

**T. C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA VAZOAKTİF**  
**İNTESTİNAL POLİPEPTİD (VIP) SERUM SEVİYELERİ**  
**VE BU SEVİYELERLE İNFLAMASYON**  
**BELİRTEÇLERİ VE TROMBOSİT SAYILARI**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Eylem ÇAĞILTAY**

**TBP. YZB.**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**

**2010**



**T. C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA VAZOAKTİF**  
**İNTESTİNAL POLİPEPTİD (VIP) SERUM SEVİYELERİ**  
**VE BU SEVİYELERLE İNFLAMASYON**  
**BELİRTEÇLERİ VE TROMBOSİT SAYILARI**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Eylem ÇAĞILTAY**

**TBP. YZB.**

**UZMANLIK TEZİ**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim**  
**Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisi Programı**  
**için öngördüğü UZMANLIK TEZİ olarak hazırlanmıŐtır**

**TEZ DANIŐMANI**

**Selim NALBANT**

**Doç. Tbp. Alb.**

**İSTANBUL**

**2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi /

Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığına;

“Ankilozan Spondilitli Hastalarda Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) Serum Seviyeleri ve Bu Seviyelerle İnflamasyon Belirteçleri ve Trombosit Sayıları Arasındaki İlişki” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Alb.Selim NALBANT

ye :

ye :

ye :

ye :

ye :

ONAY:

Tbp.Yzb. Eylem ÇAĞILTAY’ ın 04.03.2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

## TEŞEKKÜR

“Ankilozan Spondilitli Hastalarda Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) Serum Seviyeleri ve Bu Seviyelerle İnflamasyon Belirteçleri ve Trombosit Sayıları Arasındaki İlişki” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Ocak 2008'de başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Levent DEMİRTÜRK'e, İç Hastalıkları Kısım Şefi Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Çağatay ÖKTENLİ'ye, eğitimimde olduğu kadar tezimin hazırlanmasında da bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini hiç eksik etmeyen tez sorumlu öğretim üyesi Doç.Tbp.Alb. Selim NALBANT ve değerli hocalarım; Prof.Tbp.Alb. Cihan TOP, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.A.Kemal GÜRBÜZ, Prof.Tbp.Kd.Alb. Rıfki EVRENKAYA, Prof.Tbp.Kd.Alb.E.Gökhan KANDEMİR, Doç.Tbp.Kd.Alb.Yaşar KÜÇÜKARDALI, Doç.Hv.Tbp.Yb.Emrullah SOLMAZGÜL, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.M. Emin ÖNDE, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Yb.Yalçın ÖNEM, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Hakan TEREKECİ'ye saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim Uz.Hv.Tbp.Bnb.Burak ŞAHAN ve tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olup; koşulsuz yanımda olan çok değerli ailem, babam Ertuğrul ÇAĞILTAY'a, annem Afife ÇAĞILTAY'a ve kardeşim Onur ÇAĞILTAY'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Eylem ÇAĞILTAY

## ÖZET

### **Tbp.Yzb.Eylem ÇAĞILTAY, Ankilozan Spondilitli Hastalarda Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VİP) Serum Seviyeleri ve Bu Seviyelerle İnflamasyon Belirteçleri ve Trombosit Sayıları Arasındaki İlişki,**

Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VİP) sekretin/glukagon ailesinden bir nöropeptittir. Son zamanlarda önemi yeniden fark edilen VİP'in nöroendokrin-immün-gastrointestinal sistem arasındaki üçlü ilişkiyi düzenlemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Biz de bu çalışmamızda VİP'in, Ankilozan Spondilit (AS) hastalığındaki muhtemel rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 40 AS hastası (30 erkek, 10 kadın) ve 40 sağlıklı kontrol grubu birey alındı. Hastaların radyolojik değerlendirmeleri AS için 1984 Modifiye New York Kriterlerine göre yapıldı. Tüm hastalar Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile değerlendirildi.

Çalışma ortalama VİP düzeyleri çalışma grubu için  $4.2 \pm 1.8$  (pg/ml), kontrol grubu için  $2.8 \pm 0.8$  (pg/ml) olarak saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). VİP plazma seviyesi ile çalışma grubuna ait eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, hemoglobin (Hb), BASDAI ve radyolojik değerlendirme arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). Trombosit sayıları ve VİP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Çalışma sonuçları, literatürde ilk defa, VİP'in AS hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu ve trombosit sayıları ile ilişkisinin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaya göre, VİP'in AS'nin patogenezinde potansiyel bir rolü olabilir ve AS'nin tedavisinde değerlendirilmesi gereken potansiyel bir hedeftir.

#### **Anahtar kelimeler:**

Ankilozan Spondilit (AS), Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VİP) İnflamasyon Belirteçleri, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) , Trombosit Sayıları

**Yazar** : Eylem ÇAĞILTAY

**Danışman** : Selim NALBANT

## SUMMARY

### **Captain Eylem ÇAĞILTAY, M.D, The Serum Levels of Vasoactive Intestinal Polypeptid (VIP) at the Ankylosing Spondilitis Patients and Its Association With Inflammation Markers and Platelet Counts**

Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) is a neuropeptide from secretin/glukagon family. Recently, the importance of VIP has recognized again and it is thought that VIP is playing an important regulatory role between neuroendocrine-immune-gastrointestinal systems. In this study, we have tried to evaluate the potential role of VIP in ankylosing spondylitis (AS) patients.

In this study, 40 patients (30 male and 10 female) with AS and 40 healthy controls were included. Xray examinations and scoring of sacroiliac joints of the patients with AS were done according to 1984 Modified New York Criteria for AS. All patients have been assessed with Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

The mean VIP levels in study group were  $4.2\pm 1.8$  (pg/mL) and  $2.8\pm 0.8$  (pg/mL) for controls. These results were statistically significant ( $p<0.05$ ). There was not any correlation between plasma VIP levels with CRP, ESR, Hb, BASDAI results and radiological scoring of the patients ( $p>0.05$ ). However, platelet counts and VIP levels correlated significantly ( $p=0.03$ ).

Our data demonstrate that VIP tended to be high in AS patients when compared with healthy subjects and correlated with platelet counts significantly, for the first time at the literature. According to this study, VIP may have potential role in the pathogenesis of AS and it is a potential candidate for many kinds of therapies.

#### **Key words :**

Vasoactive Intestinal Polypeptid (VIP), Ankylosing Spondilitis (AS), Inflammation Markers, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-reactive protein (CRP),

Platelet Counts

**Author** : Eylem ÇAĞILTAY

**Advisor** : Selim NALBANT



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	viii
<b>ŞEKİLLER</b> .....	ix
<b>TABLolar</b> .....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Ankilozan Spondilit.....	2
2.1.1. Ankilozan Spondilit Tarihçesi.....	2
2.1.2. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi ve HLA-B27 Prevalansı.....	3
2.1.3. Ankilozan Spondilit Etyopatogenezi.....	5
2.1.4. Ankilozan Spondilit Klinik Özellikler.....	8
2.1.4.1. İskelet Sistemi Tutulumu .....	8
2.1.4.2. İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar .....	9
2.1.5. Ankilozan Spondilitte Laboratuvar .....	10
2.1.6. Ankilozan Spondilit Tanısı.....	11
<b>2.2. BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)</b> .....	14
<b>2.3. Vazoaktif İntestinal Polipeptit</b> .....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	20
3.1. Kan Alımı, Laboratuvar İncelemesi ve Radyolojik İnceleme	21
3.2. Araştırmanın Olanakları .....	22
3.3. İstatistik.....	23
<b>4. BULGULAR</b> .....	24
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	35
<b>6. SONUÇ</b> .....	37
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	38

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
SpA	: Spondiloartrit
VİP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-reaktif protein
Hb	: Hemoglobin
TAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
DEA	: Demir eksikliği anemisi
NSAİİ	: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
KS	: Kortikosteroidler
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
PKA	: Protein Kinase A

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1.3. HLA- B27 Peptit Bağlayıcı Çukuru.....	7
Şekil 2.1.8.1. Sakroiliit Sağ Evre 2, Sol Evre 1.....	12
Şekil 2.1.8.3. Sakroiliit Evre 3 Bilateral.....	13
Şekil 2.1.8.4. Sakroiliit Evre 4 Bilateral.....	13
Şekil 3.1. Eksi 80 derece derin dondurucu (NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC, MODEL: U410-86).....	23
Şekil 4.1: Gruplara göre yaş dağılımı.....	24
Şekil 4.2: Çalışma grubu olguların radyolojik evrelere göre dağılımı.....	25
Şekil 4.3. Gruplara Göre Sedimantasyon Düzeylerinin Dağılımı.....	26
Şekil 4.4. Gruplara Göre CRP Düzeylerinin Dağılımı.....	27
Şekil 4.5. Gruplara Göre Trombosit Düzeylerinin Dağılımı.....	27
Şekil 4.6. Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait VIP değerleri.....	29
Şekil 4.7. Çalışma grubu olgularda VIP ile trombosit ilişkisi.....	30
Şekil 4.8: Çalışma grubu olgularda radyolojik evrelemeye göre BASDAI skorlarının dağılımı.....	32

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo	sayfa
<b>Tablo 2.1.2.1.</b> Ükelere göre AS ve HLA-B27 prevalansı.....	4
<b>Tablo 2.1.2.2.</b> HLA B27'nin Dünya Nüfusunda Yöreye Özgü Yüzde Prevalansı.....	6
<b>Tablo 2.1.8.1.</b> Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu).....	12
<b>Tablo 2.1.8.2.</b> Ankilozan Spondilit Tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984).....	14
<b>Tablo 2.2.</b> Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ).....	16
<b>Tablo 4.1.</b> Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi.....	24
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma grubu olguların radyolojik evrelere göre dağılımı.....	25
<b>Tablo 4.3.</b> Gruplara İlişkin Değerlendirmeler.....	26
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma Grubunda VİP'e İlişkin Korelasyonlar.....	28
<b>Tablo 4.5.</b> Çalışma Grubunda VİP'e İlişkin Korelasyonlar.....	30
<b>Tablo 4.6.</b> Radyolojik evrelere göre BASDAİ skoru değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 4.7.</b> Radyolojik evrelere göre VİP değerlendirilmesi.....	32
<b>Tablo 4.8.</b> Çalışma grubu olgularına ait veriler- 1.....	33
<b>Tablo 4.9.</b> Çalışma grubu olgularına ait veriler- 2.....	34

## I. GİRİŞ:

Spondiloartropati (SpA), ortak klinik, biyolojik, genetik ve tedavi karakteristikleri olan bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar grubu diğer romatizmal hastalıklardan farklıdır. Hedef organlar sadece eklem değil; aksial iskelet, entesal bölge, göz, barsaklar, ürogenital bölge, cilt ve bazen de kalptir (1). Reaktif Artrit'in bazı ürogenital veya enterojenik bakteri tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Barsak florasının ve barsak geçirgenliğinin Spondiloartropatilerde rolü olduğu bilinmektedir. Barsakların bu floraya karşı önemli bir engelleyici olduğu açıktır (2).

Vazoaktif İntestinal Polipeptit (VİP) yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış, ilk kez vazodilatör peptit olarak izole edilmiş, bu çalışmalar Science ve Nature'da yayınlanmıştır (6,7). Potent bir vazodilatör, düz kas aktivitesini düzenleyici, epitelial hücre sekresyonunda ve gastrointestinal bölgede kan akımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İntestinal fizyolojide oldukça önemli olan bir nöromodülatör ve nörotransmitterdir (6,8). VİP'in immünomodülatör T hücreler tarafından üretildiği bilinmektedir. Th2 lenfositler tarafından üretilen VİP Th2-tip immün cevap oluşturur. VİP in vitro ortamda CD4+ hücrelerin farklılaşmasını sağlar ve Th1'den salınan interferon gama ve IL-2'yi inhibe eder (3,4). Sardinya'da bulunan Ankiozan Spondilit (AS) popülasyonunda yakın zamanda yapılan bir çalışmada iki majör HLA-B27 alt tipi saptanmıştır. B \*2705 ve AS arasında güçlü bir bağlantı saptanmış ancak aynı tespit B\*2709 allelinde yapılamamıştır. B \*2705 alleli incelendiğinde VİP için olan VİP reseptör 1 (VİPR1)'de tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmi, monositlerdeki VİPR1 mRNA'sında da saptanmıştır (9).

Nöroendokrin, immün ve gastrointestinal sistemler üzerinde düzenleyici bir rolü olduğu düşünülen VİP'in son zamanlarda elde edilen veriler ışığında önemi artmıştır. Biz de bu çalışmada; intestinal geçirgenlik üzerinde de etkisi olduğu bilinen VİP'in AS hastalığındaki potansiyel rolünü araştırmayı amaçladık.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ankilozan Spondilit**

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi bilinmeyen, özellikle aksiyel iskelet tutulumu ile seyreden kronik, inflamatuvar, Spondiloartropati (SpA) grubundan sistemik bir hastalıktır ve Spondiloartropati grubu hastalıkların prototipini oluşturur (10). SpA grubu hastalıklar; Ankilozan Spondilit, Reaktif Artrit (ReA), Farklılaşmamış SpA, Psöriatik Artrit, İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit içerir. Yunanca eğilmiş anlamına gelen ‘angkylos’ ve omurga anlamına gelen ‘spondylos’ kelimelerinden kaynak almaktadır. Omurganın eğilmesine sebep olan inflamatuvar bir hastalık manasına gelmektedir (11).

Hastalık akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim defektleri, akciğer üst loblarının fibrozisi, kauda ekina gibi nörolojik tutulumlar ve renal sekonder amiloidoz gibi eklem dışı organ tutulumları ile seyredebilir (12).

#### **2.1.1. Ankilozan Spondilit Tarihçesi**

AS ilk kez 1691’de Bernard Connor isimli bir İrlandalı tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloz bir iskelette tanımlanmıştır. 1841’de Brodie “ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloz omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta” tanımlamıştır. Bunu 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in, 1898 yılında Marie’nin olguları izlemiştir (13).

Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sidesmofitler tanımlanmıştır.

1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS’nin bulgularını tanımlamıştır. 1960 ve 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, Reiter sendromu, psöriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek seronegatif spondiloartropati kavramı ortaya atılmıştır (14). 1961’de Roma, 1966’da New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir (15). Brewerton ve Schlosstein ise 1973 yılında genetik olarak HLA-B27 ile AS ilişkisini göstermişlerdir. Yakın zamanlarda ikizler ve ailelerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, AS temel olarak genetik zeminde tam olarak açığa çıkartılmamış çevresel bir takım faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (14).

### 2.1.2. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi ve HLA-B27 Prevalansı

AS prevalansı beyaz ırkta %0.2-2 arasında bildirilmektedir (15). Hastane çalışmalarında ise %0.1 olarak saptanmıştır. Türkiye’de Yenil ve arkadaşları tarafından 1977’de askerlik görevini yapmakta olan genç erkekler arasında yapılan bir araştırmada ise %0.14 olarak bulunmuştur (16).

Hastalıkla ilgili olarak yapılan hastane temelli çalışmalarda erkek/kadın oranı 10-20/1 olarak bildirilmiştir. Fakat bu sonuç daha çok asker ve gazilere hizmet veren hastaneler kaynaklı olduğu için kadınlar aleyhine sonuç elde edilmesi yanıltıcı olabilir (16). Norveç’te yapılan bir çalışmada bu oran 5/1, İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada ise bu oran 2.4/1 olarak bildirilmiştir (16,17). Bu son oranlar tüm popülasyonlar için geçerli olabilir.

Hastalık en çok adölesan dönemle 35 yaş arasında olmak üzere, ortalama 28 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Olguların gelişmiş ülkelerde % 15’inin, gelişmekte olan ülkelerde ise % 40’ının çocukluk döneminde başladığı bildirilmektedir (14). Adölesan başlangıçlı vakalarda 5-10 yıl sürebilen entesitis ve alt ekstremitede oligoartrit ataklarından sonra klasik hastalık tablosu gelişir. Hastalığın 45 yaşından sonra başlaması ise nadirdir (15).

AS de genetik yatkınlık oldukça belirgindir. Bir bireyin AS olma riski, eğer birinci derece akrabalarında AS’li birey var ise 5,6 -16 kat artmaktadır. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre monozigotik ikizlerde %63, dizigotik ikizlerde ise %13 AS gelişim riski vardır. Bu çalışmalar hastalık oluşma riskinin %90 genetik temele dayandığını göstermektedir (18,19).

Bu oran Romatoid Artrit (RA) ve (Sistemik Lupus Eritematozus) SLE gibi otoimmün hastalıklarda öngörülenden daha yüksektir. AS prevalansı ırklara ve coğrafik dağılımlara göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık HLA-B27 antijeni ile ilgili olabilir.

Kan verenler arasında yapılan çalışmalarda HLA-B27 (+) kişiler arasında AS prevalansı %0 ila %25, HLA-B27(-) kişiler arasında ise %0 ila %5.6 olarak bulunmuştur. AS, HLA-B27 pozitifliğinin %1’in altında olduğu Amerikan zencilerinde neredeyse hiç görülmez. Hollanda, Macaristan ve Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda HLA-B27 sıklığı %7.8-12.9 arasında, AS prevalansı ise %0.01-%0.23 arasında bildirilmiştir (16).

**Tablo 2.1.2.1 Ükelere göre AS ve HLA-B27 prevalansı**

## Ankilozan Spondilit-Prevalans

Ülke	AS Prevalansı	HLA-B27 Prevalansı
ABD <sup>1</sup>	1.0-1.5%	8%
Hollanda <sup>2</sup>	0.1%	8%
Almanya <sup>3</sup>	0.55%	9%
Norveç <sup>4</sup>	1.1-1.4%	14%
Haida Yerlileri <sup>5</sup>	6.1%	50%

<sup>1</sup>Calin A et al. N Engl J Med 1975;293:835-9; <sup>2</sup>van der Linden S et al. Arthritis Rheum.1984;27:241-9;  
<sup>3</sup>Braun J et al. Arthritis Rheum 2005;52:4049-50; <sup>4</sup>Gran T et al. Ann Rheum Dis 1985;44:359-67; <sup>5</sup>Gofton  
JP et al. Ann Rheum Dis 1966;25:525-7.

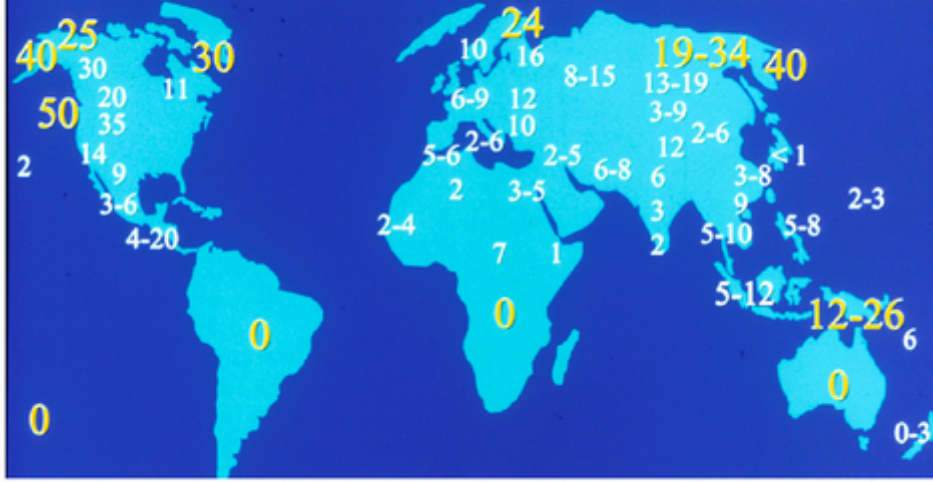


Amerika, Avrupa ve Çin'deki AS hastalarında HLA-B27, yaklaşık %95 oranında bulunur. Sağlıklı bireylerde ise HLA-B27 prevalansı Amerika'da %3-8 arasında, Avrupa'da %9 ve Çin'de %8 olarak bulunmuştur (20).

Tablo 2.1.2.2



## HLA B27'nin Dünya Nüfusunda Yöreye Özgü Yüzde Prevalansı



Khan MA Curr Opin Rheumatol 1995;7:263-9



### 2.1.3. Ankilozan Spondilit Etiyopatogenezi

AS'nin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir. Reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır (14). Örneğin Klebsiella pneumoniae patojeni, anti-Klebsiella antikorları kullanılarak araştırılmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında AS hastalarında daha yüksek titrede bulunmuştur (21). Klebsiellaya karşı anormal bir T lenfosit yanıtı da bildirilmiştir (22).

Klebsiella pneumoniae bakterisi birçok normal bireyin bağırsağında kommensal yaşayan bir bakteridir. Ancak AS'yi kontrol etmek için barsaktaki Klebsiellayı yok etmeyi amaçlayan kontrollü çalışmalar yoktur. Günümüz bilgileri ile Klebsiellayı veya herhangi bir infeksiyon ajanını AS'yi oluşturan faktör olarak tanımlayacak yeterli bilgi elimizde yoktur.

HLA'daki allelik varyasyonların (yani, farklı MHC genotiplerinin) gerek daha henüz timusta T hücre reseptör repertuarı oluşurken gerekse otoreaktif T hücrelerine otoantijenik molekülleri sunarak otoimmüniteye zemin hazırladığı düşünülmekle beraber, MHC dışı genetik faktörlerin de otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğuna işaret eden

çalışmalar da mevcuttur. Bunlar arasında bazı komplemanları, Fas (CD95) ve Fas ligandı gibi apopitozda rol oynayan proteinleri, ve bazı sitokinleri (TNF- $\alpha$  ve IL-10 gibi) kodlayan genlerdeki kalıtsal varyasyonlar ile henüz hangi genleri içerdği bilinmeyen fakat "linkage" çalışmaları ile belirli otoimmünin hastalıklarla beraber kalıtım (kosegregasyon) gösterdiği saptanmış gen lokusları sayılabilir (23,24).

AS ve HLA-B27 arasında kuvvetli bir ilişki vardır, birçok toplumsal çalışmada AS prevalansı ile HLA-B27 sıklığı paralel bulunmuştur (25). HLA-B27'nin hastalığıdaki rolünü açıklamak için farklı çalışmalar yapılmıştır. HLA-B27, MHC klas 1 molekülünün HLA-B allelidir. MHC klas 1 molekülünün görevi CD8+ T lenfositlerdeki T hücre reseptörlerine antijenik peptitleri sunmaktır. HLA-B27 nin de en az 31 alleli saptanmıştır (26). Bunlardan B27\*09, AS ile daha az ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle AS için zemin hazırlayıcı olmayan allel olarak adlandırılmıştır. B27\*05'in ise AS ile ilişkisi oldukça fazladır ve AS için zemin hazırlayıcı allel olarak adlandırılmaktadır.

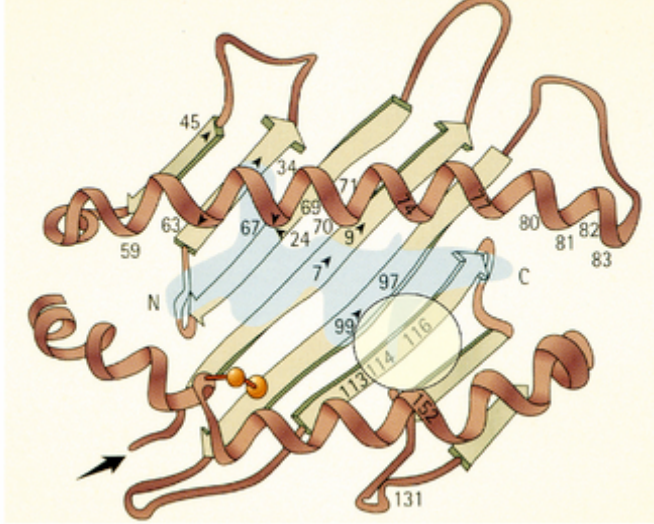
Bu alleller arasındaki fark araştırıldığında AS için zemin hazırlayıcı allel olarak adlandırılan olan B27\*05'in 116. aminoasidinde aspartik asit, AS için zemin hazırlayıcı olmayan allel olarak adlandırılan B27\*09'un 116. aminoasidinde histidin saptanmıştır (27,28). P6alfa adı verilen bu yapı değişikliği, peptidin yapısını da dramatik olarak değiştirir. Bu alışılmamış konfirmasyon sayesinde T lenfosit klonu peptidi sadece B27\*05'e bağlı iken tanıyabilir. B27\*09'a bağlı iken tanıyamaz.

Benzer monoküler değişiklik farklı HLA-B27 subtiplerinde görülmektedir. Örneğin, hastalığa zemin hazırlayıcı B27\*04'te 114 ve 116. aminoasitleri yönüyle hastalığa zemin hazırlayıcı olmayan B27\*06 dan farklıdır. Bu tespit "HLA-B27 Peptit Bağlayıcı Çukuru" olarak adlandırılmaktadır.

### Şekil 2.1.3.

## HLA-B27 Peptit-Bağlayıcı Çukuru

Hastalığa zemin hazırlayıcı B27 subtip \*04 sadece 114 ve 116 pozisyonları yönüyle zemin hazırlayıcı olmayan \*06 subtipden farklıdır



Khan MA: Spondyloarthropathies. In: Hunder G (Ed.). ATLAS OF RHEUMATOLOGY. 4rd Edition. Philadelphia, PA: Current Medicine 2005, pp. 151-180.(izin ile)



AS'de etkilenen yapılar eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar, özellikle intervertebral diskler, manubriosternal eklemler ve simfizis pubis olmak üzere kartilajinöz yapılar, omurlar, iliak kanatlar, trokanterler, patella ve kalkaneus öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entesis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır. Ligamentöz yapılarda ve entesis noktalarından başlayan inflamasyonu (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler. Bu kemikleşme kıkırdak oluşmadan gerçekleşir (29).

Spinal ligamanların herhangi bir bölgesinde ve annulus fibrozusta da benzer patolojik bulgular izlenir. Mikroskopik olarak erozif lezyonlarda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Annulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile *sindesmofitler* oluşur. Kemikten kıkırdak dokuya geçişin olduğu diskle omur cismi arasındaki "end-plate"de kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür. Hastalığın geç dönemlerinde disk aralığında görülen AS'ye özgü bir bulgu, omur cisimleri arasında diski geçen yeni kemik köprüleridir. Daha ileri evrelerde disk aralığı tümüyle kemik doku ile dolabilir. Kalça, omuz gibi etkilenen diartrodial eklemlerde de kemik köprüler oluşabilir. Bu kemik köprülerin periferel

ankiloz nedeni ile hareket kısıtlılığı sonucu, end-plate ve subkondral kemikteki inflamasyonun sonucu veya her iki sebepten de olabileceği düşünülmektedir (29).

Diartrodial eklemlerdeki sinoviyal değişiklikler genelde romatoid artritteki değişikliklere benzer. Sinoviyal proliferasyon, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür, ancak nodüler lenfoid birikimler romatoid artrite göre daha azdır. Sinoviyal dokuda Ig A, G, M salgılayan plazma hücreleri de yer alır. Pannus oluşumu kıkırdak ve subkondral kemik doku içine doğru ilerleyebilir.

Hastalık ilerledikçe ve eklem kıkırdağı pannus nedeni ile harap oldukça, eklem aralığı fibröz ve kemik doku ile dolar, bazen tümüyle kemik ankiloz gelişir. Sinovyal sıvıda romatoid artrite göre daha az polimorf hücreler ve daha fazla lenfosit bulunur. Apofizer eklemlerde de sinovyal inflamasyon ve erozyon görülebileceği gibi, erozif sinovit olmaksızın sadece kapsülo-ligamentöz inflamasyon ve kemikleşme olabilir (29).

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla yoktur, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de subkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüller kemikleşme görülebilir (10).

#### **2.1.4. Ankilozan Spondilit Klinik Özellikler**

##### **2.1.4.1. İskelet Sistemi Tutulumu:**

**Bel Ağrısı ve Tutukluk:** AS'nin tipik başlangıç semptomu yavaş başlayan ve sinsi seyreden kronik bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Ağrı muhtemelen sakroiliite bağlıdır ve bazen sağ, bazen sol gluteaya ve uyluğa yayılır. Sabahları ½ saatten daha uzun süren tutukluk vardır. Tutukluk ve ağrı, istirahat sonrası artar, egzersizle azalır. Hastayı gece uyandıran ağrı ve buna eşlik eden göğüs duvarı ağrısı olabilir (14,12).

**Göğüs Ağrısı:** Torasik vertebraların tutulumu, kostovertebral eklemlerle birlikte kostosternal ve manubriosternal eklemleri de kapsar. Bu bölgelerdeki enflamatuvar süreç özellikle öksürükle artan sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir ve göğüs ekspansiyonu

kısıtlanır. AS'nin erken dönemlerinde bile göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir (12).

**Eklemler Dışı Bölgelerde Hassasiyet:** Spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük torakanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller ve topuklar gibi bazı ekstra-artiküler bölgelerde entesitis nedeni ile hassasiyet ve ağrı olabilir. Bu bölgelerde radyolojik olarak kemik spurları gelişebilir (12).

**Eklemler:** Omuz ve kalça eklem tutulumu hastaların %35'inde görülür. %15'inde ise ilk bulgu olabilir. Kalça tutulumu genellikle bilateraldir ve ciddi bir sakatlık nedenidir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanmakta, işgücü kayıpları artmaktadır. Omuz kuşağının (glenohumeral, akromioklavikuler veya sternoklavikuler eklem) tutulumu sık değildir ve daha az sakatlık bırakır (12).

Omuz ve kalça dışındaki periferik eklemlerin tutulumu nadirdir. Genellikle asimetriktir ve hafif seyrederek, nadiren eroziftir. Çoğu hastalarda deformite bırakmadan iyileşir. Periferik tutulum aksiyal hastalık inaktif hale geldikten sonra da başlayabilir (14,10,12).

Diz ekleminde tekrarlayan efüzyon ve %10 hastada temporomandibuler ekleminde ağrı ve lokal hassasiyetle seyreden tutulum olabilir (12).

#### **2.1.4.2. İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar**

Hastalarda, özellikle başlangıç döneminde iştahsızlık, kronik yorgunluk, ağrı ve tutukluk nedeniyle uyku bozukluğu, halsizlik, kilo kaybı, düşük dereceli ateş gibi semptomlar görülebilir.

Bunlar juvenil başlangıçlı AS'de daha siktir. Hastaların yaklaşık %25'inde ani başlayan göz ağrısı, kızarıklık ve fotofobi gibi belirtileri olan akut anterior üveit ve iritis epizodları vardır. İleri olguların %5'inde aortik regürjitasyon ve kardiyak ritim-iletim bozuklukları görülebilir. Bunlar bazen ilk semptom olarak da ortaya çıkabilir. Daha nadir olarak aort hastalığına mitral regürjitasyon eşlik edebilir.

Akciğer tutulumu nadirdir. Göğüs ekspansiyonu azalsa bile total akciğer ve vital kapasitede ciddi azalmalar görülmez. Hastaların %1'inde uzun yıllar sonrasında bilateral apikal pulmoner fibrozis gelişir ve bunların üçte birinde tüberkülozu taklit eden kavitasyonlar görülebilir. Nadiren bu kavitelerde Aspergillus kolonizasyonu olabilir ve antifungal tedavi gerekebilir.

Renal fonksiyon yetmezliği olsun olmasın proteinüri varlığı Ig A nefropatisine işaret eder. Renal disfonksiyon ve proteinüri analjezik ilaç kullanımına bağlı olarak da gelişebilir.

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlere bağlı kuadripleji, kauda ekina lezyonu gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Semptomatik osteoporotik spinal fraktür prevalansı artmıştır. Hastaların %2'sinde atlanto-okspital subluksasyon görülür.

Terminal ileum ve kolonda, %60 olguda etyopatogenezle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar gösterilmiştir (15,14,10,12)

### **2.1.5. Ankilozan Spondilitte Laboratuvar**

Genellikle rutin kan testlerinde anlamlı bir değişme yoktur. Hastaların %75'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanları artmıştır. ESH her zaman hastalık aktivasyonu ile korelasyon içinde değildir ve düşük olması ankilozan spondilit tansını ekarte ettirmez.

Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir. Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikörlerin (ANA) pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom normositer anemi görülebilir.

Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitiftir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olduğunda bu oran artabilir (15,14,10,12).

### 2.1.6 Ankilozan Spondilit Tanısı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgularla konulur. Adölesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. Ailede benzer hastalığın olması da AS tanısına yaklaştırır. Kesin tanı klinik kriterlerin yanı sıra radyolojik olarak sakroiliitin saptanması ile konur. Tanı kriterleri için sakroiliak eklemin radyolojik klasifikasyonu gerekir (Tablo-I)

#### Tablo 2.1.8.1. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)

**Grade 0** : Normal

**Grade 1** : Şüpheli, erozyon + skleroz

**Grade 2** : Minimal sakroiliit, eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon + sklerozla beraber hafif anormallik.

**Grade 3** : Orta derecede sakroiliit. Eklem aralığında daralma + kısmi ankiloz + iliak veya sakral skleroz ve erozyonlarla beraber orta derecede anormallik.

**Grade 4** : Tam ankilozla beraber ciddi anormallik. Sakroiliak eklem tamamen kapanmıştır.

Şekil 2.1.8.1.

### Sakroiliit Sağ Evre 2, Sol Evre 1

---



Şekil 2.1.8.3.

### Sakroiliit Evre 3 Bilateral

---



Şekil 2.1.8.4.

### Sakroiliit evre 4 Bilateral



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

**Tablo 2.1.8.2. Ankilozan Spondilit Tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984)**

1. En az üç aydır var olan, egzersizle düzeliyor istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı,
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması,
4. Evre 2-4 bilateral sakroiliit,
5. Evre 3-4 unilateral sakroiliit,

**Kesin Ankilozan Spondilit:**

Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Özellikle kadın ve çocuklarda karakteristik spinal bulgular olup, radyolojik bulguların olmadığı ve periferik tutulumun, entesitisin, servikal tutulumun ön planda olduğu durumlarda tanı konulması zordur. Bu gibi durumlarda Bilgisayarlı Tomografi, Mantetik Rezonans Görüntüleme ve HLA-B27 tanı için alternatif seçenekler olabilir (14,12).

Yapılan bir çalışmada klinik olarak AS düşünülen hastaların %27'sinde 5 yıl içerisinde radyolojik sakroiliit geliştiği görülmüştür (31).

## **2.2. BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi):**

AS'li hasta izleminde alanlara spesifik değerlendirme yöntemleri yanında, bu alanları kombine değerlendiren bir indeks de geliştirilmiştir. Bu indeks "Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi"dir (BASDAİ). Hastalık aktivitesini değerlendirmede geçerli bir komposit indeks olduğu bildirilmiştir. Hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (32).

Bu indeks 10 cm'lik yatay VAS üzerinden yanıtlanan altı soru içerir. Bu sorular, bitkinlik sırt ve bel ağrısı, periferik eklemlerde ağrı ve/veya şişme, lokalize hassasiyet ve sabah katılığı'nın süresi ve şiddetiyle ilgilidir. Son soruda sabah katılığı süresi için "0 saat "(0) ve "2 saat veya daha uzun süre" (10) seçenekleri sunulmuştur. Sabah katılığıyla ilgili son iki sorunun ortalaması tek bir değişken olarak sayılır. Toplam puan 0 (en iyi) ila 10 (en kötü) arasındaki 5 değişkenin ortalamasının alınmasıyla hesaplanır (32).



### 2.3. Vazoaktif İntestinal Polipeptit

VİP yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış, ilk kez vazodilatör peptit olarak izole edilmiş ve bu çalışmalar Science ve Nature'da yayınlanmıştır (6,7). Potent bir vazodilatatör, düz kas aktivitesini düzenleyici, epitelial hücre sekresyonunda ve gastrointestinal bölgede kan akımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İntestinal fizyolojide oldukça önemli olan bir nöromodülatör ve nörotransmitterdir (6,8).

Sardinya'da bulunan AS popülasyonunda yakın zamanda yapılan bir çalışmada iki majör HLA-B27 alt tipi saptanmıştır. B \*2705 ve AS arasında güçlü bir bağlantı saptanmış ancak aynı tespit B\*2709 allelinde yapılamamıştır. B \*2705 alleli incelendiğinde VİP için olan VİP reseptör 1 (VİPR1) de tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmi, monositlerdeki VİPR1 mRNA sında da saptanmıştır (9). VİP'in bazı HLA alt tipleriyle ilişkisi bulunduğu ortaya konmaktadır.

İmmün toleransı düzenleyen ve aşırı immün yanıtı kontrol eden faktörlerin tanımlanması otoimmün hastalıkların tedavisinde yenilikler oluşturmak için oldukça önemlidir. Bazı nöropeptitler ve hormonlar; immün yanıtın oluşmasındaki endojen maddelerdir. Bunlar arasında endojen antiinflamatuvar etkisi olduğu ortaya konan bir nöropeptid olan VİP'in, birçok immün hastalıkta tedavi ile ilgili potansiyel etkisi olduğu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (33).

VİP'in immün fonksiyonlarını etkilemesi ile ilgili olan bilgi VİP ile uyarılan sinirlerin bulunduğu lenfoid organlardan, VİP için yüksek afiniteli reseptörlerin varlığından ve VİP'in birçok farklı immün yanıtı etkilediği fonksiyonel çalışmalardan elde edilmektedir.

VİP içeren sinirleri ve immün efektör hücrelerin alt grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen anatomik çalışmalar potansiyel hedef hücreler ile ilgili kanıt sunmaktadır. Ek olarak VİP reseptörleri de içeren immün sistem hücrelerinde VİP'in varlığı VİP'in otokrin fonksiyonu olduğunu ortaya koyar. VİP'in immün sistemdeki fonksiyonel önemi lenfoid kompartmanda, ana yapıda oluşan ve damar içi kan akımında da meydana gelen hücresel ve daha mikro seviyedeki olayları koordine etmesine dayanır. Net olarak söyleyebileceğimiz konu VİP'in immün regulasyondaki düzenleyici rolünün halen tam olarak anlaşılamadığıdır. VİP'in immün regulasyondaki rol oynadığı yollar karışıktır ve fizyolojik koşullara oldukça hassastır. Bu bulgu invivo çalışmaların önemini vurgular. VİP reseptörlerinin aktivasyonundan sonrasındaki intraselüler basamaklarda halen çok iyi anlaşılamamıştır.

Mevcut kanıtlar VİP'in immün sistem hücrelerindeki etkilerinin reseptörlerine bağlanması dışında meydana geldiğini ortaya koymaktadır. VİP'in immün regülasyonundaki rolü ile ilgili yetersiz bilgilerimize rağmen VİP'in lenfositler ile ve diğer immün hücreler ile etkileşerek; sıklıkla ancak her zaman olmamak kaydı ile bu hücrelerde c-AMP oluşturduğunu ve bunun efektör hücre fonksiyonundaki intraselüler olaylarda rol aldığı saptanmıştır. VİP bazı efektör hücre gruplarının gelişimini, T hücre tanınmasını, antikor üretimini ve yok etme kapasitesinde rolü olduğu öngörülmektedir. VİP'in bu etkileri dokuya özeldir ve olasılıkla lenfoit doku ve çevreleyen mikro çevredeki yerleşik hücre popülasyonlarına bağlıdır. Aynı lenfoid dokudaki farklı mikro çevreler VİP'in modülatör etkisini etkileyebilir. VİP'in immün fonksiyondaki etkileri sekretuar hücreler, endotelial hücreler, damar duvarındaki düz kas hücreleri, hava yollarındaki indirekt etkilerinden kaynaklanabilir. VİP'in immün fonksiyondaki etkileri diğer sinyal moleküllerinin varlığı tarafından da değiştirilebilir. Örneğin VİP tek başına hedef hücrede etki yapamayabilir fakat diğer hormonları, transmitterleri veya sitokinleri etkilerini arttırabilir veya azaltabilir. Hedef hücrelerin aktivasyon durumu bu hücrelerdeki VİP reseptör ekspresyonunu etkileyebilir ve böylelikle VİP'in hedef hücre aktivitesini değiştirebilmesini açıklar.

Nöral kompartmanda bulunan VİP bağırsak ve akciğerdeki birçok hastalık durumunun patofizyolojisinde rol alır. İmmün sistemin hücreleri tarafından salınan inflamatuvar mediatörler inflamatuvar bağırsak hastalığı ve astımda VİP içeren sinirleri tahrip ederler. VİP içeren sinirlerin bu hastalık durumlarındaki kaybı, mevcut inflamatuvar yanıtın abartılı olmasına neden olur. Bu çalışmalar bozulmuş VİP konsantrasyonunun hastalık ve sağlık durumlarında önemli sonuçlara yol açtığını ortaya koyar. Ek olarak; akciğerlerde VİP'in inflamatuvar yanıt kaynaklı hücre hasarı üzerine olan koruyucu etkisi, romatoid artrit, anafilaksi, kafa travmasını takiben beyinde oluşan ödem gibi diğer patolojik durumlara da uygulanabilir. VİP hızlı bir şekilde düşer iken, sentetik VİP benzeri ilaçlar VİP reseptörleri ile etkileşerek benzer koruyucu etki oluşturmak için geliştirilebilir. Sentetik VİP benzeri ajanlar hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın disregülasyonu ile ilişkili olan nöroendokrin hastalıklarda ve prolaktinin hipofizer salınımı için kullanılabilir (39).

VİP immün toleransın düzenlenmesini pro ve anti-inflamatuvar faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak ve otoreaktif T efektör hücreler üzerinde süpresif etkisi olan regülatör T hücre sayısını arttırarak yapar (33).

VİP doğal immunitede (=Innate, Native Immunity); makrofaj, mikroglia ve dentritik hücrelerden salınan inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Antijen sunucu hücre (APC), üzerindeki yardımcı stimulan moleküllerin ekspresyonunu azaltır ve böylece antijene has CD4 T-hücrelerin uyarımını azaltır. Spesifik İmmunitede (=Akkiz, Kazanılmış, Adaptif İmmunite) ise; T-helper 2 tipi yanıtları arttırır ve inflamatuvar olan T-helper 1 tipi yanıtları azaltır. Bu nedenle VİP ve onun analogları akut ve kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde mevcut tedavilere alternatif adaylar olarak düşünülmektedirler (34).

Self-tolerance (organizmanın kendi antijenlerini tanıması ve bunlara karşı immun yanıt oluşturmaması) sağlanması için birçok mekanizma mevcuttur. Bunlardan klonal delesyon, sitokin deviasyonu ve düzenleyici T-hücrelerin kontrolü en önemlileridir. Self tolerance otoimmün hastalıklarda olduğu kadar transplantasyonda da önemlidir ve VİP'in burada da immun toleransda rolü olduğu saptanmıştır (35).

VİP ile birlikte antiinflamatuvar nöropeptid ve hormonlar olan; urocortin, adrenomedullin, melanosit stimule edici hormon, ghrelin, cortistatin üzerinde de deneysel inflamatuvar ve otoimmün modellerde çalışmalar yapılmaktadır. Bu grubun tedavi edici etkisi doğal bağışıklığı baskılayabilme potansiyeline ve antijene has T-helper 1 tarafından oluşturulan yanıtları inhibe etmeye ve düzenleyici T hücreler oluşturmaya dayanır. Bu nöropeptitlerden bazıları innate immunitede doğal antimikrobiyal peptitler olarak görev yapar. Nöropeptid ve hormonlarının antiinflamatuvar etkisi yeni gelişen bir araştırma alanıdır (36).

VİP içeren sinir lifleri primer ve sekonder lenfoid organlarda, immun sistem hücreleriyle yakın mesafede bulunmaktadır. Ek olarak, T lenfositleri içeren bir çok tip immun hücreler lenfoid mikroçevrede lokal VİP kaynakları olarak fonksiyon gösterebilirler. Nöronal ve/veya nöronal olmayan kaynaklardan salınan VİP, reseptörlerine bağlanarak (VİP-R) immun modulatör etki gösterir. Lenfositik VİP reseptörlerinin varlığı bağlanma bölgesini gösteren çalışmalarla ortaya konmuştur. Yakın tarihte moleküler biyoloji yardımı ile daha ileri çalışmalar yapılmıştır. VİP için ve ilgili nöropeptitler için yüksek afinitesi olan hem VİP-R1 hem de VİP-R2 reseptörü lenfositler üzerinde bulunur VİP-R1'in ekspresyonunun sürekli olduğu, VİP-R2 ekspresyonunun lenfosit aktivasyonu sonrası olduğu yakın tarihli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Yabancı antijenlerin tamamen yok edilmesi için hızlı bir inflamatuvar yanıt gereklidir. Bu yanıtın yoğunluğu ve uzunluğu

keskin bir şekilde aşırı doku hasarını engellemek için kontrol altında tutulmalıdır. Bu bakış açısından bakıldığında VIP ve yapısal olarak benziyen pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP) immün yanıtı baskılamada önemli fizyolojik rolü vardır. İmmün hücrelerin ürünü olan sitokinler lenfosit gelişiminde aktivasyonunda ve farklılaşmasında temel roller oynarlar. Bu nedenle sitokin nöroendokrin ağ çok önemlidir VIP'in etkileri en azından sitokinler üzerinden düzenlenmektedir. Hem VIP hem de PACAP, IL-2 mRNA ve proteinleri T hücresi reseptörü üzerinden; IL-2 mesajının transkripsiyon hızını ve stabilitesini düşürerek azaltır. Aktive olmuş CD4+T hücrelerden üretilen IL-2'nin miktarının azalması hem T hücre çoğalmasını ve stokin üretimini etkiler. Aynı durum IL-2'nin inhibisyonu üzerinden olmak üzere IL-4 için de geçerlidir. Zıt olarak VIP ve PACAP'ın IL-10 üretimindeki inhibitör etkisi direkt transkripsiyonel olay üzerinden gerçekleşir. Tüm bu interlökinler yer aldıkları spesifik immün yanıtı göre pro veya antiinflamatuvar etki gösterebilirler. VIP'in ve ilişkili peptitlerin T hücre gelişimindeki rolü tam olarak araştırılmamış olsa da VIP ve VIP reseptörlerinin timusdaki varlığı, bunların timik sitokin üretimine etkisi VIP ve/veya PACAP'ın timik çevrede varlığının T hücre gelişimini etkilediği ve böylece VIP'in merkezi ve periferik lenfoid dokuda hücrelerin oluşumunda ve gelişiminde rol aldığını açıklamaktadır (37).

Yakın dönemde VIP'in önemi artmış ve nöroendokrin-immün-gastrointestinal sistemler üzerinde düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Doğal immünyetede VIP/PACAP makrofajlardan, mikrogliya ve dentritik hücrelerden proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder. Ek olarak VIP/PACAP CD80 ve CD86 gibi yardımcı sitümülan moleküllerin antijen sunan hücreler üzerindeki ekspresyonunu da azaltır ve böylece antijen spesifik CD4(+) T hücrelerin sitümülasyonunu azaltır. Spesifik immünyetede VIP/PACAP Th2-tip yanıtları artırır ve Th1-tip proinflamatuvar yanıtları azaltır. Bu nedenle VIP ve PACAP ve analogları septik şok, romatoid artrit, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Crohn hastalığı ve otoimmün diyabet gibi hastalıklarda mevcut tedavilere alternatif olarak ümit veren adaylar olarak görülmektedirler. VIP'in hücresel süreçte oynadığı merkezi rolün farkına varılmasıyla, üzerinde çalıştığımız "very important peptide" tedaviler bulunması ve ilaç geliştirilmesi için potansiyel aday olabilir (38)

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Tez çalışmasına Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi (HEH) İç Hastalıkları Servisinde Ankilozan Spondilit tanısı ile takip ve tedavi edilen Ocak-Kasım 2008 tarihleri arasında başvuran çalışma dışlama kriterlerini taşımayan hastalar (Hasta Grubu), Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine göre bilgilendirilmiş onamları alınarak alınmıştır. Hastalar 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine (Tablo 2.1.8.2.) uyan 40 ankilozan spondilit hastasından (30 erkek, 10 kadın) oluşmaktadır. Ortalama yaş hasta grubunda 30,97±12,69'dır. Bu hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu inflamasyona neden olacak hastalığı olmayan hasta grubuna benzer yaş ve cins özelliklerine sahip gönüllüler arasından oluşturulmuştur.

#### **Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri:**

1. Gastrointestinal Sistem (GİS) hastalığı olmak
2. İnflamasyona neden olacak hastalığı olmak
3. Spondiloartrit (SpA) dışında kronik hastalığı olmak
4. İlaç kullanıyor olmak
5. Demir eksikliği anemisi (DEA) olmak
6. Morbid Obezite

Çalışma için GATA Ankara Tıbbi Etik Kurul, Rapor No:1491- 531- 08. (1539-220) 18.Ocak.2008 onayı alındı.

Çalışmaya alınan hastalar öncelikle anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi. Yaş, kilo, boy, Vücut Kitle İndeksi, meslek, ek hastalık (mevcut ise), kullandığı ilaçlar sorgulandı ve kayıt altına alındı. Hastaların Schoeber testi, duvar oksiput mesafesi, göğüs ekspansiyonu ölçüldü. Hasta grubunda periferik artrit varlığı, var ise nerede olduğu, üveit varlığı değerlendirildi. Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Kontrol grubu için de kronik enflamatuvar-otoimmün hastalıklar (kronik osteomyelit, kronik hepatit, Sistemik Lupus Eritematozus v.s), kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi çalışma dışı bırakılma gerektirebilecek hastalıklar yönünden sistemli fizik muayene yapıldı.

### 3.1. Kan Alımı, Laboratuar İncelemesi ve Radyolojik İnceleme

Hastaların ve kontrol grubunun aynı gün ve aynı seansta 12 saat açlık sonrasında sabah 08:00-09:00 arasında tam kan sayımı için venöz kanı ve ayrıca serum VİP için 5 mililitre düz tüpe venöz kan örneği alındı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve hemogram değerleri için kan örnekleri de aynı seansta alınarak GATA HEH Biyokimya Servisi'nde aynı gün çalışıldı. Radyolojik skorlama için çekilen sakroiliyak eklem grafileri GATA HEH Radyoloji Servisi'nde değerlendirildi.

Serum VİP düzeyi ölçümü için, 12 saat açlık sonrası antekubital venden alınan kan örnekleri 5000 G de 5 dk santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde GATA HEH İç Hastalıkları Servisinde derin dondurucuda (NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC, MODEL: U410-86) (Şekil 3.1) eksi 80 C derecede biriktirildi ve tüm örnekler tamamlandıktan sonra GATA HEH Biyokimya laboratuarında topluca çalışıldı.

Açlık plazma glukoz düzeyi ve diğer biyokimyasal tetkikler, Beckman Coulter firmasının Synchron LX 20 cihazında uygun kitlerle çalışıldı. Çalışmamızda plazma VİP seviyeleri ticari ELISA (Enzim Bağlı Immunassay) kiti (Biotrend Chemikalien GmbH Germany) kullanılarak tespit edildi.

Hastaların radyolojik skorlama için çekilen sakroiliyak eklem grafileri GATA HEH Radyoloji Servisi'nde Sakroiliyak Eklem Radyolojik Klasifikasyonuna göre, Tablo 2.1.8.1, (New York Klasifikasyonu) değerlendirildi.



Şekil 3.1. Eksi 80 derece derin dondurucu (NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC, MODEL: U410-86)

Çalışmanın tamamlanması ile toplanan örneklerden GATA HEH Biyokimya Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle Serum VİP düzeyleri çalışıldı. VİP ölçümünde Phoenix Pharmaceuticals Lab'nın Code No: EK-064-16, Lot No: 600805 Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) EIA Kiti kullanılmıştır.

### **3.2. ARAŞTIRMANIN OLANAKLARI**

Çalışmaya alınan hastalar, GATA HEH İç Hastalıkları Servisinde Ankilozan Spondilit tanısıyla takip edilen hastalardır. Çalışma için kullanılan test parametreleri, GATA HEH Biyokimya Servisinin imkanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. VİP düzeyleri ise mevcut kit kullanılarak GATA HEH Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemiyle saptanmıştır.

### 3.3. İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearsman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. VİP'e ait cut off değeri kontrol grubu değerlerinin ortalamasına standart sapmanın 2 katının eklenmesi ile bulundu. Çalışma grubunda bu değer üzerinde serum VİP değerleri yüksek olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Ocak-Kasım 2008 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Servisinde toplam 80 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular “Çalışma” (n=40) ve “Kontrol” (n=40) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir.

**Tablo 4.1: Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi**

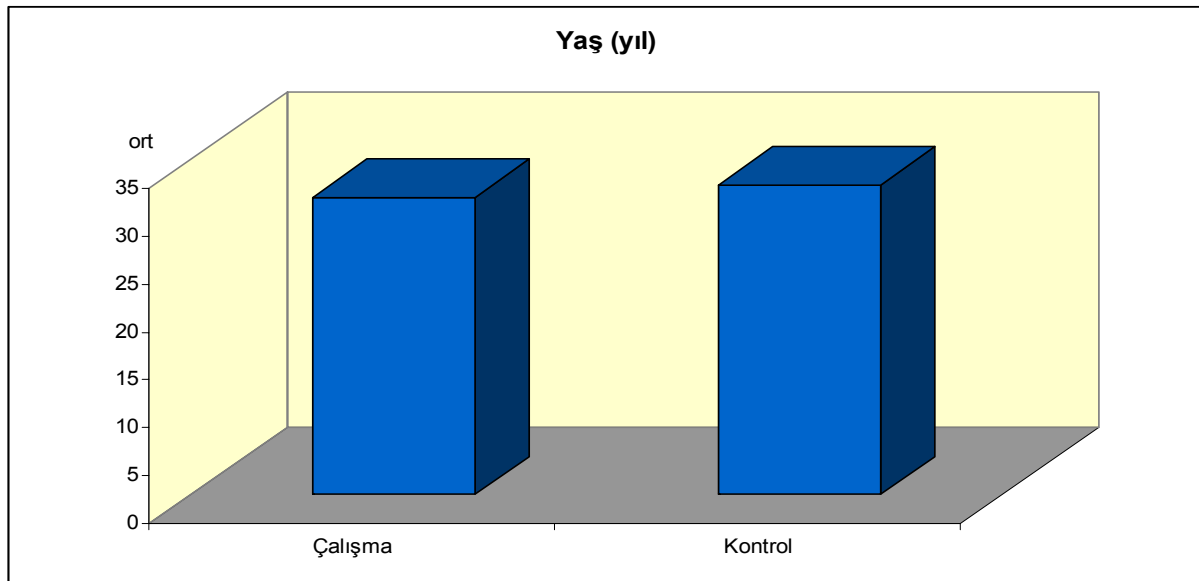
	Çalışma	Kontrol	<sup>a</sup> p
<b>Yaş (yıl)</b>	30,97±12,69	32,27±6,73	<b>0,569</b>
<b>Cinsiyet (n,%)</b>			<sup>b</sup> p
<b>Kadın</b>	10 (%25,0)	9 (%22,5)	<b>0,793</b>
<b>Erkek</b>	30 (%75,0)	31 (%77,5)	

<sup>a</sup> Student t test

<sup>b</sup>Ki-kare test

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

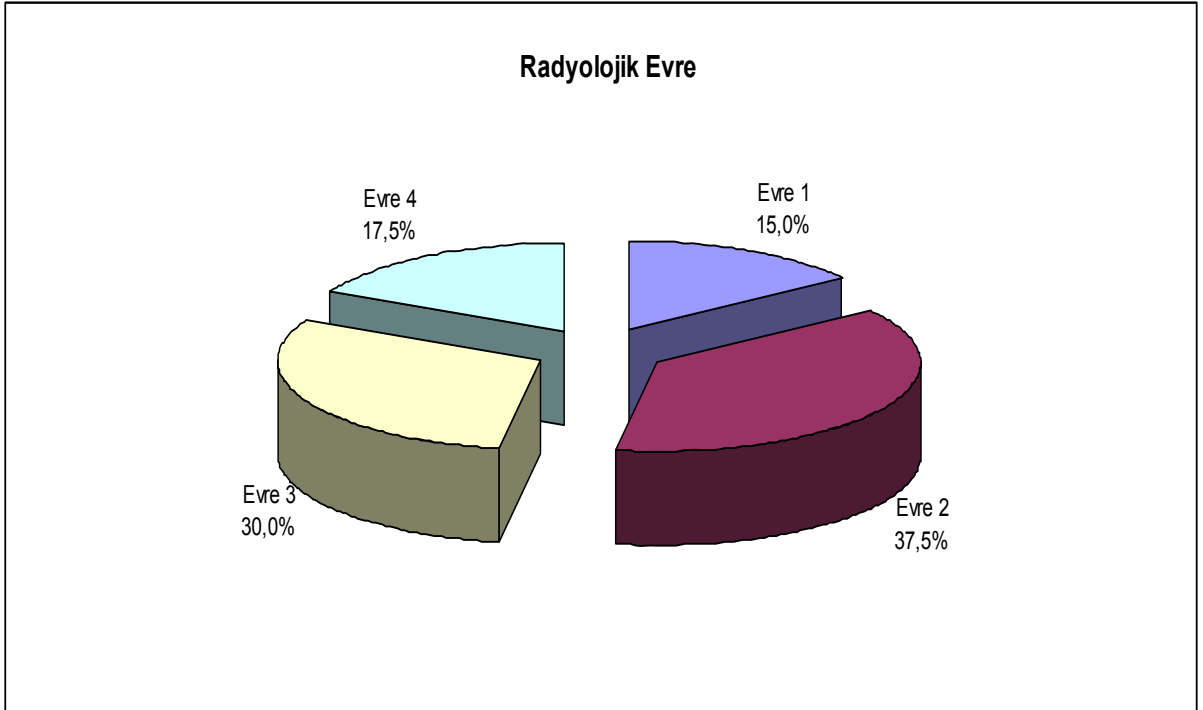


**Şekil 4.1: Gruplara göre yaş dağılımı**

**Tablo 4.2: Çalışma grubu olguların radyolojik evrelere göre dağılımı**

	Radyolojik Evre	
	n	%
<b>Evre 1</b>	6	15,0
<b>Evre 2</b>	15	37,5
<b>Evre 3</b>	12	30,0
<b>Evre 4</b>	7	17,5

Çalışma grubu olgularda radyolojik evresi 1 olan % 15 olgu; evre 2 olan % 37,5 olgu; evre 3 olan % 30 olgu ve evre 4 olan ise % 17,5 oranında olgu görülmektedir.



**Şekil 4.2: Çalışma grubu olguların radyolojik evrelere göre dağılımı**

**Tablo 4.3: Gruplara İlişkin Değerlendirmeler**

	<b>Çalışma</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<sup>b</sup> VİP (pg/mL)	4,2±1,8	2,8±0,8	<b>0,001**</b>
<b>BASDAI Skoru</b>	5,27±1,57	-	-
<sup>b</sup> CRP (mg/dL)	14,25±6,8	4,78±3,32	<b>0,001**</b>
<b>Trombosit Sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	287.850±113.84	253.400±62.30	<b>0,001**</b>
<b>Mean Platelet Volume (MPV) (fL)</b>	7,71±1,25	7,01±1,52	<b>0,032*</b>
<sup>a</sup> Hemoglobin (g/dL)	13,47±1,75	13,42±1,08	<b>0,891</b>
<sup>b</sup> Sedimentasyon (mm/saat)	23,40±17,00	9,02±7,00	<b>0,039*</b>

<sup>a</sup> Student t test

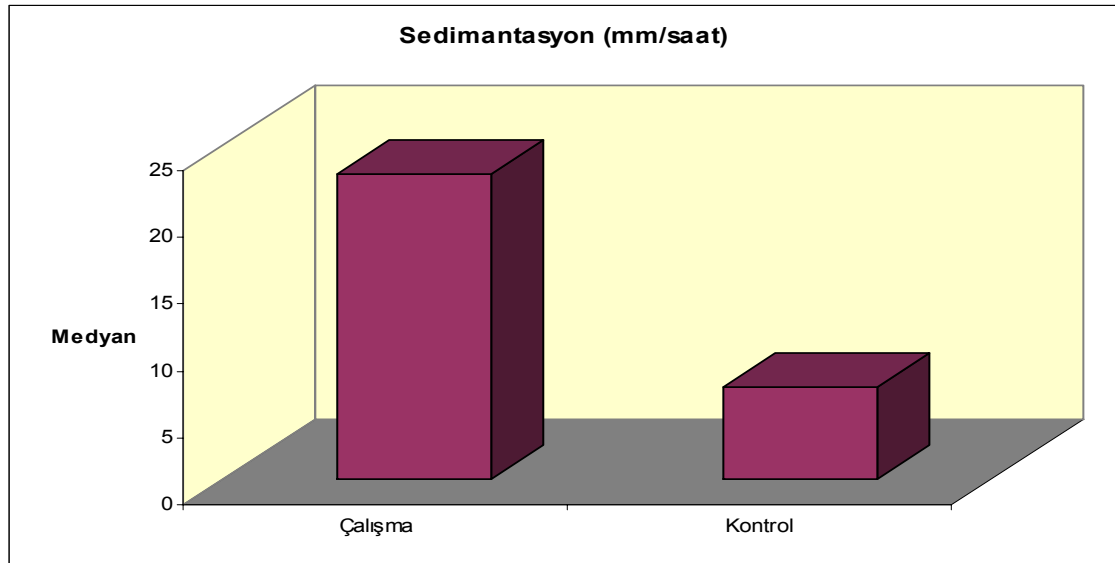
<sup>b</sup> Mann Whitney U test

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

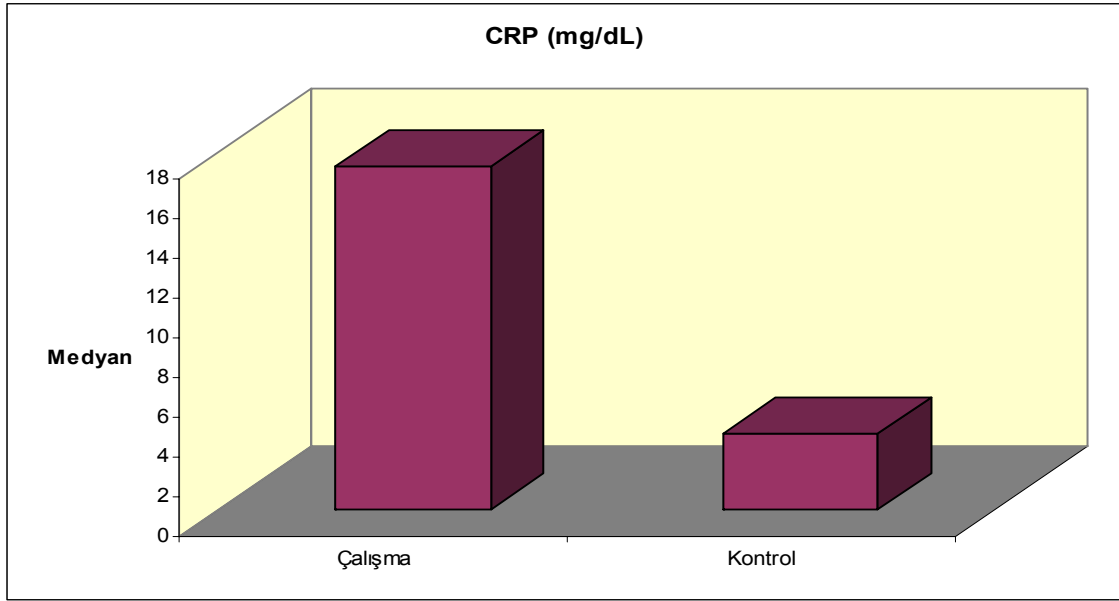
Çalışma ve kontrol grubu olgularının hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubundaki olguların sedimentasyon düzeyleri, kontrol grubu olgularının sedimentasyon düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.05$ ).



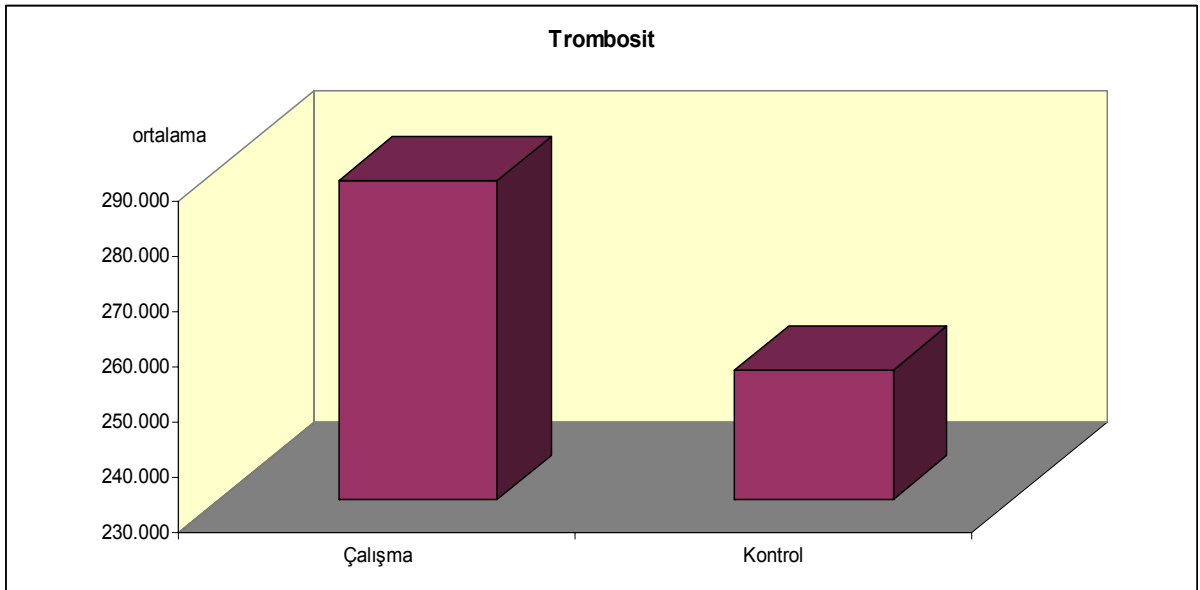
**Şekil 4.3: Gruplara Göre Sedimentasyon Düzeylerinin Dağılımı**

Çalışma grubundaki olguların CRP düzeyleri, Kontrol grubu olgularının CRP düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ).



**Şekil 4.4: Gruplara Göre CRP Düzeylerinin Dağılımı**

Çalışma grubundaki olguların trombosit düzeyleri, kontrol grubu olgularının trombosit düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ).



**Şekil 4.5: Gruplara Göre Trombosit Düzeylerinin Dağılımı**

Çalışma ve kontrol grubu olgularının MPV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.4: Çalışma Grubunda VIP'e İlişkin Korelasyonlar**

Çalışma	VIP (pg/mL)	
	r	p
<sup>a</sup> MPV	-0,019	<b>0,908</b>
<sup>a</sup> Trombosit	0,34	<b>0,03*</b>
<sup>b</sup> Sedimantasyon (mm/saat)	0,18	<b>0,26</b>
<sup>b</sup> CRP (mg/dL)	0,24	<b>0,38</b>

<sup>a</sup> Pearson Korelasyon testi

<sup>b</sup> Spearman' rho korelasyon testi

\*  $p<0.05$

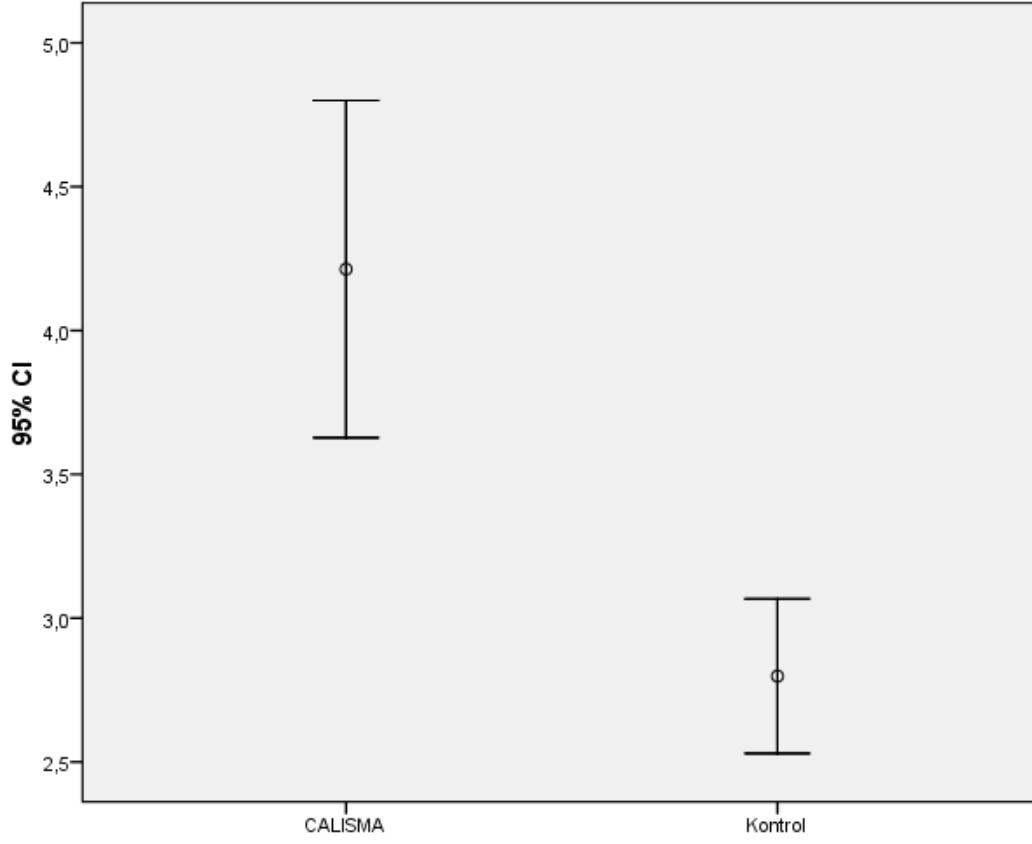
Çalışma grubunda, VIP ile MPV arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubunda, VIP ile trombosit düzeyi arasında pozitif yönlü, %34.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

Çalışma grubunda, VIP ile sedimantasyon arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki görülmesine rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubunda, VIP ile CRP arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki görülmesine rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

## VİP (pg/mL)



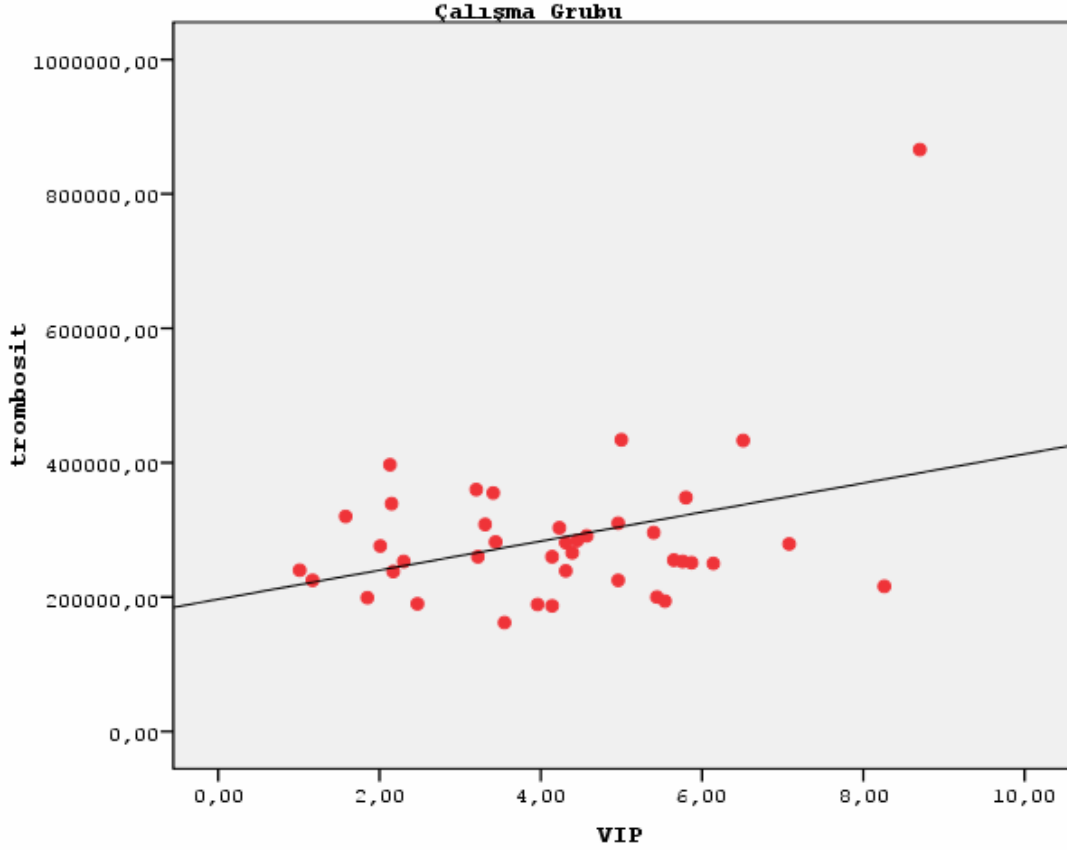
**Şekil 4.6: Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait VİP değerleri**

Çalışma grubu serum VİP seviyesi  $4,2 \pm 1,8$  pg/mL, kontrol grubu serum VİP seviyesi  $2,8 \pm 0,8$  pg/mL olarak saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

Kontrol grubuna göre hesapladığımız "cut-off" değerine göre 17 Ankilozan Spondilit'li olgunun VİP değeri yüksek olarak tespit edildi.

(Serum VİP seviyesi cut off değeri; kontrol grubu ortalamasına, standart sapmanın 2 katının eklenmesiyle 95% güven aralığında bulunmuştur).

VİP ile trombosit düzeyi arasında pozitif yönlü, %34.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p < 0.05$ )



Şekil 4.7: Çalışma grubu olgularda VIP ile trombosit ilişkisi

Tablo 4.5: Çalışma Grubunda VİP'e İlişkin Korelasyonlar

Çalışma	VİP (pg/mL)	
	r	p
<sup>a</sup> BASDAİ Toplam skoru	-0,149	0,359
<sup>b</sup> Radyolojik Evre	0,036	0,827

<sup>a</sup> Pearson Korelasyon testi

<sup>b</sup> Spearman' rho korelasyon testi

\*  $p < 0.05$

VİP ile BASDAİ toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

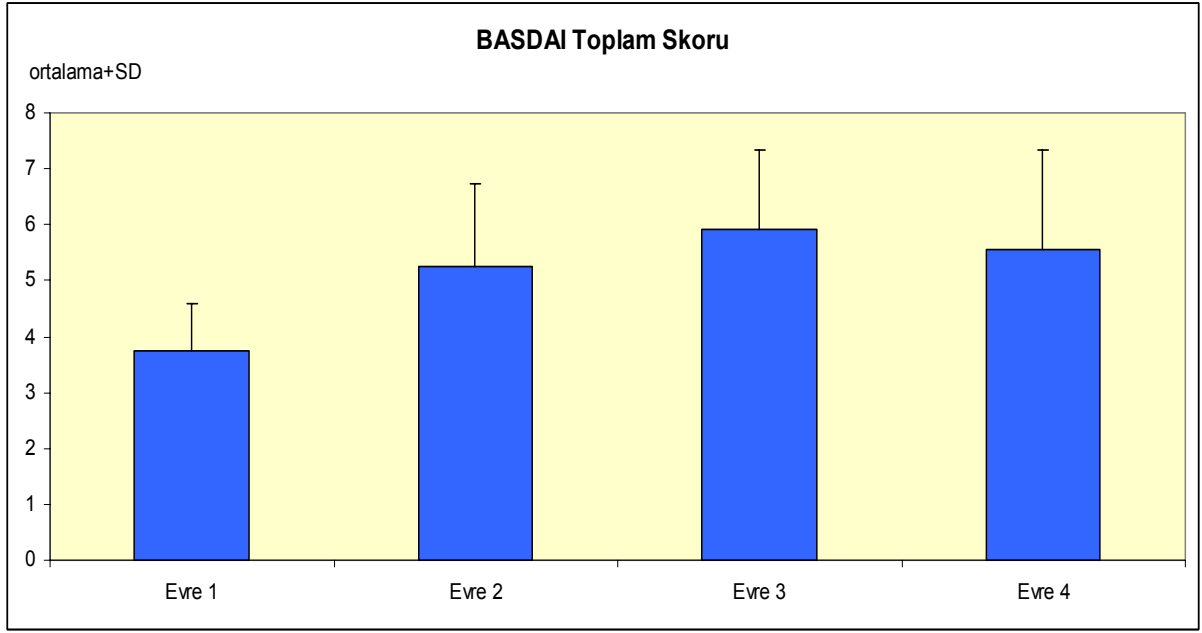
VİP ile radyolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6: Radyolojik evrelere göre BASDAİ toplam skoru değerlendirmesi**

Radyolojik evre	BASDAİ Toplam Skoru	
	Ort±SD	Medyan
Evre 1	3,73±0,87	4,0
Evre 2	5,24±1,49	5,5
Evre 3	5,91±1,43	6,2
Evre 4	5,56±1,78	5,1
<b>P</b>	<b>0,041*</b>	

*Kruskal Wallis test \* $p<0,05$*

Radyolojik evrelere göre BASDAİ toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,01$ ); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan Post Hoc Mann Whitney U testinde Evre 1'e göre Evre 2, Evre 3 ve Evre 4'deki BASDAİ ölçümleri anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p:0,045$ ;  $p:0,015$ ;  $p:0,032$ ;  $p<0,05$ ). Evre 2, Evre 3 ve Evre 4'ün BASDAİ toplam skorları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.8: Çalışma grubu olgularda radyolojik evrelemeye göre BASDAI toplam skorlarının dağılımı**

**Tablo 4.7: Radyolojik evrelere göre VIP değerlendirilmesi**

Radyolojik evre	VIP(pg/ml)	
	Ort±SD	Medyan
Evre 1	4,21±2,15	4,51
Evre 2	4,07±1,68	4,14
Evre 3	4,46±2,04	4,67
Evre 4	4,07±1,86	3,44
<b>P</b>	<b>0,918</b>	

*Kruskal Wallis test*

Radyolojik evrelere göre VIP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8.** Çalışma grubu olgularına ait veriler- 1

Olgu No:	Adı Soyadı	VİP (pg/ml)	Yaş (yıl)	CRP (mg/dl)	Sedimentasyon (mm/saat)	Trombosit (adet/mm <sup>3</sup> )	MPV (fL)
1	RK	3.96	20	6.9	6	189000	8.2
2	KÇ	4.31	34	3.2	6	239000	9,6
3	AS	5.8	20	1.8	3	348000	9
4	GB	5.4	20	17.4	18	296000	8.5
5	MB	3.44	20	13	39	282000	7
6	TK	5.44	21	4	8	200000	9.6
7	AT	1.17	28	3	3	225000	9.6
8	HK	2.17	24	1	1	238000	9
9	TS	3.31	26	15.5	49	308000	8.2
10	Sİ	2.13	31	57.1	64	397000	7.21
11	YA	4.39	55	20	29	266000	7.21
12	SAD	3.55	39	3	6	162000	8.14
13	BS	3.41	21	42.1	36	355000	7
14	SŞ	2.15	20	36	39	339000	8
15	MY	2.47	21	6.2	1	190000	7.74
16	EÇ	5.54	32	5.5	3	194000	11.1
17	SK	8.26	71	0.5	16	216000	8.7
18	EK	5.65	35	9.4	59	255000	9
19	CD	6.51	55	20	71	433000	7.55
20	SM	7.08	62	3.6	38	279000	7.9
21	NI	4.45	41	20	58	284000	7.3
22	VKK	3.2	31	12.1	11	360000	7
23	MM	4.57	22	79.3	52	291000	9
24	NT	1.01	34	1	18	240000	7.6
25	TK	5.76	52	11.1	32	253000	7.3
26	ZK	5.87	32	15	18	251000	5.46
27	BK	4.14	35	47.6	46	260000	4.58
28	ŞY	4.31	20	6.8	31	281000	8
29	MKİ	4.96	32	3.2	4	225000	8
30	GA	4.14	26	3	3	187000	6
31	FK	2.3	21	3.7	2	253000	7
32	ÖY	2.01	28	3.6	2	276000	8
33	EA	6.14	25	18.3	8	250000	7
34	MÇ	8.7	24	3	1	866000	6
35	AÖ	4.23	22	2.9	2	303000	6
36	GG	5.0	21	36.5	82	434000	7
37	İT	4.96	21	19	41	310000	7
38	UB	3.22	29	3	8	260000	7
39	ME	1.85	24	3.6	4	199000	8
40	İTÇ	1.58	44	8	18	320000	7

**Tablo 4.9. Çalışma grubu olgularına ait veriler- 2**  
(BASDAİ : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)

Olgu No:	Adı Soyadı	1*	2*	3*	4*	5*	6*	BASDAİ
1	RK	7	8	0	8	8	½	6.1
2	KÇ	7	8	0	8	8	1	6.3
3	AS	7	10	0	7	10	½	6.3
4	GB	6	7	0	7	7	½	5.5
5	MB	10	10	0	9	10	2	7.9
6	TK	0	8	0	3	8	1	4.1
7	AT	8	9	0	10	9	1	7.1
8	HK	9	9	0	4	9	3 / 2	6.6
9	TS	10	10	0	9	10	3 / 2	8
10	Sİ	5	10	1	7	10	1	6.1
11	YA	9	10	1	5	10	½	6.3
12	SAD	9	9	1	9	9	3	7.6
13	BS	5	5	1	7	5	3	5.6
14	SŞ	7	8	0	4	8	½	5.3
15	MY	3	10	0	4	10	1	5.1
16	EÇ	7	8	0	6	8	½	5,7
17	SK	8	8	0	8	8	1	6.5
18	EK	5	5	1	0	5	½	3.7
19	CD	4	10	0	5	10	0	5.1
20	SM	6	4	0	4	4	0	4.1
21	NI	4	4	0	4	4	4	4.6
22	VKK	8	10	0	10	10	3	7.8
23	MM	4	6	0	0	6	3 / 2	4.4
24	NT	5	0	0	5	0	2	4.3
25	TK	3	3	0	0	3	0	2.3
26	ZK	6	3	0	0	3	0	3.3
27	BK	10	10	1	9	10	3	8
28	ŞY	4	9	1	6	9	1	5.5
29	MKİ	6	10	0	8	10	2	6.9
30	GA	8	7	1	9	7	1	6.5
31	FK	5	5	0	3	5	0	3.9
32	ÖY	5	4	0	4	4	0	3.9
33	EA	3	5	0	0	5	0	3.1
34	MÇ	5	4	0	4	4	0	3.9
35	AÖ	2	3	0	4	3	0	3.1
36	GG	6	8	0	6	8	1	5.7
37	İT	0	5	5	5	5	1	4,7
38	UB	3	3	0	3	3	0	3,1
39	ME	0	4	0	4	4	0	3,1
40	İTÇ	0	4	0	6	4	1	3,9

1\* Geçen hafta içinde hissettiğiniz yorgunluğun derecesini tanımlar mısınız?

2\* Geçen hafta içinde hissettiğiniz boyun, bel veya kalça ağrısının şiddetini tanımlar mısınız?

3\* Boyun, bel, kalça dışındaki eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin şiddetini tanımlar mısınız?

4\* Basınçla yada dokunmayla hassas olan bölgelerinizde hissettiğiniz rahatsızlığın şiddetini tanımlar mısınız?

5\* Yataktan kalkarken hissettiğiniz sabah sertliğinin şiddetini tanımlar mısınız?

6\* Uyandıktan itibaren sabah sertliğiniz ne kadar sürüyor?

(0.....10)

## V. TARTIŞMA

Ankilozan Spondilit hakkındaki bilgimiz gelişen teknolojiye rağmen bütün romatolojik hastalıklar içerisinde umut edilen seviyeden oldukça geridedir. Bunun muhtemel en önemli nedeni genetik kökenli olduğuna dair pek çok kanıtın varlığını bildiğimiz bu hastalığın aslında çok karmaşık bir etyopatogeneze dayanmasıdır. İnflamatuvar belirteçlerin her zaman yüksek olmadığı bu hastalıkta temel belirleyiciler muhtemelen çoklu etkiye sahip sitokinlerdir. Ankilozan Spondilit tedavisinde hedef olan sitokinlerden olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) gerçekte bu hastalıkta muhtemel pivotal role sahip değildir. Bu nedenle Ankilozan Spondilit tedavisinde de potansiyel hedef başka sitokinlerin aranmasına devam edilmektedir. VİP bu sitokinler içerisinde son zamanlarda çok dikkati çekmektedir.

Bizim de bu çalışmamızda serum VİP seviyesini Ankilozan Spondilitli hastalardan oluşan çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Bu yükseklik iki şekilde değerlendirilebilir. İlk olarak bu sonuç genel inflamatuvar sürecin bir parçası olarak algılabılır. Ancak çalışmamızda VİP'in serum seviyesi ile sedimentasyon ve CRP arasında bir ilişki bulamadık. Bu sonuç ilk bakışta aynı zamanda bir çelişki gibi de görülebilir. Ancak yapılan pek çok çalışmada da sedimentasyon hızı ve CRP ile AS'nin kliniği arasında zaten bir ilişki bulunamamıştır. İkinci olarak, VİP bu inflamatuvar sürecin daha başlangıcında olabilir. Bu durumda serum seviyesinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olmaması da beklenen bir durumdur.

Diğer bir deyişle, kontrollere göre serum seviyesini yüksek bulduğumuz VİP'in bu yüksekliği sonuç da olabilir, sebep de olabilir. Ancak, çalışmamızın sonucunun bu şekilde yorumlanabilmesi daha ileri çalışmalara ihtiyaç gösterse de kısmen bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar da vardır. Bir çalışmada; Polimyaljia Romatika (PMR) hastalığında tanı anında ve kortikosteroid tedavisi sonrasında, Romatoid Artrit ve Osteoartrit Hastalığında VİP ve bazı nöropeptitler sinoviyada immunohistokimyasal teknikle çalışılmıştır. VİP'in istatistiksel olarak en anlamlı bulunduğu hastalık PMR olarak bulunmuştur. Daha az olmak üzere Romatoid Artrit'te de sinovyal VİP ekspresyonu yüksek bulunmuştur. OA'de sinovyal VİP ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PMR'de kortikosteroid tedavisi altında olan hastaların VİP bulunduran

hücreleri neredeyse tamamen yok olduğu saptanmıştır (39,42,43). Bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemekte, VIP'in proinflamatuvar etkisini kısmen de olsa ortaya koymaktadır.

İki milyon cm<sup>2</sup>'yi aşkın yüzey alanı ile intestinal epitel, organizmanın internal ortamı ile çevre arasındaki en geniş ara yüzü oluşturan majör bariyerdir. Bu epitelin membran aracılı (transsellüler) molekül geçişine sınırlı izin veriyor olması sıvı ve katıların pasif akımı için parasellüler yolun önemini artırır (40,41). İntestinal lümeden kan dolaşımına doğru olan parasellüler transfer "sıkı bağlantı" (tight junction, TJ, Zonula occludens) adı verilen ve epitel hücreleri arasındaki apikal ve bazolateral kompartmanlar arasında yerleşmiş özel bariyer proteinler tarafından düzenlenir. Oldukça dinamik bir multiprotein ağ olan TJ'ların gelişimsel, fizyolojik ve patolojik koşullar altında yapısal adaptasyona uğradığı ve buna bağlı olarak intestinal mukozanın elektriksel rezistansının değiştiği gösterilmiştir (40,41). AS genetik temellerin varlığında çevresel etkenler neticesinde ortaya çıkan bir hastalık olduğu bilindiği için intestinal flora ve intestinal geçirgenlik öteden beri patogeneizde hep düşünülen bir olgudur. Dolayısıyla VİP belki de inflamatuvar hadiseyi intestinal mukoza seviyesinde etkiliyordur. Ancak biz bu çalışmamızda buna ait bir değerlendirme yapmadık. Ancak, VİP intestinal fizyolojide de geniş görevleri olan nöromodülatör ve nörotransmitterdir. Güçlü bir vasodilatör; gastrointestinal sistemde düz kas aktivitesinin, epitelial hücre sekresyonunun ve kan akımının düzenleyicisidir (6,8).

Çalışmamızın en enteresan bulgusu eritrosit sedimentasyon hızı, serum CRP seviyesi, radyolojik evreleme ve BASDAİ aktivite indeksi ile korelasyon göstermeyen VİP serum seviyesinin platelet sayısı ile korelasyon göstermesiydi. Bunun klinik önemi ve anlamı daha ileri çalışmalarla ortaya çıkarılacaktır. Bu ilişkinin MPV ile ilgisi olmadan gerçekleşmesi ise, doğrudan trombositlerin reaktif olarak cevap etkilendiği şeklinde de yorumlanabilir. Ancak son zamanlardaki özellikle RA ve platelet sayıları arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir (44). Aslında bu beklenmeyen bir sonuç da değildir. Çünkü VİP reseptörlerinin hem megakaryosit hem de periferik trombositlerde bulunduğu bilinmektedir. Wang ve arkadaşları trombosit aktivasyonunun AS alevlenmesinin bir belirtisi olabileceğini göstermişlerdir (5).

BASDAİ ve radyolojik evreleme ile VİP arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması en azından hastalığın aktivitesi ve progresyonu ile ilişkisiz olduğunu yorumlamamızı sağlayabilir. Ancak, bu iki indeksinin hastalığının gerçek aktivitesini yansıtip yansıtmadığı tartışmalıdır. Bu nedenle bu yorumu yapmak için şimdilik başka verilere de ihtiyaç vardır.

VİP analogları septik şok, romatoid artrit, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Crohn hastalığı ve otoimmün diyabet gibi hastalıklarda mevcut tedavilere alternatif olarak ümit veren adaylar olarak görülmektedirler (38). Çalışma sonucumuza göre, AS tedavisinde ise VİP antogonistleri rol alabilir. VİP'in hücrenel süreçte oynadığı merkezi rolün farkına varılmasıyla, üzerinde çalıştığımız "*Very Important Peptide*" yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi için potansiyel bir aday olabilir (38). Ancak, böylesine iddali yorumlar yapabilmek için daha ileri çalışmalar ihtiyaç vardır.

## **VI. SONUÇ**

- 1- Bu çalışmada serum VİP seviyeleri Ankilozan Spondilitli hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek çıkmıştır.
- 2- Serum VİP seviyesi beklenenin aksine inflamatuvar belirteçlerle ve progresyon indeksleri ile değil trombosit sayıları ile ilişkili bulunmuştur.

## **KAYNAKLAR:**

1. Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Veys EM (1996). The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clin Belg* 51(5):340-9.
2. M. Neunlist, L. Van Landeghem, A. Bourreille, T. Savidge (2008) Symposium, Neuroglial crosstalk in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine* 263(6): 577 – 583.
3. Pozo, D, Delgado, M (2004) The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather a neuropeptide?. *FASEB J* 18:1325.
4. Delgado, M, Pozo, D, Ganea, D (2004) The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacol Rev* 56:249.
5. Wang F, Yan CG, Xiang HY, Xing T, Wang NS (2008 Jun) The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 27(6):767-9. Epub 2008 Feb 5.
6. Said, SI, Mutt, V (1970) Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine. *Science* 169:12-17.
7. Said, SI, Mutt, V (1970) Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 225:863.
8. Dockray, GJ (1994) Vasoactive Intestinal Polypeptide and related Peptides. In: *Gut Hormones: Biochemistry and Physiology*, 1st ed, Walsh, JH, Dockray GJ (Eds), Raven Press, Ltd. New York. p.447.
9. F Paladini, E Cocco, A Cauli, I Cascino, A Vacca, F Belfiore, M T Fiorillo, A Mathieu and R Sorrentino (2008) A functional polymorphism of the vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene correlates with the presence of HLA-B \*2705 in Sardinia. *Genes and Immunity* 9, 659–667.
10. Khan, M.A.: Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:25.1-10.

11. Arnett, F.C.: Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Allied Conditions, (Ed) Koopman, W.J., 14th Edition, Volume 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001, 1311-1323.
12. Linden, S., Heijde, S.: Ankylosing Spondylitis. Kelley's Textbook of Rheumatology, (Eds) Ruddy, S., Haris, E.D., Sledge, C.B., Sixth Edition, Volume 2, Philadelphia, Saunders 2001, 1039-1053.
13. Russel, A.S.: Ankylosing spondylitis: History. Rheumatology, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:23.1-2.
14. Arnett, F.C.: Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Allied Conditions, (Ed) Koopman, W.J., 14th Edition, Volume 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001, 1311-1323.
15. Arasil, T.: Ankilozan Spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, (Eds) Beyazova, M., Gökçe-Kutsal, Y., Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000, 1577-1591.
16. Gran, J.T., Husby, G.: Ankylosing spondylitis: Prevalence and Demography. Rheumatology, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:24.1-6.
17. Will, R., Edmunds, L., Elswood, J., Calin, A.: Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. The Journal of Rheumatology, 17(12), 1649-1652, 1990.
18. Brown, MA, Kennedy, LG, MacGregor, AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40:1823.
19. Jarvinen, P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. Arthritis Rheum 1995; 38:381.
20. Feltkamp, TE, Mardjuadi, A, Huang, F, Chou, CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:285.
21. Tani, Y, Tiwana, H, Hukuda, S, et al. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24:109.

22. Hermann, E, Sucke, B, Droste, U, Meyer zum, Buschenfelde KH. Klebsiella pneumoniae-reactive T cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1277.
23. Ridgway, W.M., Fathman, C.G. The association of MHC with autoimmune disease: understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Clin Immunopathol*, 1998. 86:3-10.
24. Vyse T.J., Todd, J.A. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell*, 1996.85:311-318.
25. Lipsky, P.E.: Ankylosing spondylitis: Etiology and Pathogenesis. *Rheumatology*, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:26.1-6.
26. Reveille, JD, Ball, EJ, Khan, MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:265.
27. D'Amato, M, Fiorillo, MT, Carcassi, C, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995; 25:3199.
28. Ramos, M, Lopez de, Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002; 60:191.
29. Vernon-Roberts, B.: Ankylosing spondylitis: Pathology. *Rheumatology*, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:28.1-6.
30. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S, Ozhan H, Ataoglu S., The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: Anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass., *Platelets*. 2010 Jan 5.
31. Yim, S.Y., Lee, I.Y., Lee, J.H., Jun, J.B., Kim, T.H., Bae, S.C., Yoo, D.H.: Quality of marital life in Korean patients with spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol.*, 22, 208–212, 2003.
32. Heijde, D., Braun, J., McGonagle, D., Siegel, J.: Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61, 24-32, 2002.

33. Gonzalez-Rey E, Anderson P, Delgado M., Emerging roles of vasoactive intestinal peptide: a new approach for autoimmune therapy., *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3:iii70-6.
34. Gonzalez-Rey E, Delgado M., Role of vasoactive intestinal peptide in inflammation and autoimmunity., *Curr Opin Investig Drugs*. 2005 Nov;6(11):1116-23.
35. Pozo D, Gonzalez-Rey E, Chorny A, Anderson P, Varela N, Delgado M., Tuning immune tolerance with vasoactive intestinal peptide: a new therapeutic approach for immune disorders., *Peptides*. 2007 Sep;28(9):1833-46. Epub 2007 Apr 20.
36. Delgado M, Ganea D., Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulator agents., *Brain Behav Immun*. 2008 Nov;22(8):1146-51. Epub 2008 Jun 14.
37. Ganea D., Regulatory effects of vasoactive intestinal peptide on cytokine production in central and peripheral lymphoid organs., *Adv Neuroimmunol*. 1996;6(1):61-74.
38. Gonzalez-Rey E, Varela N, Chorny A, Delgado M., Therapeutical approaches of vasoactive intestinal peptide as a pleiotropic immunomodulator., *Curr Pharm Des*. 2007;13(11):1113-39.
39. Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, De Giorgio R, Salvarani C, Macchioni P, Frizziero L, Meliconi R., Synovial expression of vasoactive intestinal peptide in polymyalgia rheumatica., *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):562-6.
40. Fasano, A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. 915:214-222.
41. Fasano, A. Intestinal zonulin: Open sesame! *Gut*, 2001. 49:159-162.
42. Yadav M, Goetzl EJ., Vasoactive intestinal peptide-mediated Th17 differentiation: an expanding spectrum of vasoactive intestinal peptide effects in immunity and autoimmunity., *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Nov;1144:83-9.
43. Yadav M, Rosenbaum J, Goetzl EJ., Cutting edge: vasoactive intestinal peptide (VIP) induces differentiation of Th17 cells with a distinctive cytokine profile., *J Immunol*. 2008 Mar 1;180(5):2772-6.

44. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S., The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: Mean platelet volume reflects disease activity., Platelets. 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]