankilosing spondylitis. Klippel JH (editor). Primer on rheumatic diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1997: 189-193.
14. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369: 1379–1390.
15. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondyloarthritides. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 723-739.
16. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş kitabevi; 2000, Cilt:2, s.1577-89.

17. Lipsky PE, El-Gabalawy HS. Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition Rheumatology vol. 2, Edinburg: Mosby, Elsevier Limited; 2003,p.1225-32.
18. Brown, M.A., et al., Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(10): p. 1823-8.
19. Brown, M.A., et al., Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(11): p. 883-6.
20. Cui, X., et al., An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem*, 2003. 278(31): p. 28677-85.
21. Akkoç N, Khan MA. Ankilozan spondilitin ve ilişkili spondiloartropatilerin epidemiyolojisi. Özgöçmen S (ed): Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler: İstanbul: Veri Medikal, 2008;117-131.
22. Brophy S, Taylor G, Blake D, et al. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2054-8.
23. Akkoc.N, Khan MA. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2005, 8: 146-53.
24. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jul;6(7):399-405.
25. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003: 1183-92.

26. Van der Linden SM, Valkenburg HA, deJong BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
27. Layh-Schmitt, G. and R.A. Colbert, The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2008. 20(4): p. 392-7.
28. Genovese, M.C., et al., LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(4): p. 929-39.
29. Braun J, Ballou M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995, 38(4): 499-505.
30. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, 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: 36-42.
31. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1205-10.
32. Lipsky PE. Romatoid Artrit (Sayarlıoğlu M. çev). Fauci A.S (ed). *Harrison Romatoloji*. Soy M. (çeviri ed). 16. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007;5: 85-104.
33. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 348-53.

34. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group, 255-275 (2012).
35. 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)*, 42: 846-55 (2003).
36. 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*, 64: 722-9 (2005).
37. 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*, 54:1805-13 (2006).
38. 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.
39. Dougados, M., et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 1991. 34(10): p. 1218-27.
40. Amor, B., et al., Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*, 1994. 21(10): p. 1883-7.

41. Özgöçmen S. Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler. Veri Medikal Yayıncılık 2008: 145-213.
42. Erdem CZ, Erdem LO, Tor M. Ankilozan Spondilitin Solunum Sistemi Tutulumu: Radyolojik Yaklaşım. Toraks Dergisi. 2005;6(1):73-76. 62.
43. Şendur F, Karadağ F, Çildağ O, Başar A, Yıldırım T. Ankilozan Spondilitli Olgularda Akciğer Tutulumunun Akciğer Grafisi, Solunum Fonksiyon Testi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Araştırılması. Toraks Dergisi. 2001;2(1):50-52.
44. Ünal A, Gülmez İ, Keleştimur F, Özesmi M. Ankilozan Spondilit ve Akciğer Tutulumu. Türkiye Klinikleri J Med Res 1991;9(6):450-4.
45. Karatepe AG, Kaya T, Gedizoğlu M, Günaydın R, Ürper S. Ankilozan Spondilit ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu. Romatizma Dergisi. 2006;21(3):114-117.
46. 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.
47. Kabasakal Y. Spondilartritler. Doğanavşargil E, Gümüşiş G. (Editörler) Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: Güven kitabevi; 2003, s.501-39.
48. Sanolen DC, Brower AC: Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition Rheumatology vol. 2, Edinburg: Mosby, Elsevier Limited, 2003:p.1193-203.
49. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ (Ed.). Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology. Pennsylvania: Williams&Wilkins; 1997,p.1197-208.

50. algüneri M. Ankilozan Spondilit. T Klin Immünol Romatol 2004;4(1):29-37.
51. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
52. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. Radiology 1982;144(1):91-4.
53. Sözcay S, Seronegatif Spondiloartropatili Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları, Immunoloji Romatoloji 2004;4(1):72-76.
54. Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. In: Klippel JH, Dippe PA (Eds.). Rheumatology 2 th edit vol.1 London: Mosby, 1998 ch 6.19,1-10.
55. Van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2001;45:430-8.
56. Koyuncu H. Ankilozan Spondilit. Klinik Aktüel Tıp. 2006;11(2): 21-8.
57. Dursun H, Özgül A, Tedavi edici egzersiler In: Oğuz H, edt. Tıbbi Rehabilitasyon. Chp.19.1995;296-323.
58. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. BMC Musculoskelet Disord, 8:73 (2007).
59. Haibel H, Specker C. Disease –modifying anti rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2009;27 (4 Suppl 55) s 159-163.

60. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.
61. Haslock I. Ankylosing spondylitis: management. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1211-23.
62. Senel K, Erdal A. Ankilozan Spondilit. Göksoy T (Editör). Romatizmal Hastalıkların tanı ve tedavisi, İstanbul: Yüce dağıtım 2002, s. 622-36.
63. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J Immunol 1993,151:1548-61.
64. Tütüncü Z, Kavanaugh A. Antisitokin Tedaviler. In: Arasıl T (Ed). Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 940-50.
65. 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.
66. Van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2014;41:1095-103.
67. Maksymowych WP. Tedavi. Özgöçmen S (ed). Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler. 1. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 154-186.

68. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25;177-195, 2004.
69. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 56;103-112, 2003.
70. Arendt J. The Pineal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications. In: DeGROOT LJ (eds). *Endocrinology*. 3th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995;433-42.
71. Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev.* 1980;1: 109-131.
72. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991; 12: 151-80.
73. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 1;13-18, 1998.
74. Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews* 2;175-190, 1998.
75. J. Bellapart and R. Boots Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill *British Journal of Anaesthesia* 108 (4): 572–80 (2012).
76. Reppert SM, Weaver DR, Godson C, 1996. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci.*, 17:100-102.
77. Pozo D, Delgado M, Fernandez SJM, Calvo JR, Gomariz RP, Martin L, Ortiz G G, Guerrero JM, 1997. Expression of Mel1a melatonin receptor mRNA in T and B subsets of lymphocytes from rat thymus and spleen. *FASEB J.*, 11:466-473.

78. Carrilo VA, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia MS, Reiter RJ, 2004. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance. *FASEB J.*, 18:537-539.
79. Drazen DL, Bilu D, Bilbo SD, Nelson RJ, 2001. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 280: R1476-1482.
80. Hotchkiss AK, Nelson RJ, 2002. Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol.*, 22: 351-371.
81. Reppert SM, 1997. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein coupled receptors. *J Biol Rhythms.*, 12: 528-531.
82. Lardone PJ, Guerrero JM, Fernandez- Santos JM, Rubio A, Martin-Lacave I, Carrillo-Vico A. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoid acid-related orphan receptor. *J Pineal Res* 2011;51:454–62.
83. Espino J, Rodriguez AB, Pariente JA. The inhibition of TNF-alpha- Induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction. *J Pineal Res* 2013;54:442–52.
84. García-Mauriño S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: A possible nuclear receptor-mediated mechanism involving t helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol* 1997;159:574–81.
85. Arias J, Melean E, Valero N, et al. Effect of melatonin on lymphocyte proliferation and production of interleukin 2 (IL-2) and interleukin 1 beta (IL-1 beta) in mice splenocytes. *Invest Clin* 2003;44:41–50.

86. Wiesenberg I, Missbach M, Kahlen J-P, Schrader M, Carsten C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR α by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acid Res* 1995;23:327–33.
87. Pozo D, García-Mauriño S, Guerrero JM, Calvo JR. mRNA expression of nuclear receptor RZR/ROR α , melatonin membrane receptor MT1, and hydroxindole-Omethyltransferase in different populations of human immune cells. *J Pineal Res* 2004;37:48–54.
88. Kojima H, Muromoto R, Takahashi M, et al. Inhibitory effects of azole-type fungicides on interleukin-17 gene expression via retinoic acid receptor-related orphan receptors α and γ . *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;259:338–45.
89. Russel R. Melatonin: Clinical Relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinol Metab* 2003 17; 273-85.
90. Verster GC Melatonin and its Agonist, Circadian Rhythms and Psychiatry. *Afr J Psychiatry* 2009;12:42-46.
91. Mollaoğlu H., Özgüner F. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005; 12(3): 52-56.
92. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, et al. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46:30-36.

93. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. S.D.Ü. Tıp Fakültesi.. Dergisi 2;1-6, 1995.
94. Carrillo-Vico, A.; Guerrero, J.M.; Lardone, P.J.; Reiter, R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005, 27, 189–200.
95. Pioli, C.; Caroleo, M.C.; Nistico, G.; Doria, G. Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non specific signals for T-cell proliferation. *Int. J. Immunopharmacol.* 1993, 15, 463–468.
96. Currier, N.L.; Sun, L.Z.; Miller, S.C. Exogenous melatonin: Quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. *J. Neuroimmunol.* 2000, 104, 101–108.
97. Garcia-Maurino, S.; Gonzalez-Haba, M.G.; Calvo, J.R.; Goberna, R.; Guerrero, J.M. Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells. *J. Neuroimmunol.* 1998, 92, 76–84.
98. Mazzoccoli G, Muscarella LA, Fazio VM, et al. Antiphase signaling in the neuroendocrine-immune system in healthy humans. *Biochem Pharmacol* 2011;65:275–9.
99. Garcia-Maurino, S.; Pozo, D.; Carrillo-Vico, A.; Calvo, J.R.; Guerrero, J.M. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci.* 1999, 65, 2143–2150.
100. Petrovsky, N., P. McNair & L. Harrison. 1998. Diurnal rhythms of proinflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine* 10: 307–312.

101. Arjona A, Silver AC, Walker WE, Fikrig E. Immunity's fourth dimension: approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol* 2012;33:607–12.
102. Atanassova PA, Terzieva DD, Dimitrov BD. Impaired nocturnal melatonin in acute phase of ischaemic stroke: cross-sectional matched case-control analysis. *J Neuroendocrinol* 2009;21:657–63.
103. Sulli A, Maestroni GJ, Villaggio B, et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:276–83.
104. Ghorbani A, Salari M, Shaygannejad V, Norouzi R. The role of melatonin in the pathogenesis of multiple sclerosis: a case-control study. *Int J Prev Med* 2013;4:S180–4.
105. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
106. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in AS: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
107. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
108. Dorenbosch LH, Spoorenberg A, Van Tubergen A et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann of the Rheum Dis* 2003;62:127-132.
109. Korf HW, Von Gall C, Stehle J. The circadian system and melatonin: Lessons from rats and mice. *Chronobiol Intern* 2003; 20(4): 697-710.

110. Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH et-al. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, *14*, 11742-11766.
111. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG (2007) Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol* 64:517–526.
112. Cutolo M, Otsa K, Aakr O, Sulli A (2005) Nocturnal hormones and clinical rhythms in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1051:372–381.
113. Cutolo M, Maestroni GJ, Otsa K, Aakre O, Villaggio B, Capellino S et al (2005) Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 64:212–216.
114. West SK, Oosthuizen JM (1992) Melatonin Levels are decreased in rheumatoid arthritis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 3:33–40.
115. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poegaler B, Hardeland R (2006) Melatonin. Nature ‘s most versatile biological signal? *FEBS J* 273:2813–2838.
116. Reiter RJ, Tan DX, Manchester CC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisepi S (2007) Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 52:11–28.
117. Cutolo M, Serio B, Craviotta C, Pizzorni C, Sulli A (2003) Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis* 62:593–596.

118. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Seriola B (2005) Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease symptoms. *Autoimmun Rev* 4:497–502.
119. Cutolo M, Maestroni GJM (2005) The melatonin–cytokine connection in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1109–1111.
120. Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Pandi-Perumal SR (2005) Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? *J Neuroimmunol* 158:106–111.
121. Yu HS, Tsin ATC, Reiter RJ (1993) MLT: history, biosynthesis, and assay methodology. In: Yu HS, Reiter RJ (eds) *MLT. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications*. CRC Press, Boca Raton, pp 1–17.
122. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27(4):361–368.
123. Cutolo M, Masi AT (2005) Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 31:115–129.
124. Straub RH, Cutolo M (2001) Involvement of the hypothalamic–pituitary–adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 44:493–507.
125. Cutolo M (2009) Night-time glucocorticoid—a paradigm shift in glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis? *Eur Musculoskelet Rev* 4(2):41–43.
126. El-Awaday HM, El-Wakkad AS Serum melatonin in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Pak J Biol Sci.* 2007; 10(9):1471-6.

127. Stanley K. West, Jan M.C Melatonin levels are decreased in rheumatoid arthritis
Journal of Basic Clinical Physiology Pharmacology 1992; 3(1): 33-40.
128. Afkhamizadeh M, Sahebari M, Seyyed-Hoseini SR. Morning melatonin serum values do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2014 Aug;34(8):1145-51.
129. Ha E, Choe BK, Jung KH, Yoon SH, Park HJ, Park HK (2005) Positive relationship between melatonin receptor type 1 B polymorphism and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients in the Korean population. J Pineal Res 39:201–205.
130. Robeva R, Tanev D, Kirilov G, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov P, Rashkov R, Kolarov Z. Decreased daily melatonin levels in women with systemic lupus erythematosus - a short report. Balkan Med J. 2013 Sep;30(3):273-6.
131. Ursaciuc C, Surcel M, Ciotaru D, Dobre M, Pirvu IR, Munteanu AN, Alecu M, Huică R. Regulatory T cells and TH1/TH2 cytokines as immunodiagnosis keys in systemic autoimmune diseases. Roum Arch Microbiol Immunol. 2010 Apr-Jun;69(2):79-84.
132. Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flippe 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.
133. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. BMJ. 2006;333(7568):581-5.

BASFI

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

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

0 10
| |
KOLAY  MÜMKÜN
DEĞİL

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

0 10
| |
KOLAY  MÜMKÜN
DEĞİL

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10
| |
KOLAY  MÜMKÜN
DEĞİL

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

0 10
| |
KOLAY  MÜMKÜN
DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10
| |
KOLAY  MÜMKÜN
DEĞİL

TOPLAM: I_I_I, I_I

ASQoL

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.

1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor Evet () Hayır ()
2. Bazen içimden ağlamak geliyor Evet () Hayır ()
3. Giyinmede zorluk çekiyorum Evet () Hayır ()
4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum Evet () Hayır ()
5. Hastalığımдан dolayı uyumak imkansız Evet () Hayır ()
6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor Evet () Hayır ()
7. Her zaman yorgunum Evet () Hayır ()
8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum Evet () Hayır ()
9. Dayanılmaz ağrım var Evet () Hayır ()
10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor Evet () Hayır ()
11. Evdeki işleri yapmam imkansız Evet () Hayır ()
12. Kolayca yoruluyorum Evet () Hayır ()
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum Evet () Hayır ()
14. Her zaman ağrım var Evet () Hayır ()
15. Hastalığımдан dolayı çok şey kaçırdığımı hissediyorum Evet () Hayır ()
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum Evet () Hayır ()
17. Hastalığım moralimi bozuyor Evet () Hayır ()
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum Evet () Hayır ()

