



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ (ΔΜΥ)

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟ ΑΝΤΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

Γκίκας Κατσιφής

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ. Τζιάλλας Δημήτριος

ΑΘΗΝΑ

Μάιος 2024

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων

ΤΟ ΑΝΤΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟ STRESS ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γκίκας Κατσιφής

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Τζιάλλας Δημήτριος

Δρ. Μέλος ΣΕΠ ΕΑΠ

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Σαββάκης Εμμανουήλ

Αναπληρωτής Καθηγητής

Τμήμα Κοινωνιολογίας

Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τους επιβλέποντες Καθηγητές Τζιάλλα Δημήτριο και Εμμανουήλ Σαββάκη για την εποικοδομητική, συνεχή και ουσιαστική συνεργασία και καθοδήγηση κατά την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας. Ευχαριστώ για την συμπαράσταση και αφιερώνω την εργασία αυτή στην Οικογένεια μου Σοφία, Μαρία-Αλεξάνδρα και Ηλία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως τον νεαρό πληθυσμό και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κινητικότητα και ποιότητα ζωής. Τα δεδομένα όμως για την επίπτωση της στην ψυχική υγεία είναι περιορισμένα.

Στόχος: Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και να προσδιοριστούν τυχόν σχετιζόμενοι παράγοντες.

Μέθοδοι: Η συγχρονική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Ρευματολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών από τον Σεπτέμβριο του 2023 έως τον Απρίλιο του 2024. Από 282 ασθενείς με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα, 220 (78%) συμπλήρωσαν το Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς-9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) για την κατάθλιψη και την Κλίμακα Αντιληπτού Στρες-14 (Perceived Stress Scale-14, PSS-14) για το αντιλαμβανόμενο στρες. Συλλέχθηκαν πρόσθετες κοινωνικο-δημογραφικές πληροφορίες και την ενεργότητα της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ενεργότητας: Βαθμολογία Δραστηριότητας της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (Ankylosing Spondylitis Activity Score, ASDAS). Εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα καθιερωμένα όρια στο PHQ-9: 0-4: χωρίς κατάθλιψη, 5-9: ήπια κατάθλιψη, 10-14: μέτρια κατάθλιψη, 15-19: μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη και 20-27: σοβαρή κατάθλιψη. Αντίστοιχα, στο PSS-14: 0-18: χαμηλό στρες, 19-37: μέτριο στρες και 38-56: υψηλό στρες. ASDAS >2,1 υποδηλώνει κλινικά ενεργή Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα, με ανάγκη θεραπείας. 110 ασθενείς παρουσίασαν ASDAS >2,1 και 110 ASDAS<2,1. Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τον προσδιορισμό των συσχετίσεων μεταξύ των βαθμολογιών PHQ-9 και PSS-14 με τον δείκτη ενεργότητας ASDAS και τους κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα: Κλινικά σημαντικά συμπτώματα κατάθλιψης και στρες ήταν παρόντα στο 58% και 77% των ασθενών αντίστοιχα. Οι βαθμολογίες στο PHQ-9 και PSS-14 συσχετίστηκαν έντονα θετικά με τη δραστηριότητα της νόσου ASDAS ($r=0,81$ και $r=0,84$, αντίστοιχα). 48 ασθενείς με ASDAS >2,1 (43,63%) κατέγραψαν βαθμολογία PHQ-9 σοβαρής κατάθλιψης (20-27), 57 (51,81%) μέτριας έως σοβαρής (15-19), 4 (3,63%) μέτριας (10-14) και μόνο 1 (0,90%) ήπιας (5-9) κατάθλιψης.

PSS-14 υψηλού στρες (38-56) τεκμηριώθηκε σε 89 ασθενείς (80,91%) με ASDAS >2,1 και σε 21 (19,09%) μέτρια (19-37). Κανένας δεν κατέγραψε βαθμολογία χαμηλού στρες (0-18). Και οι δύο βαθμολογίες, PHQ-9 και PSS-14, συσχετίστηκαν ασθενώς θετικά με το μηνιαίο εισόδημα ($r=0,37$ και $r=0,34$) και πολύ ασθενώς θετικά με το φύλο ($r=0,09$ και $r=0,06$), την ηλικία ($r=0,18$ και $r=0,19$), τη διάρκεια της νόσου ($r=0,16$ και $r=0,16$) και την οικογενειακή κατάσταση ($r=0,16$ και $r=0,16$).

Συμπεράσμα: Η κατάθλιψη και το στρες συνυπάρχουν συχνά στην Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα και σχετίζονται με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη οι κλινικοί Ιατροί να αξιολογούν τακτικά και να θεραπεύουν την κατάθλιψη και το στρες στην Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα, καθώς αυτό θα μπορούσε να βελτιώσει την διατήρηση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, την ποιότητα ζωής και τα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα.

Λέξεις Κλειδιά: Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, Κατάθλιψη, Αντιλαμβανόμενο στρες, ASDAS, PHQ-9, PSS-14

Abstract

Background: Axial Spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory disease that affects mainly young population and can lead to reduced mobility and quality of life, but little is known about the effect it imposes in mental health.

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of depression and perceived stress in axSpA patients and to determine the underlying associated factors.

Methods: A cross-sectional study was conducted in a single center, the Rheumatology Clinic of Naval Hospital of Athens from September 2023 until April 2024. 220 patients with axSpA were recruited. All subjects filled the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for depression and the Perceived Stress Scale-14 (PSS-14) for perceived stress. Additional information about disease activity using the Ankylosing Spondylitis Activity Score (ASDAS) and socioeconomic status were collected. The following established cut-offs on the PHQ-9 were applied: 0–4: no depression, 5-9: mild depression, 10-14: moderate depression, 15-19: moderate-to-severe depression and 20-27: severe depression. Respectively, on the PSS-14: 0-18: low stress, 19-37: moderate stress and 38-56: high stress. ASDAS >2,1 denotes clinically active axSpA, with need of treatment. A multivariate linear analysis was performed to determine associations between PHQ-9 and PSS-14 scores with disease activity score and other socio-demographic factors.

Results: Clinically significant symptoms of depression and stress were present in 58% and 77% of the patients respectively. PHQ-9 and PSS-14 scores were strongly positive correlated with disease activity ASDAS ($r=0.81$ and $r=0,84$, respectively). 48 patients with ASDAS >2,1 (43,63%) reported PHQ-9 score of severe depression (20-27), 57 (51,81%) moderate-to-severe (15-19), 4 (3,63%) moderate (10-14), and only 1 (0,90%) mild (5-9) depression. PSS-14 of high stress (38-56) was documented in 89 patients (80,91%) with ASDAS >2,1 and in 21 (19,09%) moderate (19-37). None reported score of low stress (0-18). Both scores, PHQ-9 and PSS-14, were weakly positive correlated with monthly income ($r=0,37$ and $r=0,34$) and very weakly positive with gender ($r=0,09$ and $r=0,06$), age ($r=0.18$ and $r=0,19$), disease duration ($r=0,16$ and $r=0,16$) and marital status ($r=0,16$ and $r=0,16$).

Conclusions: Depression and stress are common in axSpA and are associated with high disease activity. These findings highlight the need for clinicians to regularly evaluate and treat depression and stress in axSpA, as this could improve treatment adherence and effectiveness, quality of life and long-term clinical outcomes.

Keywords: Axial Spondyloarthritis, Depression, Perceived Stress, ASDAS, PHQ-9, PSS-14

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
Συντομογραφίες και Ακρωνύμια.....	11
Γενικό Μέρος.....	12
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 2: Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.....	14
2.1. Επιδημιολογία.....	14
2.2. Παθογένεση.....	15
2.3. Διάγνωση.....	16
2.4. Παρακολούθηση.....	17
2.5. Θεραπεία.....	18
2.6 Επιβάρυνση της νόσου.....	19
Κεφάλαιο 3: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	20
3.1. Κατάθλιψη.....	20
3.2. Αντιλαμβανόμενο στρες.....	27
3.3. Σύνοψη Βιβλιογραφικών Δεδομένων.....	32
Ειδικό Μέρος.....	34
Κεφάλαιο 4: Στόχοι και Μεθοδολογία.....	34
4.1. Στόχοι.....	34
4.2. Μεθοδολογία.....	34
4.3. Στατιστική Ανάλυση.....	36
4.4. Ηθικά ζητήματα.....	34
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα.....	37
5.1. Σύνοψη Ερευνητικών Αποτελεσμάτων.....	43
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση.....	45
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	48
7.1. Περιορισμοί της μελέτης.....	49
7.2. Μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις.....	50
Βιβλιογραφία.....	51
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	71
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	76

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.....	35
Πίνακας 2: Βαθμολογία PHQ-9 και PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS> 2,1 και ASDAS<2,1.....	36

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1: Βαθμολογία PHQ-9 σε ασθενείς με ASDAS> 2,1 και ASDAS<2,1.....	36
Γράφημα 2: Βαθμολογία PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS> 2,1 και ASDAS<2,1.....	37
Γράφημα 3: Μέση Βαθμολογία PHQ-9 σε ασθενείς με ASDAS> 2,1 και ASDAS<2,1.....	38
Γράφημα 4: Μέση Βαθμολογία PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS> 2,1 και ASDAS<2,1.....	38
Γράφημα 5: Συσχέτιση PHQ-9 με ASDAS, διάρκεια της νόσου, φύλο, ηλικία, μηνιαίο εισόδημα και οικογενειακή κατάσταση.....	39
Γράφημα 6: Συσχέτιση PSS-14 με ASDAS, διάρκεια της νόσου, φύλο, ηλικία, μηνιαίο εισόδημα και οικογενειακή κατάσταση.....	40

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

AS: Ankylosing Spondylitis

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Activity Score

bDMARDs: biologic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs

CRH: Corticotrophin Releasing Hormone

CRP: C Reactive Protein

ERAP: Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase

EULAR: European League Against Rheumatism

HLA-B27: Human Leukocyte Antigen-B27

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

IL-23: Interleukin-23

IL-17: Interleukin-17

JAKi: Janus Kinase inhibitors

MHC: Major Histocompatibility Complex

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NF- κ B: Nuclear Factor -kappa B

nr-axSpA: non radiographic axial Spondyloarthritis

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9

PSS-14: Perceived Stress Scale-14

r-axSpA: radiographic axial Spondyloarthritis

SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια οσφυαλγία (back pain) αποτελεί ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα στον παγκόσμιο πληθυσμό, αλλά συχνά απουσιάζει μία συγκεκριμένη, ικανοποιητική θεραπεία. Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, μια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να οδηγήσει στα τελικά στάδια στην οστική σύντηξη των αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης, είναι μια όχι συχνή αλλά καλά τεκμηριωμένη αιτία χρόνιας οσφυαλγίας (van Hooen et al., 2014). Η σύντηξη των ιερολαγονίων, σπονδυλικών και αποφυσσιακών αρθρώσεων έχει αναγνωρισθεί σε θανόντες ασθενείς ήδη από τον 17ο και 18ο αιώνα. Η κλασική κλινική περιγραφή της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας έγινε στα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ενώ τα ακτινογραφικά ευρήματα προστέθηκαν κατά την δεκαετία του 1930 (Henderson, 1980). Μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο αναγνωρίστηκε η κληρονομική φύση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, και την δεκαετία του 1960 διατυπώθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια, μετά από ανάλυση δεδομένων από μεγάλες σειρές ασθενών. Τα κριτήρια ήταν τα ακτινογραφικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας ο πόνος, η δυσκαμψία και ο περιορισμός της κινητικότητας της οσφυϊκής και θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Moll & Wright, 1973). Το 1973 αναγνωρίστηκε η ισχυρή συσχέτιση του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας Human Leukocyte Antigen-B27, HLA-B27 με την νόσο. Αρχικά η αναλογία των προσβεβλημένων ανδρών ασθενών προς γυναίκες θεωρούνταν ότι ήταν 10 προς 1. Η έννοια της Σπονδυλαρθρίτιδας προτάθηκε το 1974 για να τονιστεί η σχέση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας με άλλες νόσους που είχαν περιγραφεί προηγουμένως, όπως η Αντιδραστική Αρθρίτιδα, η Ψωριασική Σπονδυλοαρθρίτιδα, η Εντεροπαθητική Σπονδυλοαρθρίτιδα και η Αδιαφοροποίητη Σπονδυλοαρθρίτιδα (Rudwaleit et al., 2010). Τα συμπτώματα είναι συχνά παρόντα για χρόνια πριν εμφανιστεί προχωρημένη ιερολαγονίτιδα και τεθεί η σωστή διάγνωση (Feldtkeller et al., 2003). Η ανεπάρκεια της προχωρημένης ακτινογραφικής ιερολαγονίτιδας ως διαγνωστικού κριτηρίου παρατηρήθηκε όταν στα μέσα της δεκαετίας του 1990 η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging-MRI) κατέδειξε φλεγμονή στις

ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στους σπονδύλους σε ασθενείς με πρώιμη νόσο (Rudwaleit et al., 2009).

Η Διεθνής Εταιρεία Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS) πρότεινε τον όρο Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα περιλαμβάνοντας τόσο τους ασθενείς που έχουν έχει ήδη αναπτύξει οριστική ακτινογραφική βλάβη - ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (radiographic axial Spondyloarthritis, r-axSpA) ή Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Ankylosing Spondylitis-AS) και τους ασθενείς χωρίς τέτοια βλάβη (μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (non radiographic axial Spondyloarthritis, nr-axSpA). Ασθενείς με nr-axSpA αντιπροσωπεύουν πρώιμες μορφές και σε ένα ποσοστό έως περίπου 20% μπορεί να εξελιχθούν σε r-axSpA (Rudwaleit et al., 2009 ; Rudwaleit et al., 2009 ; Poddubnyy et al., 2023).

Η θεαματική ανταπόκριση στην αναστολή του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α- TNF-α) για πρώτη φορά το 2.000 εντατικοποίησε τις προσπάθειες χαρακτηρισμού της προγνωστικής αξίας των πρώιμων συμπτωμάτων και διαμόρφωσης των κριτηρίων διάγνωσης και ταξινόμησης της πρώιμης νόσου, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία (Sieper et al., 2009).

Η ενεργότητα της νόσου, η χρόνια καθημερινή συμπτωματολογία με την πρωινή δυσκαμψία, την φλεγμονώδη οσφυαλγία, το άλγος στα ιερολαγόνια, τον περιορισμό στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης, την αρθρίτιδα των περιφερικών αρθρώσεων, αλλά και οι χρόνιες βλάβες με την σύντηξη των αρθρώσεων επηρεάζουν την ψυχική υγεία των ασθενών με αποτέλεσμα την κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή (Redeker et al., 2018 ; Zhao et al., 2018 ; Zou et al., 2016).

Η κατάθλιψη σχετίζεται με κακή συμμόρφωση στην θεραπεία, έξαρση της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας και πλημμελή ανταπόκριση στα φαρμακευτική θεραπεία. Αντιδιαμετρικά, και μόνο η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να βελτιώσει την συμπτωματολογία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας (DiMatteo et al., 2000 ; Matcham et al., 2018 ; Matcham et al., 2015).

Το παρατεταμένο στρες μπορεί να προκαλέσει άγχος που μπορεί να συνεχίζει να υπάρχει ακόμα και αν εκλείψει η γενεσιουργός στρεσογόνος κατάσταση. Το άγχος και το στρες είναι έννοιες συνδεδεμένες καθώς η αδυναμία να ανταπεξέλθει κάποιος στο στρες μπορεί να οδηγήσει σε άγχος, ενώ η εγκατάσταση κάποιας διαταραχής του άγχους οδηγεί στην την ανεπιτυχή διαχείριση του στρες. Το στρες μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση νοσημάτων όπως οι νεοπλασίες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα

αλλά και τα χρόνια φλεγμονώδη όπως η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (Schneiderman et al., 2005 ; Chrousos, 1992 ; Hobfoll, 1998).

Τα δεδομένα στην βιβλιογραφία για την κατάθλιψη στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα προέρχονται από μελέτες με διάφορο σχεδιασμό, σε διαφορετικούς πληθυσμούς και με διαφορετικά ερωτηματολόγια με μεταβλητά όρια βαθμολογίας, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία για τον Ελληνικό πληθυσμό. Ιδιαίτερα, το αντιλαμβανόμενο στρες δεν έχει μελετηθεί καθόλου στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες σε Έλληνες ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και της συσχέτισης τους με κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες και τους δείκτες ενεργότητας της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2.1. Επιδημιολογία

Η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα συνήθως ξεκινά στην τρίτη δεκαετία της ζωής με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 2:1 στην ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ή Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα ενώ παρατηρείται ίση κατανομή μεταξύ των φύλων στην μη-ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Το ποσοστό των ασθενών με μη- ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, οφειλόμενο εν μέρει στην καλύτερη αναγνώριση και διάγνωση (Sieper & van der Heijde, 2013).

Ο επιπολασμός της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας κυμαίνεται από 0,3% έως 1,9%, παρόμοιος με αυτόν της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (Branco et al., 2016). Το σχετικά μεγάλο εύρος επιπολασμού μπορεί να οφείλεται στον διαφορετικό σχεδιασμό των σχετικών μελετών, κυρίως όμως στον διαφορετικό επιπολασμό στους πληθυσμούς του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-B27, του κύριου γενετικού παράγοντα εκδήλωσης της νόσου (Brown, 2007). Πληθυσμοί με υψηλό επιπολασμό HLA-B27 παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας όπως στη Βόρεια Ευρώπη και στις αρκτικές και υποαρκτικές περιοχές της Ευρασίας και Βόρεια Αμερικής. Αντίθετα, η σχεδόν απουσία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας στη νότια

Αφρική και τα χαμηλά ποσοστά στην Ιαπωνία συνδέονται με τον χαμηλό επιπολασμό του HLA-B27 (Stolwijk et al., 2016).

2.2. Παθογένεση

Ο πλέον σημαντικός γενετικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της νόσου είναι το HLA-B27, ακολουθούμενο από πολυμορφισμούς της αμινοπεπτιδάσης του ενδοπλασματικού δικτύου (Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase -ERAP) και του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-23 (Interleukin-23R, IL-23R) (Ellinghaus et al., 2016).

Η έναρξη της ξεκινά στις ενθέσεις και στο υποχόνδριο οστό σε γενετικά προδιαθετιμένα άτομα και ακολουθεί η προσβολή των αρθρικών υμένων. Οι ενθέσεις είναι δομές που φέρουν τα σωματικά φορτία και διαθέτουν συγκεκριμένο ανοσιακό μικροπεριβάλλον που μπορεί να ενεργοποιηθεί από μηχανικούς και μικροβιακούς παράγοντες (Schett et al., 2017 ; Ansell et al., 2016). Επιπλέον, οι ψωριασικές δερματικές βλάβες και η φλεγμονώδη νόσος του εντέρου, διευκολύνουν την έκθεση σε παθογόνους παράγοντες (Van Praet et al., 2012).

Η φλεγμονή του αξονικού σκελετού, η οστική καταστροφή και ο σχηματισμός νέου οστού είναι βασικές διεργασίες στην παθοφυσιολογία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας. Αν και δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως οι μηχανισμοί που διέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ τους, αρκετές μελέτες με βιοψίες οστών, ζωικά μοντέλα και απεικόνιση έχουν προσφέρει σημαντικές γνώσεις. Το υποχόνδριο οίδημα του μυελού των οστών, ορατό στη μαγνητική τομογραφία, είναι το πρωιμότερο εύρημα στις βιοψίες (Francois, 2006 ; Bollow, 2000). Το οίδημα στη συνέχεια αντικαθίσταται από φλεγμονώδη κοκκιώδη ιστό, που περιέχει λιποκύτταρα και κενοτόπια λίπους, που διαβρώνουν την υποχόνδρια οστική πλάκα και συμβάλλουν στο σχηματισμό οστού και την σύντηξη των αρθρώσεων (Poddubnyy & Sieper, 2017).

Οι κύριες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου είναι ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α - TNF-α) και οι Interleukin-23 (IL-23) και Interleukin-17 (IL-17) (Callhoff et al., 2014 ; Sieper et al., 2019).

Τόσο ο TNF-α όσο και η IL-17 προκαλούν καταστροφή των οστών και μείωση της λειτουργίας των οστεοβλαστών. Επιπλέον, επί έλλειψης οστεοκλαστών στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, αυτές οι κυτταροκίνες οδηγούν σε σχηματισμό νεο-οστού, ενώ

η αναστολή τους μπορεί να αναστείλει την πρόοδο της νόσου. Όντως οι αναστολείς του TNF-α και της IL-17 έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, αλλά όχι ο αναστολέας της IL-23 (Gravallese & Schett, 2018).

2.3. Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση επιτρέπει την αποτελεσματική θεραπεία και την μείωση της επιβάρυνσης της νόσου. Τα χαρακτηριστικά της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας αναγνωρίζονται κατά τη διάρκεια της λήψης του ιστορικού (οικογενειακό ιστορικό, φλεγμονώδη οσφυαλγία, ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενθεσίτιδα, αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ψωρίαση και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου), από τον εργαστηριακό έλεγχο (αυξημένοι δείκτες φλεγμονής: ΤΚΕ και CRP και θετικό HLA-B27) και από τα απεικονιστικά ευρήματα της MRI. Ωστόσο, η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, ειδικά σε πρόωμη νόσο και σε έλλειψη αντικειμενικών ευρημάτων (van den Berg et al., 2012).

Η συμβατική ακτινογραφία χρησιμοποιείται συνήθως ως πρώτη μέθοδος απεικόνισης για τον προσδιορισμό της βλάβης των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Υπάρχουν όμως αρκετά μειονεκτήματα και περιορισμοί όπως η έκθεση στην ακτινοβολία, η δυσκολία στην ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων και το γεγονός ότι τα ακτινογραφικά ευρήματα γίνονται ορατά μετά την πάροδο ετών (van den Berg et al., 2014).

Η παρουσία οστικού οιδήματος στη μαγνητική τομογραφία των ιερολαγονίων αρθρώσεων αυξάνει την πιθανότητα της έγκαιρης διάγνωσης της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν οστικές διαβρώσεις (de Winter et al., 2018). Η μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης έχει μικρή διαγνωστική αξία από μόνη της, και υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την αξία του συνδυασμού της με μαγνητική τομογραφία των ιερολαγονίων για να τεθεί η διάγνωση (Jones et al., 2019).

Από την έναρξη της χρόνιας οσφυαλγίας εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική καθυστέρηση 5-7 ετών έως την διάγνωση της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας. Παρά την παρόμοια ηλικία έναρξης, η διαγνωστική καθυστέρηση είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες (μέσος όρος 8,8 έτη) από ό,τι στους άνδρες (6,5 έτη) (Jovaní et al., 2016).

Για την έγκαιρη διάγνωση η ASAS πρότεινε την παραπομπή σε Ρευματολόγο των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία που ξεκινά πριν από την ηλικία των 45 ετών και

παρουσιάζουν ≥ 1 χαρακτηριστικά Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας (Poddubnyy et al., 2015).

2.4. Παρακολούθηση

Δεδομένου ότι η νόσος επηρεάζει βαθιές ανατομικές δομές, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί σωστή αξιολόγηση μόνο με την φυσική εξέταση. Επομένως τα περισσότερα από τα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα βασίζονται στα εργαστηριακά αποτελέσματα, τα απεικονιστικά ευρήματα και τις αναφορές ασθενών (Landewé & van Tubergen, 2015).

Για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου στην κλινική πρακτική, προτιμώνται σύνθετοι δείκτες (Landewé & van der Heijde, 2020). Επί του παρόντος προτείνεται η επικυρωμένη Βαθμολογία Δραστηριότητας της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (Ankylosing Spondylitis Activity Score - ASDAS), η οποία αποτελείται από τέσσερα ερωτήματα στα οποία απαντά ο ασθενής (άλγος στην σπονδυλική στήλη, άλγος στις περιφερικές αρθρώσεις, διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας και εκτίμηση ενεργότητας της νόσου) και η τιμή CRP σε mg/L (Machado et al., 2018).

Η νόσος χαρακτηρίζεται ανενεργός όταν ASDAS είναι $<1,3$, χαμηλής ενεργότητας $<2,1$, υψηλής ενεργότητας $<3,5$ και πολύ υψηλής ενεργότητας $>3,5$. Επιπλέον, κλινικά σημαντική βελτίωση θεωρείται όταν υπάρχει μείωση μεταξύ δύο αξιολογήσεων τουλάχιστον κατά 1,1 και σημαντική βελτίωση εάν η μείωση είναι 2,0. Ως έξαρση της νόσου ορίζεται αύξηση ASDAS $\geq 0,9$ σε σύγκριση με την προηγούμενη αξιολόγηση (Molto et al., 2017).

Οι εργαστηριακές παράμετροι CRP και TKE αυξάνονται μόνο στο 40% των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και, ως εκ τούτου, είναι χρήσιμοι μόνο σε μια μειοψηφία ασθενών για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου (Tsang & Chung, 2017).

Όπως αναφέρθηκε, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει φλεγμονώδη οστεΐτιδα στα ιερολαγόνια και τη σπονδυλική στήλη. Ωστόσο, η χρήση της στην καθημερινή κλινική πρακτική για την παρακολούθηση Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας δεν συνιστάται. Εάν η δραστηριότητα της νόσου επιμένει και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη δομική βλάβη, το συνιστώμενο εργαλείο για την αξιολόγηση της βλάβης είναι η συμβατική ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης, αλλά δεν υπάρχει

συναίνεση σχετικά με τον τρόπο χρήσης της στην κλινική πρακτική (Mandl et al., 2015).

2.5. Θεραπεία

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της υγείας και της ποιότητας της ζωής του ασθενούς μέσω του ελέγχου των συμπτωμάτων και της φλεγμονής, της αποφυγής δομικών βλαβών και της διατήρησης του λειτουργικότητας και της κοινωνικής ζωής. Η θεραπεία επιδιώκει την επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης και, αν δεν είναι δυνατόν, χαμηλής ενεργότητας της νόσου, χρησιμοποιώντας την βαθμολόγηση ASDAS. Θα πρέπει να βασίζεται σε κοινή απόφαση μεταξύ του ασθενούς και του Ιατρού και περιλαμβάνει μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Μη φαρμακευτικές θεραπείες όπως η σωματική άσκηση και η φυσιοθεραπεία συνιστώνται καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου (van der Heijde et al., 2017; Ward et al., 2019).

Διαφορετικοί τύποι φαρμακευτικής θεραπείας είναι διαθέσιμοι για την θεραπεία των αξονικών εκδηλώσεων της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας. Η πρώτη γραμμή είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) για μέγιστη περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, για την αποφυγή των παρενεργειών της μακροχρόνιας χορήγησης (Kroon et al., 2016 ; Kristensen et al., 2015).

Δεύτερης γραμμής ιδιαίτερα αποτελεσματικές θεραπείες αποτελούν τα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (biologic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs-bDMARDs: ο αναστολέας του TNF (TNF inhibitor-TNFi) και ο αναστολέας της IL-17 (IL-17inhibitor-IL17i) και τα στοχευμένα συνθετικά DMARDs (targeted synthetic DMARDs -tsDMARDs) όπως οι αναστολείς Janus κινασών (JAK inhibitors-JAKi). Η σουλφασαλαζίνη μπορεί να εξεταστεί μόνο σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα (Sepriano et al., 2017).

Στην Ελλάδα λειτουργούν 19 Ρευματολογικά Κέντρα/Κλινικές, 8 σε Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικό (Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική), Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό (Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική και Παθολογική Φυσιολογία), Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Αθήνα, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών "Παναγία η Βοήθεια", Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 7 σε

Νοσοκομεία ΕΣΥ: Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γεώργιος Γεννηματάς, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ευαγγελισμός, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής Σισμανόγλειο και Γενικό Νοσοκομείο Πατρών "Ο Άγιος Ανδρέας", Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Αγ. Παύλος και 4 σε Στρατιωτικά Νοσοκομεία: 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδεύσεως, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών και 251 Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στην Ρευματολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών που παρουσιάζει σημαντικό κλινικό και ερευνητικό έργο. Παρέχει πλήρη εκπαίδευση σε Ειδικευόμενους Ιατρούς στην Ρευματολογία, διαθέτει ειδικό τμήμα Υπερήχων Μυοσκελετικού και Τριχοειδοσκόπησης, Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας για ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοτροποποιητικών βιολογικών φαρμάκων και Εξωτερικά Ιατρεία για αυτοάνοσα, φλεγμονώδη και συστηματικά νοσήματα, αλλά και μεταβολικά και περιοχικά νοσήματα του μυοσκελετικού. Τέλος, έχει ενεργό συμμετοχή σε σημαντικό αριθμό μελετών (πάνω από 50) βασικής έρευνας και πολυκεντρικών κλινικών μελετών, φάσης II έως IV.

2.6. Επιβάρυνση της νόσου

Η συμπτωματολογία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας αρχίζει συνήθως στην τρίτη δεκαετία της ζωής, η οποία αποτελεί ιδιαίτερα δραστήρια περίοδος σε επαγγελματικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο (Garrido-Cumbrera et al., 2019).

Τα δύο τρίτα των ασθενών έχουν εργασιακά προβλήματα, με άμεσο και έμμεσο κόστος για τον κοινωνικό ιστό (Garrido-Cumbrera et al., 2021). Προχωρημένη ηλικία, χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας, υψηλότερη ενεργότητα της νόσου και μειωμένη σωματική λειτουργικότητα αποτελούν τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες της επιβάρυνσης των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (Ramiro et al., 2015 ; Ramiro et al., 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

3.1 Κατάθλιψη

Η καταθλιπτική διαταραχή (Major Depressive Disorder) αποτελεί μία από τις πιο συχνά διαγνωσμένες νόσους και συμβάλλει σημαντικά στη συνολική παγκόσμια επιβάρυνση όλων των ασθενειών. Ο αριθμός των καταθλιπτικών ασθενών αυξάνεται κάθε χρόνο, καθιστώντας την κατάθλιψη μία από τις πιο κοινές ασθένειες που πλήττουν το ανθρώπινο πληθυσμό. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η κατάθλιψη επηρεάζει περίπου 350 εκατομμύρια ανθρώπους, το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού (WHO, 2018). Επιπρόσθετα, έως και το 10% του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες υποφέρει από κατάθλιψη (DiLuca & Olesen, 2014).

Εκτιμάται ότι η κατάθλιψη θα είναι η δεύτερη μεγαλύτερη αιτία αναπηρίας, ακριβώς πίσω από καρδιαγγειακές παθήσεις (Poniatowska-Leszczynska & Zinczuk-Zielazna, 2014). Η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί και στα δύο φύλα, ωστόσο, οι γυναίκες είναι περίπου δύο φορές πιο πιθανό να υποφέρουν από αυτή την νόσο από τους άνδρες (Seedat et al., 2009), απορροφά το 60% των ετησίων δαπανών για τις νευρολογικές παθήσεις (DiLuca & Olesen, 2014) και αυξάνει τον κίνδυνο αυτοκτονίας σε σχέση με τη γενικό πληθυσμό (Bachmann, 2018).

Τα συμπτώματα της κατάθλιψης μπορεί να ταξινομηθούν αδρά σε σωματικά και ψυχικά. Τα σωματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, διαταραχή του ύπνου, αλλαγές στην όρεξη και στο σωματικό βάρος, ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση και ανηδονία (απώλεια ευχαρίστησης). Τα ψυχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν απελπισία, χαμηλή αυτοεκτίμηση, υπερβολική ή ακατάλληλη ενοχή και αυτοκτονικότητα. Συνήθως, η κατάθλιψη έχει μια υποτροπιάζουσα διαλείπουσα φύση, με υψηλό ποσοστό υποτροπής, έως 50% μετά το πρώτο επεισόδιο και έως 90% μετά το τρίτο επεισόδιο (Kupfer & Frank, 1993 ; American Psychiatric Association, 2022).

Η παθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί, βιολογικοί καθώς και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου (Sullivan et al., 2000 ; Dowlati et al., 2010).

Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει πάνω από 100 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Αυτές περιλαμβάνουν γενετικές παραλλαγές που συνδέονται με συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου

όπως η προμετωπιαίος φλοιός (SORCS3 στο χρωμόσωμα 10 και NEGR1 στο χρωμόσωμα 1) και με την νευρο-διαβίβαση/σηματοδότηση με ασβέστιο (CACNA1E και CACNA2D1), ντοπαμίνη (DRD2) και γλουταμινικό οξύ (GRIK5 και GRM5). Η πλειοψηφία των γονιδίων που εντοπίστηκαν είναι στο μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), περιοχή σημαντική για την αυτοανοσία. Η αθροιστική επίδραση αυτών των παραλλαγών είναι σχετικά μέτρια, με τους κοινούς μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς να συνεισφέρουν περίπου 9% στον κίνδυνο κατάθλιψης (Howard et al., 2019 ; Wray et al., 2007 ; Li et al., 2019).

Το γυναικείο φύλο, η έκθεση σε στρεσογόνα γεγονότα ζωής στην παιδική ηλικία και στην ενηλικίωση και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο είναι παράγοντες που σχετίζονται με κατάθλιψη. Παραδείγματα στρεσογόνων γεγονότων ζωής είναι το πένθος, η σωματική, συναισθηματική ή σεξουαλική κακοποίηση, ο χωρισμός, η ανεργία και τα οικονομικά προβλήματα (Kendler et al., 1999 ; Mandelli et al., 2015).

Οι στρεσογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και προκαλούν ήπια συστηματική φλεγμονή (Heim et al., 2008 ; Benros et al., 2013).

Η παθοφυσιολογία και η φαρμακευτική θεραπεία της κατάθλιψης βασίζεται έως τώρα στους νευροδιαβιβαστές της μονοαμίνης, ιδιαίτερα της σεροτονίνης. Όμως περίπου το 1/3 των ασθενών με κατάθλιψη δεν ανταποκρίνονται στη μονοαμινεργική θεραπεία, όπως στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs), υποδεικνύοντας ότι άλλοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην παθογένεση της ασθένειας (Trimble, 2002 ; Khandaker et al., 2017). Καταθλιπτικά συμπτώματα παρατηρούνται σε ποσοστό άνω του 1/3 των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (Dantzer et al., 2008 ; Dowlati et al., 2010 ; Lotrich, 2012). Η κατάθλιψη σχετίζεται με κακή συμμόρφωση στην θεραπεία, εξάρσεις των αυτοάνοσων νοσημάτων και μη ανταπόκριση στα φαρμακευτικά σχήματα. Αντιδιαμετρικά, η θεραπεία της κατάθλιψης από μόνη της μπορεί να βελτιώσει την αυτοάνοση νόσο (DiMatteo et al., 2000 ; Matcham et al., 2018 ; Matcham et al., 2015).

Νέα δεδομένα καταδεικνύουν την φλεγμονή ως γενεσιουργό αιτία εκδήλωσης της κατάθλιψης (Miller & Raison, 2015 ; Renault, 1987 ; Kent et al., 1992). Ασθενείς με κατάθλιψη έχουν βρεθεί ότι παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, όπως αύξηση των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του

παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), των διαλυτών υποδοχέων των και της πρωτεΐνης οξείας φάσης, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (Dowlati et al., 2010 ; Felger and Lotrich, 2013; Miller et al., 2009). Επιπλέον, γονιδιακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε μετά θάνατο σε δείγματα εγκεφαλικού ιστού ασθενών με κατάθλιψη βρέθηκε αυξημένη έκφραση των κυτταροκινών IL-1β, IL-18, IL-8, IL-12, λεμφοτοξίνη-α και ιντερφερόνη-γ (IFN)-γ (Shelton et al., 2010). Περισσότερο άμεσες ενδείξεις για τη συμμετοχή των κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης προέρχεται από τις παρατηρήσεις: (α) ότι η θεραπεία με αντι-TNFα είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη και αυξημένη CRP (Raison et al., 2013) και (β) ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνες τύπου I εμφάνισαν καταθλιπτική διάθεση, αγχώδη συμπτωματολογία και μειωμένη γνωστική λειτουργία (Miller et al., 2009). Ομοίως, σε ποντίκια, η συστηματική ή ενδοεγκεφαλική χορήγηση κυτταροκινών ή επαγωγέων κυτταροκινών οδηγεί σε καταθλιπτική συμπεριφορά (Fu et al., 2010). Τα σήματα των κυτταροκινών από την περιφέρεια μεταφέρονται στον εγκέφαλο με: α) δράση στο πνευμονογαστρικό νεύρο και ενεργοποίηση υποδοχέων τύπου Toll στα περικοιλιακά όργανα, β) αλληλεπίδραση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και γ) ενεργοποίηση της ινδολαμίνης-2,3-διοξυγενάσης που οδηγεί σε καταβολισμό της τρυπτοφάνης και μειωμένες συγκεντρώσεις σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Dantzer et al., 2008 ; Haroon et al., 2011).

Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι αυξημένα επίπεδα IL-6 και CRP σχετίζονται με συμπτώματα κατάθλιψης, όπως κόπωση, διαταραχή ύπνου και όρεξης (Jokela et al., 2016). Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάσουν τη διάθεση, την νόηση και την συμπεριφορά με: α) την μείωση διαθεσιμότητας της σεροτονίνης στις συνάψεις με τη διάσπαση της τρυπτοφάνης β) την αύξηση της προσυναπτικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης γ) την αύξηση του οξειδωτικού στρες λόγω της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου δ) την αύξηση του συναπτικού γλουταμινικού που οδηγεί σε τοξική διέγερση και ε) την μείωση της νευρο-τροφικής υποστήριξης και νευρο-γένεσης του ιππόκαμπου (Miller & Raison, 2015 ; Dantzer et al., 2008).

Μετα-αναλύσεις μελετών ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες νόσους κατέδειξαν ότι θεραπεία με ανταγωνιστές κυτταροκινών (αντι TNF, αντι IL-6, αντι IL-12/23, αντι IL-4/13 και αντι IL-17) βελτιώνουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα ταυτόχρονα με αυτά της βασικής νόσου (Kappelmann et al., 2016).

3.1.α. Ερωτηματολόγια Αξιολόγησης Κατάθλιψης

Για την αξιολόγηση της κατάθλιψης υπάρχουν επικυρωμένα διαθέσιμα ερωτηματολόγια, όπως το αυτοσυμπληρούμενο τεστ κατάθλιψης, Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς-9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9), η Κλίμακα Κατάθλιψης του Beck-2 (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) και η Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (Smarr & Keefer, 2011). Το PHQ-9 είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στις Ρευματολογικές Κλινικές καθώς είναι ένα επικυρωμένο και σύντομο, εργαλείο αυτοαναφοράς, ευρέως χρησιμοποιούμενο στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Επιπρόσθετα, ασθενείς με αρθρίτιδα απαντούν στο PHQ-9 ερωτηματολόγιο παρόμοια με ασθενείς χωρίς αρθρίτιδα, παρά ότι συμπεριλαμβάνονται ερωτήματα σχετικά με σωματικά συμπτώματα. Αυτό το ερωτηματολόγιο εννέα ερωτήσεων αξιολογεί τα καταθλιπτικά συμπτώματα των τελευταίων 2 εβδομάδων. Κάθε σύμπτωμα βαθμολογείται 0 όταν δεν υπάρχει, 1 όταν υφίσταται για πολλές ημέρες, 2 για περισσότερες από τις μισές ημέρες και 3 όταν υφίσταται σχεδόν κάθε μέρα, δίνοντας ένα συνολικό σκορ για τα καταθλιπτικά συμπτώματα 0-27. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε: χωρίς κατάθλιψη (σκορ 0-4), ήπια κατάθλιψη (5-9), μέτρια κατάθλιψη (10-14), μέτρια-σοβαρή κατάθλιψη (15-19) και σοβαρή κατάθλιψη (20-27). Η βαθμολογία PHQ-9 ≥ 10 έχει ευαισθησία 88% και ειδικότητα 88% για την μείζονα κατάθλιψη (Kroenke et al., 2001). Το BDI-II επίσης μπορεί να είναι χρήσιμο εφόσον επικεντρώνεται και αυτό κυρίως στη γνωστικές και ψυχολογική πτυχές της κατάθλιψης. Το HADS επίσης μετρά τόσο την κατάθλιψη και το άγχος, αλλά στερείται ερωτήσεων που να καλύπτουν τον αυτοκτονικό ιδεασμό, ο οποίος απαιτείται για την αξιολόγηση του κινδύνου. Όσον αφορά την αξιολόγηση του κινδύνου αυτοκτονίας, είναι σημαντικό για τους κλινικούς Ιατρούς να γνωρίζουν ότι ρωτώντας για την αυτοκτονία και τις σχετικές συμπεριφορές, δεν αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονίας (Dazzi et al., 2014).

Ο αυτοκτονικός ιδεασμός είναι συχνός στον γενικό πληθυσμό και σε άτομα με κατάθλιψη. Σύμφωνα με την Βρετανική Εθνική Ψυχιατρική Έρευνα Νοσηρότητας που διεξήχθη το 2000 στον γενικό πληθυσμό, σχεδόν ένα στα έξι άτομα είχε επιθυμία θανάτου ή είχε σκεφτεί να αυτοκτονήσει, ενώ το 4,4% του πληθυσμού της μελέτης προχώρησε σε απόπειρα αυτοκτονίας (Bebbington et al., 2010). Ο επιπολασμός των αυτοκτονικών σκέψεων σε άτομα με κατάθλιψη είναι υψηλότερος, κυμαινόμενος έως

και πάνω από 60% (Vuorilehto et al., 2014). Αν και ο αυτοκτονικός ιδεασμός είναι σχετικά συχνός, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά μπορεί να υποδείξουν υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονίας όπως η ύπαρξη σχεδίου αυτοκτονίας στο παρόν ή το παρελθόν και χρόνου σκέψης αυτοκτονίας (Nock et al., 2018). Το PHQ-9 μπορεί να είναι ένα καλό σημείο εκκίνησης για τον εντοπισμό του αυτοκτονικού ιδεασμού, και μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να εκτιμήσουν την ανάγκη παραπομπής του ασθενούς για εξειδικευμένες ψυχιατρικές υπηρεσίες.

3.1.β. Κατάθλιψη στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα

Η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα σχετίζεται με κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή (Barlow et al., 1993 ; Bair et al., 2003 ; Zhao et al., 2018 ; Zou et al., 2016). Η εκτίμηση του επιπολασμού της κατάθλιψης στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, που εκτιμάται από 5-55%, περιπλέκεται από την διάκριση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας και της μη-ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας, τον σχεδιασμό των μελετών, ενώ υπάρχουν και διαφορετικά ερωτηματολόγια με μεταβλητά όρια βαθμολογίας για τον ορισμό της κατάθλιψης (Baraliakos & Braun, 2015). Το ποσοστό των ανδρών ασθενών είναι υψηλότερο στις κοόρτες ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, ενώ στην μη-ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα η αναλογία των φύλων είναι η ίδια (Navarro-Compán et al., 2021). Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν διακρίνουν με σαφήνεια διαφορά στην επίδραση της νόσου στην ψυχική υγεία ανάμεσα στα δύο φύλα (Park et al., 2020).

Η λειτουργική δυσλειτουργία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα αλλά και οι δύο καταστάσεις συνδέονται με παρόμοια επιβάρυνση στη σωματική λειτουργία, τη ψυχική υγεία, την ικανότητα για εργασία και την ποιότητα ζωής (Boonen et al., 2015). Η ενεργότητα της νόσου, οι δομικές βλάβες, η μειωμένη λειτουργικότητα, η χαμηλή ποιότητα ζωής, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η χαμηλή παραγωγικότητα στην εργασία, η κόπωση, οι διαταραχές στον ύπνο και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης (Garrido-Cumbrera et al., 2019 ; Kilic et al., 2014 ; Miller & Raison, 2015 ; Zhao et al., 2018).

Ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένες τιμές CRP και των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-6 στο πλάσμα, οδηγώντας στην υπόθεση ότι η φλεγμονή συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της

κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής (Dowlati et al., 2010 ; Hou et al., 2017 ; Miller & Raison, 2015).

Ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF)-κΒ και το φλεγμονόσωμα συμμετέχουν τόσο στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα όσο και στην κατάθλιψη. Η παραγωγή αυτών των φλεγμονωδών πρωτεϊνών ενεργοποιείται από το στρες μέσω του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων, με απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμινών και επακόλουθη παραγωγή IL-1β και IL-18 (Iwata et al., 2013 ; Franchi et al., 2009).

Η φλεγμονή στις ενθέσεις, τις αρθρώσεις και τη σπονδυλική στήλη μπορεί να οδηγήσει σταδιακά, χωρίς την χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, σε μειωμένη κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης, δυσκαμψία, κόπωση και διαταραχές ύπνου.

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για κοινό γενετικό υπόβαθρο της κατάθλιψης και της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας, όμως αναδυόμενα στοιχεία καταδεικνύουν μια πιθανή κοινή γενετική βάση για αριθμό νευροψυχιατρικών και ανοσολογικών διαταραχών. Μελέτη που διερεύνησε γενετικές παραλλαγές που συσχετίζουν ψυχιατρικές νόσους (σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και αυτισμό) με αυτοάνοσα νοσήματα (νόσος του Crohn, Ελκώδη Κολίτιδα, Σκλήρυνση κατά πλάκας, Ψωρίαση, Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και ινσουλινοεξαρτώμενο Σακχαρώδη Διαβήτη) ανέφερε γενετική πλειοτροπία σε 24 από τα 35 ζεύγη ψυχιατρικών-ανοσολογικών νόσων (Wang et al., 2015).

Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies - GWAS) που θα χρησιμοποιήσουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, μπορεί να αποκαλύψουν πιθανή κοινή γενετική βάση για την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με την κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά δυσκολία να αποκοιμηθούν και να ξυπνήσουν, χαμηλή ποιότητα ύπνου, αποφρακτική άπνοια ύπνου και πρωινή δυσκαμψία, με αποτέλεσμα την διαταραχή στην ψυχική υγεία (Abad et al., 2008). Επίσης στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα μπορεί να συνυπάρχουν και συννοσηρότητες όπως προσβολή του καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού συστήματός και των οφθαλμών, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης (Smith et al., 2014).

Επιπρόσθετα, η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης και ανικανότητας για εργασία, με επακόλουθο την οικονομική

επιβάρυνση του ασθενούς (Sundquist et al., 2008 ; Ulus et al., 2018). Ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα παρουσιάζουν μειωμένη εργασιακή παραγωγικότητα, περιορισμένη πιθανότητα εργασιακής εξέλιξης, υψηλότερα ποσοστά ανεργίας, παραιτήσεων και ημερών απουσίας από την εργασία, ενώ επηρεάζεται δυσμενώς η οικογενειακή και κοινωνική τους ζωή (Molto et al., 2016 ; Ramonda et al., 2016 ; Healey et al., 2010).

Η παρουσία κατάθλιψης επηρεάζει αρνητικά τις υποκειμενικές αναφορές του ασθενή για τον πόνο και την ενεργότητα της νόσου στα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της νόσου, βάσει των οποίων λαμβάνονται οι θεραπευτικές αποφάσεις (Kilic et al., 2014 ; Woo, 2010). Αντίστροφα, το άγχος και η κατάθλιψη συσχετίζονται ισχυρότερα με την ενεργότητα της νόσου και τις λειτουργικές βλάβες ακόμα και από το κάπνισμα ή την κατάχρηση αιθανόλης (Zhao et al., 2018).

Έχει παρατηρηθεί ότι η επίδραση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας στην ψυχική υγεία είναι πιο σοβαρή ακόμα και από τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. Έχει αναφερθεί και αυξημένος κίνδυνος αυτοτραυματισμού, χωρίς να υπάρχει ανάλογη αναφορά για την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (Kuriya et al., 2020).

Μελέτες στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν προσδιορίσει τον αντίκτυπο της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας στην ψυχική υγεία του ασθενούς και περιγράφει τους επιβαρυντικούς παράγοντες (Redeker et al., 2018 ; Sundquist et al., 2008 ; Zhao et al., 2018). Σε μελέτη από την Κίνα, η μείζονα καταθλιπτική και αγχώδης διαταραχή παρατηρήθηκε αντίστοιχα στο 10,6% και 15,6% των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (Chan et al., 2014). Στην Τουρκία αναφέρεται κατάθλιψη στο 44% και άγχος στο 22,5% των ασθενών, ενώ στο Ταϊβάν το 25% παρουσίασε ήπια έως μέτρια καταθλιπτική διαταραχή (Kilic et al., 2014 ; Fang et al., 2019).

Στην καθημερινή κλινική πράξη της αντιμετώπισης ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης είναι σημαντική για την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής. Ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή παρουσιάζουν χαμηλή συμμόρφωση στην προτεινόμενη θεραπεία, κακή ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες και μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου, υπογραμμίζοντας την ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας αυτών των διαταραχών (Zhao et al., 2021 ; Matcham et al., 2018 ; Matcham et al., 2015).

Είναι σημαντικό για τους κλινικούς Ιατρούς να αξιολογούν και να θεραπεύουν την κατάθλιψη στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα αντί να θεωρούν την κατάθλιψη ως αναπόφευκτο αποτέλεσμα της αρθρίτιδας, του πόνου και της κακής ποιότητας ζωής. Η αξιολόγηση της κατάθλιψης στις Ρευματολογικές Κλινικές είναι σημαντική για την ταυτοποίηση των ασθενών και να προσαρμόζεται η στρατηγική διαχείρισης τους αναλόγως με την σοβαρότητα της κατάθλιψης και τους πιθανούς κινδύνους. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία έναντι των Ρευματικών Παθήσεων (European League Against Rheumatism-EULAR) προτείνει συστάσεις για τον έλεγχο της κατάθλιψης μεταξύ των άλλων συνοσηροτήτων των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων (Baillet et al., 2016).

3.2. Αντιλαμβανόμενο στρες

Ως στρες ορίζεται ως η σύνθετη ψυχοφυσιολογική αντίδραση του οργανισμού στην απειλή και διαταραχή της ομοιόστασης, της ψυχικής και σωματικής ισορροπίας (Schneiderman et al., 2005). Η ομοιόσταση αποτελεί βασική έννοια στον ορισμό του στρες και αποτελεί δυναμική και σύνθετη ισορροπία, η οποία συμβάλλει στη διατήρηση τη ζωής. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει διάφορα συστήματα ομοιόστασης, όπως το ανοσολογικό, το μεταβολικό, του ύπνου, του πόνου, του φόβου, του θυμού, της αμοιβής και τιμωρίας και του στρες. Η υγιής ομοιόσταση ονομάζεται και εύσταση (eustasis), ενώ επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης προσαρμογής, ο οργανισμός βιώνει την κακόσταση (cacostasis).

Το στρες με κριτήριο το βαθμό που είναι επιβλαβές ή όχι ταξινομείται στο: α) Εξαντλητικό στρες (distress), που αποτελεί την νοσογόνο έκφραση του στρες και συνδέεται με μία πληθώρα παθολογικών αντιδράσεων β) Αποδοτικό στρες (eustress), πού είναι ο αντίποδας του εξαντλητικού στρες, και λειτουργεί ως η κινητήρια δύναμη για την ανθρώπινη απόδοση και αντίδραση και γ) Ουδέτερο στρες (neutral stress), χωρίς κάποια θετική ή αρνητική επίδραση. Με κριτήριο τη χρονική διάρκεια και την ένταση της επίδρασης διακρίνεται σε: α) Χρόνιο στρες, με μακροχρόνια επίδραση και επιβλαβείς για την υγεία συνέπειες και β) Οξύ στρες, με μεγάλη ένταση αλλά μικρή διάρκεια και για αυτό ονομάζεται και επιφανειακό ή άμεσο (acute) στρες. Με κριτήριο την πηγή προέλευσης του στρες κατηγοριοποιείται σε: α) Σωματικό στρες, με την καταβολή των σωματικών δυνάμεων για την πραγματοποίηση κάποιας εντατικής σωματικής δραστηριότητας β) Περιβαλλοντικό στρες, με έκθεση σε

δυσμενείς περιβαλλοντολογικές συνθήκες, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση και η κλιματική αλλαγή και γ) Ψυχολογικό στρες, με κινητοποίηση των ατομικών μηχανισμών ανταπόκρισης από συμπεριφορικές, γνωστικές και ψυχολογικές αιτίες (Lazarus & Launier, 1978).

Το νοσογόνο στρες αποτελεί την αντίδραση του ατόμου σε μία ‘αφύσικη’ ή απειλητική κατάσταση, ξεπερνά τις προσαρμοστικές του ικανότητες, προκαλεί υποκειμενική αίσθηση πίεσης ή δυσφορίας και οδηγεί σε συμπεριφορικές και σωματικές δυσλειτουργίες. Το παρατεταμένο στρες μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία άγχους, με εκδήλωση φόβου ή ανησυχίας, και μπορεί να συνεχίζει να υπάρχει ακόμα και αν εκλείψει η γενεσιουργός στρεσογόνος κατάσταση. Το άγχος και το στρες είναι έννοιες διαφορετικές αλλά και αλληλένδετες, καθώς η αδυναμία να ανταπεξέλθει κάποιος στο στρες μπορεί να οδηγήσει σε άγχος, ενώ η εγκατάσταση κάποιας διαταραχής του άγχους αποδυναμώνει το άτομο με αποτέλεσμα την ανεπιτυχή διαχείριση του στρες (Chrousos, 1992 ; Hobfoll, 1998).

Η σχέση μεταξύ στρες και ασθένειας είναι περίπλοκη και η πιθανότητα ένα στρεσογόνο γεγονός να προκαλέσει ασθένεια διαφέρει μεταξύ των ατόμων. Για να οδηγήσει το στρες σε ασθένεια συμμετέχουν πολλοί παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, οι μηχανισμοί αντιμετώπισης, η κοινωνική υποστήριξη και η προσωπικότητα του κάθε ατόμου. Διάφορες μορφές στρες είναι καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες εμφάνισης νοσημάτων με αυξημένη θνησιμότητα όπως οι νεοπλασίες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο αυτοκτονικός ιδεασμός (Schneiderman et al., 2005).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα προκαλούνται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα απορρυθμίζεται και επιτίθεται στον ίδιο υγιή ιστό. Παράγοντες κινδύνου για την έναρξη της αυτοανοσίας είναι γενετικοί και περιβαλλοντικοί. Σημαντικοί γενετικοί παράγοντες βρίσκονται στα ανθρώπινα αντιγόνα λευκοκυττάρων (Human Leukocyte Antigens - HLA) καθώς και στα μη-HLA γονίδια. Ισχυροί περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν οι λοιμώξεις, το κάπνισμα η κακή διατροφή και η παχυσαρκία (Davidson & Diamond, 2001 ; Sharif et al., 2018).

Η συσχέτιση μεταξύ στρες και αυτοανοσίας δεν έχει με ακρίβεια καθορισθεί. Ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, και άλλοι παράγοντες φαίνεται να συμμετέχουν, ενώ ο ρόλος του στρες στην πρόκληση και πορεία των αυτοανόσων νοσημάτων πολλές φορές παραβλέπεται.

Το στρες έχει περιγραφεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση αλλά και την έξαρση των συμπτωμάτων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, η Σκλήρυνση κατά Πλάκας, η νόσος του Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. (Herrmann et al., 2000 ; Mohr et al., 2004 ; Bitton et al., 2008 ; Birmingham et al., 2006 ; Sharif et al., 2018). Επιπρόσθετα, η ψυχολογική και η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία με στόχο τη μείωση των επιπέδων στρες αποδείχθηκε αποτελεσματική σε πολλές αυτοάνοσες νόσους (Davis et al., 2015 ; Mohr et al., 2012; Wahed et al., 2010 ; Navarrete-Navarrete et al., 2010).

Ενώ υπάρχουν δεδομένα για το στρες και τα προαναφερθέντα αυτοάνοσα, φλεγμονώδη νοσήματα, δεν υπάρχει καμία αναφορά στην βιβλιογραφία για την παρουσία του αντιλαμβανόμενου στρες και την επίδραση του στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

3.2.α. Νευροενδοκρινική αντίδραση στο στρες

Κατεχολαμίνες

Έχει αποδειχθεί ότι το συμπαθητικό σύστημα νευρώνει άμεσα τα πρωτογενή και δευτερογενή λεμφοειδή όργανα όπως οι λεμφαδένες, ο μυελός των οστών και ο σπλήνας (Felten et al., 1985). Οι κατεχολαμίνες απελευθερώνονται από το εγκεφαλικό στέλεχος και από τον μυελό των επινεφριδίων (μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων), συνδέονται στους αδρενεργικούς υποδοχείς των Β και Τ λεμφοκυττάρων, μακροφάγων, μονοκυττάρων και των φυσικά φονικών κυττάρων και επάγουν την χυμική ανοσία και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-1β (Charmandari et al., 2005 ; Sanders et al., 1997).

Γλυκοκορτικοειδή

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal-HPA axis) είναι σημαντικός στην απόκριση του ανοσοποιητικού στο στρες. Η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (corticotrophin-releasing hormone (CRH) απελευθερώνεται από τους νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου και επάγει την έκκριση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (adrenocorticotrophic hormone - ACTH). Αυτή η πεπτιδική ορμόνη δρα στα επινεφρίδια, με απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η έκκριση γλυκοκορτικοειδών,

όπως η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη, καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία και προάγουν το χυμικό σκέλος της ανοσολογικής απόκρισης (Ramírez et al., 1996 ; Blotta et al., 1997).

Και άλλα μόρια του νευροενδοκρινικού συστήματος επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα στο στρες, όπως η προσταγλανδίνη E2 που αναστέλλει την παραγωγή IL-12 και την δράση του υποδοχέα της, και η μειωμένη στεροειδής ορμόνη δεϋδροεπιανδροστερόνη που ελαττώνει την Th1 απόκριση των λεμφοκυττάρων (Wu et al., 1998 ; Tsatsoulis, 2006).

3.2.β. Ανοσολογία του στρες

Μακροφάγα και μικρογλοιακά κύτταρα

Τα μονοκύτταρα της φυσικής ανοσίας επηρεάζονται σημαντικά από το χρόνιο στρες. Φυσιολογικά τα μονοκύτταρα εξελίσσονται σε μακροφάγα στους ιστούς και συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων. Στο χρόνιο στρες, η δράση των γλυκοκορτικοειδών μειώνεται στα μονοκύτταρα, οδηγώντας σε φλεγμονή μέσω σηματοδότησης του nuclear factor -kappa B (NF-κB) (Miller et al., 2014).

Εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα μικρογλοιακά κύτταρα δρουν ως συστατικά της φυσικής ανοσίας, με ρόλο στην νευροανοσιακή απάντηση στο στρες, εκκρίνοντας φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και πρωτεΐνες (Kettenmann et al., 2011).

Στο περιφερικό νευρικό σύστημα, η αυξημένη παραγωγή κατεχολαμινών στο χρόνιο stress σχετίζεται με αύξηση των μονοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων στην κυκλοφορία, όπως καταδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) (Dhabhar et al., 2012). Τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στον εγκέφαλο, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διαφοροποιούνται σε έναν μοναδικό υπότυπο μακροφάγων που αναφέρονται ως μακροφάγα του εγκεφάλου (Wohleb et al., 2014).

Η θεωρία της νευροφλεγμονής που προκαλείται από το στρες επιβεβαιώνεται και σε μια πρόσφατη μελέτη, όπου σε άτομα με διαταραχή μετατραυματικού στρες (Post-traumatic stress disorder, PTSD) ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα IL-6 και IL-10 στον ορό. Αυτές οι κυτταροκίνες διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αυξάνουν τα

μικρογλοιακά επίπεδα IL-6 και TNF-α και επάγουν μια φλεγμονώδη διεργασία εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος (de Oliveira et al., 2018).

Χυμική ανοσολογική απόκριση

Το στρες εκτός της φυσικής ενεργοποιεί κυρίως την επίκτητη ανοσία. Ο πληθυσμός των B-λεμφοκυττάρων στον σπλήνα επάγεται από στρεσογόνα ερεθίσματα. Ποντίκια που εκτέθηκαν σε χρόνια ήπια στρες παρουσίασαν αύξηση των ανώριμων B λεμφοκυττάρων και της οριακής ζώνης, μείωση των θυλακιωδών B κυττάρων και επαγωγή πλασματοκυττάρων (Gurfein et al., 2017). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται στη νόσο του Graves, όπου τα B λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα που δρουν ως αγωνιστές της TSH, υπεύθυνη για τα κλασικά συμπτώματα της ασθένειας (Falgarone et al., 2013).

3.2.γ. Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Αντιλαμβανόμενου στρες

Η Κλίμακα του Αντιλαμβανόμενου Στρες (Perceived Stress Scale-14, PSS-14) αποτελεί μία από τις πλέον χρησιμοποιούμενες μεθόδους αξιολόγησης του στρες. Η κλίμακα αναπτύχθηκε αρχικά το 1983 από την Cohen et al και σχεδιάστηκε για να αξιολογεί το βαθμό του στρες που βιώνεται σε απρόβλεπτες, εκτός ελέγχου και φορτωμένες συναισθηματικά καταστάσεις. Το PSS-14 έχει 14 στοιχεία με επτά αρνητικά στοιχεία (π.χ., "Ανίκανος/η να ελέγξετε τα σημαντικά πράγματα στην ζωή σας;") και επτά θετικά στοιχεία (π.χ. "Σίγουρος/η για την ικανότητά σας να χειριστείτε τα προσωπικά σας προβλήματα;"). Μέχρι σήμερα, το PSS-14 έχει μεταφραστεί, αξιολογηθεί και επικυρωθεί σε περισσότερες από 20 γλώσσες, μεταξύ αυτών και στα Ελληνικά (Cohen et al., 1983 ; Lee, 2012).

Τα στοιχεία του PSS-14 σχεδιάστηκαν για να αξιοποιήσουν το βαθμό στον οποίο οι ερωτηθέντες θεωρούν τη ζωή τους απρόβλεπτη, ανεξέλεγκτη και φορτωμένη με υποχρεώσεις. Αυτά οι τρεις καταστάσεις έχουν επανειλημμένα θεωρηθεί κεντρικά συστατικά της εμπειρίας του στρες (Averill, 1973; Cohen, 1978 ; Seligman, 1975). Η κλίμακα περιλαμβάνει επίσης μια σειρά άμεσων ερωτημάτων που σχετίζονται με τα τρέχοντα επίπεδα του βιωμένου στρες. Το PSS-14 είναι ένα σύντομο ερωτηματολόγιο που μπορεί να συμπληρωθεί σε λίγα λεπτά και είναι εύκολο να βαθμολογηθεί. Η προγνωστική εγκυρότητα του μειώνεται μετά από τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες, εφόσον το αντιλαμβανόμενο στρες επηρεάζεται από τα καθημερινά προβλήματα, τα

σημαντικά γεγονότα και τις αλλαγές στους τρόπους αντιμετώπισης των (Averill, 1973).

Το PSS-14 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί εάν το αντιλαμβανόμενο στρες είναι αιτιολογικός ή παράγοντας κινδύνου για διαταραχές συμπεριφοράς ή εκδήλωσης ψυχικής νόσου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να εξετάσει πιο προσεκτικά τη διαδικασία με την οποία λειτουργούν οι διάφοροι παράγοντες που καθορίζουν την σχέση στρες / ψυχικής νόσου. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να προσδιοριστεί εάν η κοινωνική υποστήριξη προστατεύει από τις νοσογόνες επιπτώσεις των στρεσογόνων γεγονότων, μεταβάλλοντας την εκτίμηση αυτών των γεγονότων ή μεταβάλλοντας τη διαδικασία με την οποία το εκτιμώμενο άγχος συμμετέχει στην έκβαση μιας ασθένειας. Τέλος, το PSS-14 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεταβλητή έκβασης, μετρώντας τα επίπεδα στρες των ανθρώπων ως συνάρτηση αντικειμενικών στρεσογόνων γεγονότων, τρόπων αντιμετώπισης και παραγόντων προσωπικότητας (Miller & Seligman, 1975 ; Cooper, 1990 ; Kobasa, 1979 ; Pearlin et al., 1981).

Συνοπτικά, το PSS-14 είναι ένα σύντομο και εύκολο στη διαχείριση ερωτηματολόγιο μέτρησης των στρεσογόνων καταστάσεων της ζωής ενός ατόμου. Έχει αξιολογηθεί και επικυρωθεί και στην Ελληνική γλώσσα. Διαθέτει ουσιαστική αξιοπιστία και εγκυρότητα και αποτελεί σημαντικό εργαλείο για εκτίμηση του ρόλου του αντιλαμβανόμενου στρες στην πρόκληση των διαταραχών της συμπεριφοράς και ψυχικών νόσων.

3.3. Σύνοψη Βιβλιογραφικών δεδομένων

Η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από πρωινή δυσκαμψία, κόπωση και χρόνια οσφυαλγία, με επίπτωση στην λειτουργικότητα, την ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης κυμαίνεται από 15% έως 52%, ανάλογα με την εργαλεία ελέγχου που χρησιμοποιούνται και τους δημογραφικούς παράγοντες. Ο ακριβής υπολογισμός του επιπολασμού της κατάθλιψης είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα για την ευαισθητοποίηση της επιστημονικής κοινότητας και την σωστότερη διαχείριση αυτής της συννοσηρότητας (Barlow et al., 1993 ; Bair et al., 2003 ; Zhao et al., 2018 ; Zou et al., 2016).

Η διάγνωση της κατάθλιψης απαιτεί διάθεση ικανού χρόνου και εξειδικευμένες γνώσεις. Τα σταθμισμένα ερωτηματολόγια αποτελούν εύχρηστα, γρήγορα και έγκυρα εργαλεία ελέγχου που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη και την έρευνα για την αναγνώριση της κατάθλιψης στους ασθενείς. Η παρουσία κατάθλιψης επηρεάζει τον αναφερόμενο πόνο και την δυσλειτουργία του ασθενή, τα οποία αποτυπώνονται στις μεθόδους αξιολόγησης της ενεργότητας της νόσου όπως είναι ο ASDAS. Αντίστροφα και η ενεργός, σοβαρή Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης (Redeker et al., 2018 ; Sundquist et al., 2008 ; Zhao et al., 2018). Επιπρόσθετα, ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και κατάθλιψη παρουσιάζουν χαμηλή συμμόρφωση στην θεραπεία, κακή ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες και μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου, υπογραμμίζοντας την ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας αυτής της συννοσηρότητας (Zhao et al., 2021 ; Matcham et al., 2018 ; Matcham et al., 2015).

Τονίζεται όμως, ότι με τα έως τώρα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία η κατάθλιψη στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα δεν έχει συστηματικά αξιολογηθεί και δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια ο επιπολασμός της και η επίδραση της ως συννοσηρότητα στην ενεργότητα της φλεγμονώδους νόσου. Ιδιαίτερα, υπάρχει πλήρης απουσία δεδομένων για την κατάθλιψη σε Έλληνες ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

Το αντιλαμβανόμενο στρες αναφέρεται ότι συμμετέχει στην εμφάνιση αλλά και την ευόδωση των συμπτωμάτων αυτοανόσων νοσημάτων όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, η Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, η Σκλήρυνση κατά Πλάκας, η νόσος του Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Herrmann et al., 2000 ; Mohr et al., 2004 ; Bitton et al., 2008 ; Birmingham et al., 2006 ; Sharif et al., 2018).

Όμως, για το αντιλαμβανόμενο στρες δεν υπάρχει καμία έως τώρα αναφορά στην βιβλιογραφία για την συχνότητα του στους ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και την επίδραση του στις εκβάσεις και στην ενεργότητα της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1. Στόχοι

Η συνυπάρχουσα κατάθλιψη και στρες μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική συμπτωματολογία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας, να ευοδώσουν την ενεργότητα της νόσου και να επιφέρουν χαμηλή συμμόρφωση και αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής.

Στόχοι την μελέτης ήταν:

- α) Η αξιολόγηση της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες σε Έλληνες ασθενείς με καλά τεκμηριωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.
- β) Η καταγραφή πιθανής διαφοράς στην παρουσία κατάθλιψης και αντιλαμβανόμενου στρες μεταξύ των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με υψηλή (ASDAS>2,1) και χαμηλή (ASDAS<2,1) ενεργότητα της νόσου.
- γ) Η εύρεση πιθανής συσχέτισης της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με την ενεργότητα της νόσου και κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες, όπως το φύλο, την ηλικία, την διάρκεια της νόσου, το μηνιαίο εισόδημα, και την οικογενειακή κατάσταση.

4.2. Μεθοδολογία

Σε αυτήν την συγχρονική (cross-sectional) μελέτη παρατήρησης μελετήθηκαν, από τον Σεπτέμβριο του 2023 έως τον Απρίλιο του 2024, 220 (78%) από τους 282 ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα που εξετάστηκαν στην Ρευματολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών. Οι 110 ασθενείς παρουσίαζαν υψηλή ενεργότητα της νόσου με ASDAS>2,1 και οι υπόλοιποι 110 χαμηλή ενεργότητα με ASDAS<2,1. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη πληρούσαν τα κριτήρια: α) η διάγνωση της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας έγινε με τα κριτήρια της ASAS (Rudwaleit et al., 2009) β) ήταν ηλικίας 18 ετών και άνω γ) δεν είχαν ψυχιατρική νόσο και δ) δεν ελάμβαναν ψυχοτρόπες ουσίες. Όλες οι αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένων και των

κοινωνικο-δημογραφικών και κλινικών δεδομένων, έγιναν από τον ίδιο Ερευνητή - Ιατρό.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την βαθμολογία ενεργότητας της νόσου ASDAS. Ο δείκτης ASDAS είναι μια κλίμακα που περιέχει αυτοαξιολογούμενα μέτρα και δείκτη φλεγμονής (CRP), και αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει τόσο το υποκειμενικό όσο και το αντικειμενικό μέρος της ενεργότητας της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας. Περιλαμβάνει την εκτίμηση του ασθενή για τον πόνο στη σπονδυλική στήλη και τα ισχία (0-10 / Καθόλου – Πολύ Υψηλό), τον πόνο και οίδημα στις περιφερικές αρθρώσεις (0-10 / Καθόλου – Πολύ Υψηλό), την διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας (0-10 / Καθόλου -περισσότερες από 2 ώρες) και για την σφαιρική ενεργότητα της Σπονδυλοαρθρίτιδας την προηγούμενη εβδομάδα (0-10 / Καμία – Πολύ Υψηλή). Η CRP μετράται σε mg/l. Η τιμή του ASDAS-CRP υπολογίζεται από τον τύπο $0.12 \times \text{Τιμή Πόνου Σπονδυλικής Στήλης} + 0.058 \times \text{Τιμή Διάρκειας πρωινής δυσκαμψίας} + 0.11 \times \text{Τιμή Σφαιρικής εκτίμησης του ασθενή} + 0.07 \times \text{Τιμή Πόνου/Οιδήματος περιφερικών αρθρώσεων} + 0.58 \times \ln(\text{CRP}+1)$. Τα αποτελέσματα αξιολογούνται ως εξής: $>3,5$ πολύ υψηλή ενεργότητα της νόσου, μεταξύ 2,1 - 3,5 είναι υψηλή ενεργότητα της νόσου, μεταξύ 2,1 και 1,3 είναι χαμηλή ενεργότητα της νόσου και κάτω από 1,3 είναι ανενεργή νόσος. Στην καθημερινή κλινική πρακτική τιμή $< 2,1$ αντανακλά σε καλή λειτουργικότητα, χωρίς έντονο πόνο και θεωρείται τιμή που δεν απαιτεί την εντατικοποίηση της αγωγής με προσθήκη ισχυρής ανοσοτροποποιητικής αγωγής με βιολογικούς παράγοντες (anti-TNFα, anti-IL17A) ή στοχευμένα συνθετικά DMARDs (JAK αναστολείς). Αντίθετα τιμή ASDAS $>2,1$ επιτάσσει εντατικοποίηση της ανοσοτροποποιητικής αγωγής (Smolen et al., 2017 ; Ward et al., 2019 ; Rudwaleit et al., 2009 ; van der Heijde et al., 2017).

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν τα κάτωθι ερωτηματολόγια:

α) Ερωτηματολόγιο κοινωνικο-δημογραφικών και κλινικών δεδομένων το οποίο δομήθηκε από τον Ιατρό-Ερευνητή και περιέλαβε δεδομένα για την ηλικία, το φύλο, την διάρκεια της νόσου, το μηνιαίο το εισόδημα (>1.200 ευρώ ή <1.200 ευρώ) και την οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένος/η ή ανύπαντρος/η - διαζευγμένος/η).

β) Η αξιολόγηση της κατάθλιψης έγινε με το Αυτοσυμπληρούμενο Τέστ Κατάθλιψης, Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς-9 (Patient Health Questionnaire-9 - PHQ-9). Αυτό το ερωτηματολόγιο εννέα ερωτήσεων αξιολογεί τα καταθλιπτικά συμπτώματα των τελευταίων 2 εβδομάδων. Κάθε σύμπτωμα βαθμολογείται 0 όταν δεν υπάρχει, 1 όταν υφίσταται για πολλές ημέρες, 2 για περισσότερες από τις μισές ημέρες και 3 όταν

υφίσταται σχεδόν κάθε μέρα, δίνοντας ένα συνολικό σκορ για τα καταθλιπτικά συμπτώματα 0-27. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε: χωρίς κατάθλιψη (σκορ 0-4), ήπια κατάθλιψη (5-9), μέτρια κατάθλιψη (10-14), μέτρια σοβαρή κατάθλιψη (15-19) και σοβαρή κατάθλιψη (20-27). Η βαθμολογία PHQ-9 ≥ 10 έχει ευαισθησία 88% και ειδικότητα 88% για την μείζονα κατάθλιψη (Kroenke et al., 2001). Το ερωτηματολόγιο είναι σταθμισμένο και μεταφρασμένο στα Ελληνικά και διατίθεται ελεύθερα προς χρήση από τους δημιουργούς τους (Hyphantis et al., 2011).

γ) Η αξιολόγηση του Αντιλαμβανόμενου Στρες έγινε με την κλίμακα Perceived Stress Scale-14 (PSS-14) (Cohen et al). Το PSS-14 έχει 14 στοιχεία με επτά αρνητικά και επτά θετικά στοιχεία. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 0-56. Η ταξινόμηση γίνεται σε χαμηλό στρες (0-18), μέτριο στρες (19-37) και υψηλό στρες (38-56). Και αυτό το ερωτηματολόγιο είναι σταθμισμένο και μεταφρασμένο στα Ελληνικά και διατίθεται ελεύθερα προς χρήση (Katsarou et al., 2012).

4.3. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα λογισμικά SPSS 28.0 και GraphPad Prism 10. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm SD και αναλύθηκαν με την συνάρτηση t-test. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression) χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση των μεταβλητών που επηρεάζουν την κατάθλιψη και το άγχος σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Συντελεστής συσχέτισης του Pearson, r : 0,0-0,2, υποδηλώνει πολύ χαμηλή συνάφεια μεταξύ των μεταβλητών, 0,2-0,4 χαμηλή, 0,4-0,6 μέτρια συνάφεια και 0,6-1 ισχυρή συνάφεια μεταξύ των μεταβλητών. $p < 0,05$ καταδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά.

4.4. Ηθικά ζητήματα

Η μελέτη και τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν και συμπλήρωσαν το έντυπο συγκατάθεσης. Οι πληροφορίες των ερωτηματολογίων παρέμειναν αυστηρά απόρρητες και τηρήθηκε πλήρως η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα των δεδομένων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 220 ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα απάντησαν στα PHQ-9 και PSS-14 ερωτηματολόγια. 110 ασθενείς (το 50% του συνόλου) παρουσίασαν ενεργό νόσο με ASDAS >2,1, ενώ οι υπόλοιποι 110 (το άλλο 50%) είχε χαμηλή ενεργότητα νόσου με ASDAS <2,1. Το 46% ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ήταν άρρενες, το 39,1% ήταν παντρεμένοι και το 21,36% παρουσίασαν μηνιαίο εισόδημα > 1.200 ευρώ. Η μέση (mean) ηλικία του συνόλου των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ήταν 45,69 έτη με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD) 11,72 και η μέση διάρκεια της νόσου 56,70 μήνες με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD) 62,53 (Πίνακας 1).

Πίνακας 1:

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

	Συνολικός πληθυσμός με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (N=220)
Ηλικία (έτη), μέση (SD)	46.1 (12.2)
Άρρενες, ν (%)	101 (46.0)
Διάρκεια νόσου (μήνες), μέση (SD)	56,7 (62,53)
Παντρεμένοι, ν (%)	86 (39,1)
Μηνιαίο Εισόδημα >1.200 ευρώ, ν (%)	47 (21,4)

Η μέση (mean) ηλικία του συνόλου των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και ASDAS >2,1 ήταν 47,85 έτη με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD): 11,98, και η μέση διάρκεια της νόσου 66,92 μήνες με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD):74,18. Αντίστοιχα, η ηλικία των ασθενών με ASDAS < 2,1 ήταν 43,06 έτη με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD):10,99, και η μέση διάρκεια της νόσου 46,48 μήνες με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD):46,27.

Το σύνολο των 220 ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα παρουσίασε μέση τιμή βαθμολογίας στο PHQ-9 ερωτηματολόγιο:13,13 με σταθερή απόκλιση (standard

deviation – SD):30,41 που αντιστοιχεί σε μέτρια κατάθλιψη, και μέση τιμή στο PSS-14 ερωτηματολόγιο: 30,41 με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD):11,52 που αντιστοιχεί σε μέτριο στρες. Σε 128 ασθενείς (58,18%) καταγράφηκε στο PHQ-9 βαθμολογία μέτριας έως σοβαρής κατάθλιψης (10-27) και σε 170 ασθενείς (77,27%) καταγράφηκε στο PSS-14 βαθμολογία μέτριου έως σοβαρού στρες.

Σε 48 ασθενείς (43,63%) με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και ASDAS>2,1 καταγράφηκε στο PHQ-9 βαθμολογία σοβαρής κατάθλιψης (20-27), σε 57 (51,81%) μέτρια σοβαρή (15-19), σε 4 (3,63%) μέτρια κατάθλιψη (10-14), σε 1 (0,90%) ήπια κατάθλιψη (5-9) και σε κανένα ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία απουσίας κατάθλιψης (0-4). Σε αντιπαράθεση στους ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και ASDAS< 2,1 καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο PHQ-9. Αναλυτικά, σε κανένα ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία σοβαρής κατάθλιψης (20-27), σε 3 (2,72%) μέτρια σοβαρή (15-19), σε 12 (10,91%) μέτρια κατάθλιψη (10-14), σε 85 (77,27%) ήπια κατάθλιψη (5-9) και σε 10 (9,1) απουσία κατάθλιψης (0-4) (Πίνακας 2 και Γράφημα 1).

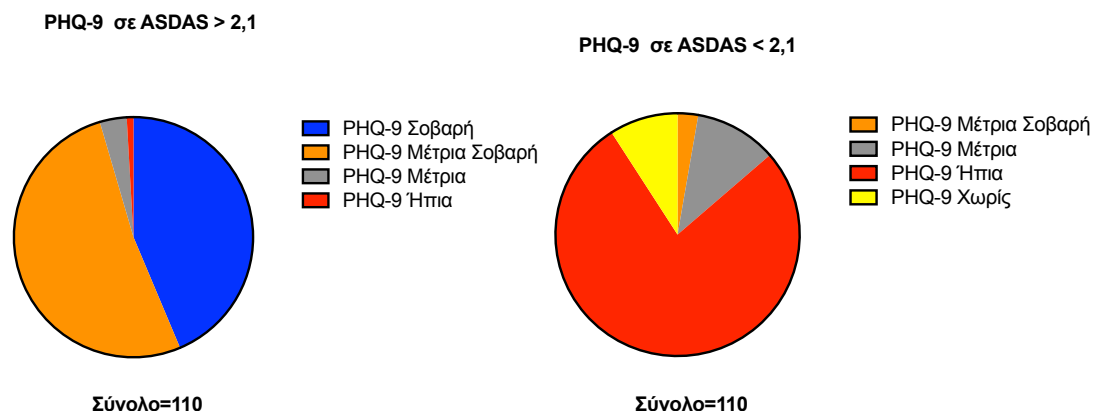
Πίνακας 2:

Βαθμολογία PHQ-9 και PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS > 2,1 και ASDAS <2,1

	Πληθυσμός με ASDAS >2,1 (N=110)	Πληθυσμός με ASDAS <2,1 (N=110)
PHQ-9 σοβαρή κατάθλιψη (20-27), ν (%)	48 (43,6)	0
PHQ-9 μέτρια-σοβαρή κατάθλιψη (15-19), ν(%)	57 (51,8)	3 (2,7)
PHQ-9 μέτρια κατάθλιψη (10-14), ν (%)	4 (3,6)	12 (10,9)
PHQ-9 ήπια κατάθλιψη (5-9), ν (%)	1 (0,9)	85 (77,3)
PHQ-9 χωρίς κατάθλιψη (0-4), ν (%)	0	10 (9,1)
PSS-14 υψηλό στρες (38-56), ν (%)	89 (80,9)	1(0,9)
PSS-14 μέτριο στρες (19-37), ν (%)	21 (19,1)	59 (53,6)
PSS-14 χαμηλό στρες (0-18), ν (%)	0	50 (45,5)

Γράφημα 1:

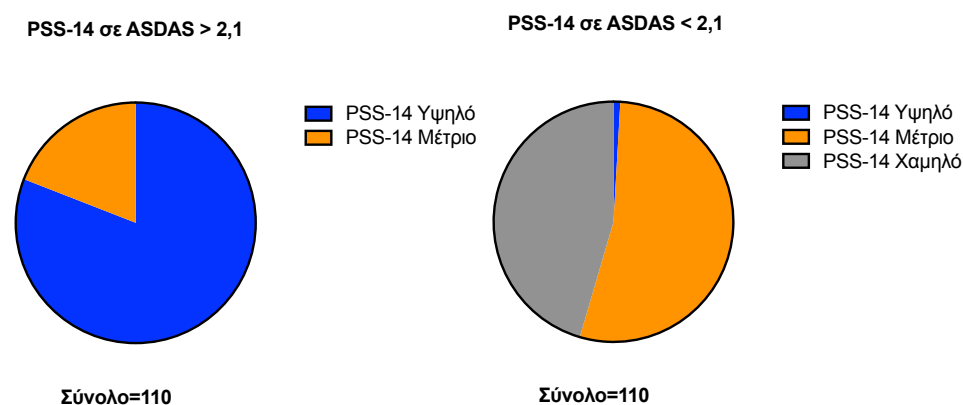
Βαθμολογία PHQ-9 σε ασθενείς με ASDAS > 2,1 και ASDAS <2,1



Σε 89 ασθενείς (80,91%) με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και ASDAS >2,1 σημειώθηκε στο PSS-14 βαθμολογία υψηλού στρες (38-56), σε 21 (19,09%) μέτριου (19-37) και σε κανένα ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία χαμηλού στρες (0-18). Σε αντίθεση, στους ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και ASDAS < 2,1 παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο PSS-14. Σε μόνο 1 (0,91%) ασθενή καταγράφηκε βαθμολογία υψηλού στρες (38-56), σε 59 (53,64%) μέτριου (19-37) και σε 50 (45,45%) βαθμολογία χαμηλού στρες (0-18) (Πίνακας 2 και Γράφημα 2).

Γράφημα 2:

Βαθμολογία PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS > 2,1 και ASDAS <2,1

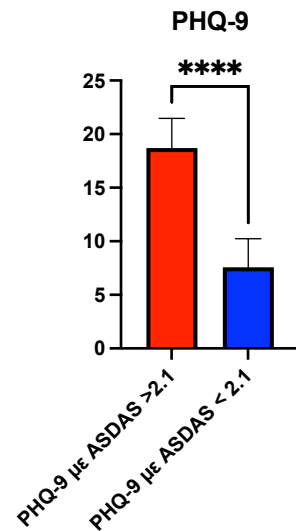


Η μέση τιμή (mean) της κλίμακας PHQ-9 για την κατάθλιψη στους ασθενείς με ASDAS <2,1 είναι 7,57 με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD) 2,67, κατατάσσοντας τους στην κατηγορία με ήπια κατάθλιψη, ενώ οι ασθενείς με ASDAS >2,1 κατέγραψαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή (mean) της κλίμακας

PHQ-9: 18,69 με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD) 2,78, υπαγόμενοι στην κατηγορία με μέτρια σοβαρή κατάθλιψη (15-19) ($p < 0,0001$) (Γράφημα 3).

Γράφημα 3:

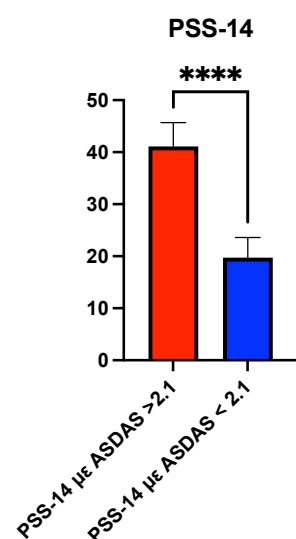
Μέση Βαθμολογία PHQ-9 σε ασθενείς με ASDAS > 2,1 και ASDAS < 2,1



Αντίστοιχα, η μέση τιμή (mean) της κλίμακας του αντιλαμβανόμενου στρες PSS-14 στους ασθενείς με ASDAS < 2,1 είναι 19,73 με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD): 3,89, στο χαμηλότερο επίπεδο της κατηγορίας με μέτριο στρες (19-37). Οι ασθενείς με ASDAS > 2,1 κατέγραψαν στατιστικά μεγαλύτερη μέση τιμή (mean) της κλίμακας PSS-14: 41,10 με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD): 4,58, ανήκοντες στην κατηγορία με υψηλό στρες ($p < 0,0001$) (Γράφημα 4).

Γράφημα 4:

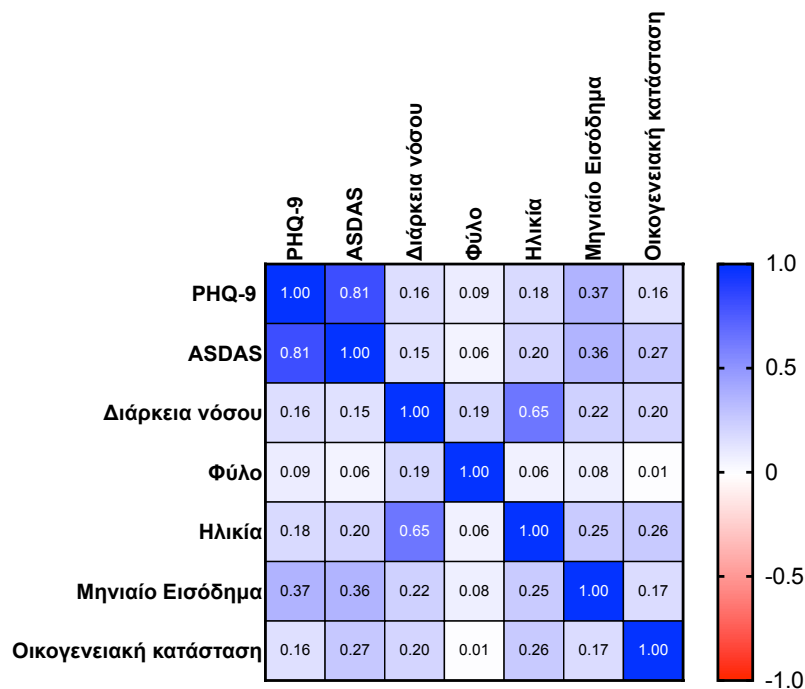
Μέση Βαθμολογία PSS-14 σε ασθενείς με ASDAS > 2,1 και ASDAS < 2,1



Με την μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) καταδείχθη ότι η βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης PHQ-9 σχετίζεται ισχυρά μόνο με την ενεργότητα της νόσου όπως καθορίζεται από το ASDAS ($r=0,81$), χαμηλά με το μηνιαίο εισόδημα (>1.200 ευρώ ή <1.200 ευρώ) ($r=0,37$) και πολύ χαμηλά με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,09$), την ηλικία ($r=0,18$) και την οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένος-η ή ανύπαντρος-η/διαζευγμένος-η) ($r=0,16$) (Γράφημα 5).

Γράφημα 5:

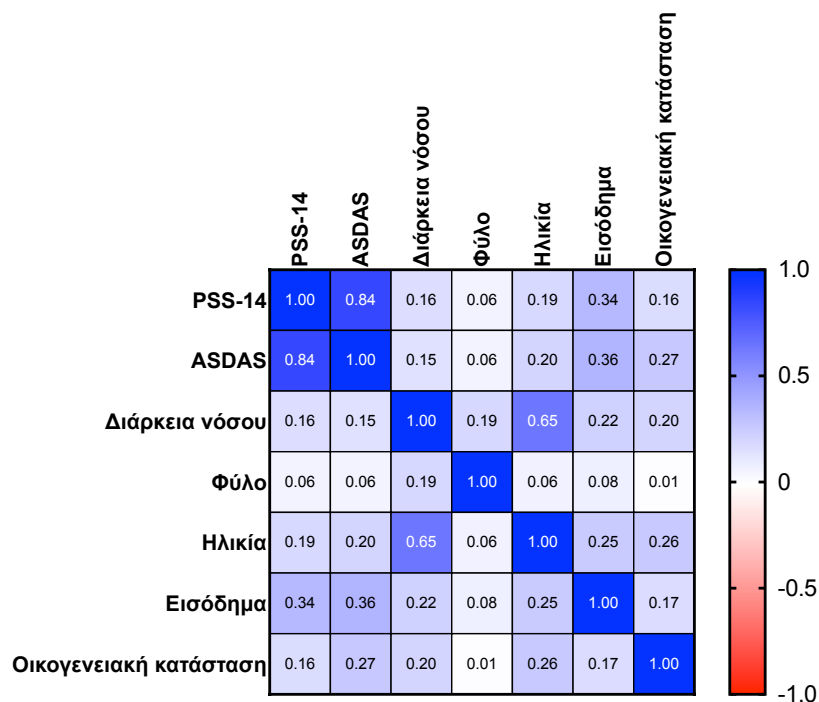
Συσχέτιση PHQ-9 με ASDAS, διάρκεια της νόσου, φύλο, ηλικία, μηνιαίο εισόδημα και οικογενειακή κατάσταση.



Αντίστοιχα, η βαθμολογία στην κλίμακα του αντιλαμβανόμενου στρες PSS-14 σχετίζεται ισχυρά μόνο με την ενεργότητα της νόσου όπως καθορίζεται από το ASDAS ($r=0,84$), χαμηλά με το εισόδημα (>1.200 ευρώ ή <1.200 ευρώ) ($r=0,34$) και πολύ χαμηλά με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,06$), την ηλικία ($r=0,19$) και την οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένος-η ή ανύπαντρος-η/διαζευγμένος-η) ($r=0,16$) (Γράφημα 6).

Γράφημα 6:

Συσχέτιση PSS-14 με ASDAS, διάρκεια της νόσου, φύλο, ηλικία, μηνιαίο εισόδημα και οικογενειακή κατάσταση.



5.1. Σύνοψη Ερευνητικών Αποτελεσμάτων

5.1.α Κατάθλιψη και αντιλαμβανόμενο στρες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και καταγράφηκε η υψηλή παρουσία αυτών των συννοσηροτήτων. Αναλυτικά:

Από το σύνολο των 220 ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα σε 128 ασθενείς (58,18%) καταγράφηκε στο PHQ-9 βαθμολογία μέτριας έως σοβαρής κατάθλιψης (10-27) και σε 170 ασθενείς (77,27%) καταγράφηκε στο PSS-14 βαθμολογία μέτριου έως σοβαρού στρες.

Η μέση τιμή βαθμολογίας στο PHQ-9 ερωτηματολόγιο ήταν 13,13, μεγαλύτερη από το όριο του 10 για τον καθορισμό της κατάθλιψης, κατατάσσοντας τους στην κατηγορία της μέτριας κατάθλιψης, ενώ η μέση τιμή στο PSS-14 ερωτηματολόγιο ήταν 30,41 που αντιστοιχεί σε μέτριο στρες.

5.1.β. Κατάθλιψη και αντιλαμβανόμενο στρες μεταξύ των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με υψηλή (ASDAS>2,1) και χαμηλή (ASDAS<2,1) ενεργότητα της νόσου.

Στην μελέτη μας περιλήφθηκαν 110 ασθενείς σε κάθε ομάδα και παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστά κατάθλιψης και αντιλαμβανόμενου στρες στην ομάδα των ασθενών με υψηλή ενεργότητα στην Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδα.

Συγκεκριμένα:

Το 43% των ασθενών με υψηλή ενεργότητα της νόσου ASDAS >2,1 παρουσίασε σοβαρή κατάθλιψη (20-27), 51,81% μέτρια σοβαρή (15-19) και 3,63% μέτρια κατάθλιψη (10-14).

Επιπρόσθετα, στο 80,91% των ασθενών με ASDAS >2,1 σημειώθηκε στο PSS-14 βαθμολογία υψηλού στρες (38-56) και στο 19,09% μέτριο (19-37).

Σε αντιπαράθεση στους ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα και ASDAS<2,1 καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στα ερωτηματολόγια. Στο PHQ-9 σε κανένα ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία σοβαρής κατάθλιψης (20-27), σε 3 (2,72%) μέτρια σοβαρή (15-19), σε 12 (10,91%) μέτρια κατάθλιψη (10-14), σε 85 (77,27%) ήπια κατάθλιψη (5-9) και σε 10 (9,1) απουσία κατάθλιψης (0-4).

Στο PSS-14 μόνο σε 1 (0,91%) ασθενή καταγράφηκε βαθμολογία υψηλού στρες (38-56), σε 59 (53,64%) μέτριου (19-37) και σε 50 (45,45%) βαθμολογία χαμηλού στρες (0-18).

Επιπρόσθετα, η μέση τιμή της κλίμακας PHQ-9 για την κατάθλιψη στους ασθενείς με ASDAS <2,1 είναι 7,57 κατατάσσοντας τους στην κατηγορία με ήπια κατάθλιψη, ενώ οι ασθενείς με ASDAS >2,1 κατέγραψαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή: 18,69 υπαγόμενοι στην κατηγορία με μέτρια σοβαρή κατάθλιψη (15-19). Αντίστοιχα, και η μέση τιμή του PSS-14 στους ασθενείς με ASDAS <2,1 είναι 19,73, στο χαμηλότερο επίπεδο της κατηγορίας με μέτριο στρες (19-37), ενώ οι ασθενείς με ASDAS >2,1 κατέγραψαν μεγαλύτερη μέση τιμή: 41,10, ανήκοντας στην κατηγορία με υψηλό στρες.

5.1.γ. Συσχέτιση της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με την ενεργότητα της νόσου και κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες.

Στην μελέτη μας, σε μεγάλο αριθμό ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ($n=220$), η κατάθλιψη σχετίζεται ισχυρά με την ενεργότητα της νόσου ($r=0,84$), χαμηλά με το μηνιαίο εισόδημα ($r=0,34$) και πολύ χαμηλά με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,09$), την ηλικία ($r=0,18$) και την οικογενειακή κατάσταση ($r=0,16$).

Αντίστοιχα, για το αντιλαμβανόμενο στρες σημειώθηκε ισχυρή συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου ($r=0,84$), χαμηλή με το μηνιαίο εισόδημα και πολύ χαμηλή με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,06$), την ηλικία ($r=0,19$) και την οικογενειακή κατάσταση ($r=0,16$).

5.1.δ. Ενδιαφέροντα σημεία και πλεονεκτήματα της μελέτης

α) Μελετήθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ($n=220$) για την αξιολόγηση συνυπάρχουσας κατάθλιψης και αντιλαμβανόμενου στρες και έγινε συσχέτιση τους με την ενεργότητα της νόσου και κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες

β) Για πρώτη φορά έγινε άμεση σύγκριση ομάδας ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με υψηλή ενεργότητα ($n=110$) έναντι ομάδας ασθενών με χαμηλή ενεργότητα ($n=110$) και

γ) Αξιολογήθηκε το αντιλαμβανόμενο στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και χρησιμοποιήθηκε το PSS-14 ερωτηματολόγιο για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός αυτής μελέτης ήταν να αξιολογήσει το αντιλαμβανόμενο στρες, την κατάθλιψη και τους σχετιζόμενους παράγοντες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και να ευαισθητοποιήσει τους Επαγγελματίες Υγείας για αυτές τις συννοσηρότητες για την βελτίωση της ολιστικής θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

Σε σύνολο 220 ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα η μέση τιμή στο PHQ-9 ήταν 13,13, μεγαλύτερη από το όριο του 10 για τον καθορισμό της κατάθλιψης, κατατάσσοντας τους στην κατηγορία της μέτριας κατάθλιψης (10-14) (Kroenke et al., 2001).

Συγκρίθηκαν για πρώτη φορά ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με υψηλή και χαμηλή ενεργότητα της νόσου, 110 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Το 43% των ασθενών με υψηλή ενεργότητα της νόσου ASDAS >2,1 παρουσίασε σοβαρή κατάθλιψη (20-27), 51,81% μέτρια σοβαρή (15-19) και 3,63% μέτρια κατάθλιψη (10-14). Επιπρόσθετα, στο 80,91% των ασθενών με ASDAS >2,1 σημειώθηκε στο PSS-14 βαθμολογία υψηλού στρες (38-56) και στο 19,09% μέτριο (19-37). Σε αντιπαράθεση στους ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα και ASDAS <2,1 καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στα ερωτηματολόγια. Στο PHQ-9 σε κανένα ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία σοβαρής κατάθλιψης (20-27), σε 3 (2,72%) μέτρια σοβαρή (15-19), σε 12 (10,91%) μέτρια κατάθλιψη (10-14), σε 85 (77,27%) ήπια κατάθλιψη (5-9) και σε 10 (9,1) απουσία κατάθλιψης (0-4). Επιπρόσθετα, η μέση τιμή της κλίμακας PHQ-9 για την κατάθλιψη στους ασθενείς με ASDAS <2,1 ήταν 7,57 κατατάσσοντας τους στην κατηγορία με ήπια κατάθλιψη, ενώ οι ασθενείς με ASDAS >2,1 κατέγραψαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή: 18,69 υπαγόμενοι στην κατηγορία με μέτρια σοβαρή κατάθλιψη (15-19).

Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών για την συνύπαρξη σε μεγάλο ποσοστό της κατάθλιψης στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Μελέτη από τους Barlow et al ανέφερε ότι περίπου το ένα τρίτο

των ατόμων με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα παρουσίασαν υψηλό επίπεδο καταθλιπτικών συμπτωμάτων σύμφωνα με την Κλίμακα του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών-Κατάθλιψης (Centre for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) (Barlow et al., 1993 ; Radloff, 1977). Εθνική μελέτη στη Σουηδία έδειξε ότι οι ιατρικές επισκέψεις λόγω κατάθλιψης αυξήθηκαν κατά >60% στους ασθενείς με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα σε σύγκριση με το σύνολο του πληθυσμού (Meesters et al., 2014). Στην Ταϊβάν, ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, άγχους και διαταραχές ύπνου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Shen et al., 2016). Σε πολυκεντρική μελέτη στην Γερμανία σε 1736 ασθενείς με επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, 31% παρουσίασαν μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης και 28% είχαν ήπια συμπτώματα. Σε μετα-ανάλυση δεκαπέντε πρωτότυπων άρθρων ο επιπολασμός της κατάθλιψης κυμαινόταν από 11 έως 64%, χρησιμοποιώντας την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS). Άλλη μετα-ανάλυση 31 άρθρων κατέδειξε την παρουσία κατάθλιψης στο 1/3 των ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Zhang et al., 2019).

Στην μελέτη μας, σε μεγάλο αριθμό ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα ($n=220$), η κατάθλιψη σχετίζεται ισχυρά με την ενεργότητα της νόσου όπως καθορίζεται από το ASDAS ($r=0,84$), χαμηλά με το μηνιαίο εισόδημα ($r=0,34$) και πολύ χαμηλά με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,09$), την ηλικία ($r=0,18$) και την οικογενειακή κατάσταση ($r=0,16$).

Η υψηλότερη ενεργότητα της νόσου και το χαμηλότερο εισόδημα, ήταν παράγοντες που σχετίζονταν με μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη και σε άλλες μελέτες (Redeker et al., 2018 ; Kamini et al., 2022 ; Zhao et al., 2018 ; Hušáková et al., 2022).

Τα δεδομένα για την συσχέτιση με το φύλο είναι αντικρουόμενα. Δύο (2) μελέτες συσχετίζουν το γυναικείο φύλο με την κατάθλιψη (Hušáková et al., 2022 ; Barlow et al., 1993) ενώ άλλη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών παρουσιάζει χαμηλή συσχέτιση, σε συμφωνία με την μελέτη μας (Maguire et al., 2022).

Το παρατεταμένο στρες μπορεί να προκαλέσει άγχος που μπορεί να συνεχίζεται ακόμα και αν εκλείψει η γενεσιουργός στρεσογόνος κατάσταση. Το άγχος και το στρες είναι έννοιες διαφορετικές αλλά και αλληλένδετες. Η αδυναμία να ανταπεξέλθει κάποιος στο στρες μπορεί να καταλήξει σε άγχος, ενώ η εγκατάσταση άγχους αποστερεί από το άτομο την δυνατότητα διαχείρισης του στρες, με πιθανό

αποτέλεσμα την εκδήλωση χρόνιας φλεγμονώδους νόσου όπως η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (Schneiderman et al., 2005 ; Chrousos, 1992 ; Hobfoll, 1998).

Για την βαθμολόγηση του αντιλαμβανόμενου στρες χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη μας για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα το ερωτηματολόγιο PSS-14 και η μέση τιμή των ασθενών ήταν 30,41 που αντιστοιχεί σε μέτριο στρες (Cohen et al). Συγκρίθηκαν για πρώτη φορά ταυτόχρονα ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με υψηλή και χαμηλή ενεργότητα της νόσου, 110 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Η μέση τιμή του PSS-14 στους ασθενείς με ASDAS <2,1 είναι 19,73, στο χαμηλότερο επίπεδο της κατηγορίας με μέτριο στρες (19-37), ενώ οι ασθενείς με ASDAS >2,1 κατέγραψαν μεγαλύτερη μέση τιμή: 41,10, ανήκοντας στην κατηγορία με υψηλό στρες. Στο 80,91% των ασθενών με ASDAS >2,1 σημειώθηκε στο PSS-14 βαθμολογία υψηλού στρες (38-56) και στο 19,09% μέτριο (19-37). Σε αντιπαράθεση στους ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα και ASDAS<2,1 καταγράφηκε σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία. Στο PSS-14 μόνο σε 1 (0,91%) ασθενή καταγράφηκε βαθμολογία υψηλού στρες (38-56), σε 59 (53,64%) μέτριου (19-37) και σε 50 (45,45%) βαθμολογία χαμηλού στρες (0-18).

Με την μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για το αντιλαμβανόμενο στρες σημειώθηκε ισχυρή συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου όπως καθορίζεται από το ASDAS ($r=0,84$), χαμηλή με το μηνιαίο εισόδημα και πολύ χαμηλή με την διάρκεια της νόσου ($r=0,16$), το φύλο ($r=0,06$), την ηλικία ($r=0,19$) και την οικογενειακή κατάσταση ($r=0,16$).

Η μελέτη κατέδειξε ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα μπορεί να πάσχει από κατάθλιψη και στρες ιδιαίτερα σε αυτούς με υψηλή ενεργότητα, η οποία απαιτεί αναγνώριση και παρέμβαση από τους θεράποντες ιατρούς. Η κατάθλιψη και το στρες μπορεί να επηρεάσουν τον πόνο, τα συμπτώματα της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας, την συμμόρφωση στην θεραπεία και τις αναφερόμενες από τον ασθενή εκβάσεις σχετικές με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η υψηλότερη ενεργότητα της νόσου συντελεί στην ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων και στρες και απαιτεί εντατική ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Η μείωση της δραστηριότητας της νόσου με την κατάλληλη αγωγή θα βελτιώσει στην συνέχεια και την κατάθλιψη και το άγχος. Επιπρόσθετα όμως, και η κατάλληλη αγωγή για την κατάθλιψη και το στρες μπορεί να βελτιώσει και την συμπτωματολογία της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας .

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα και το στρες είναι επίσης σημαντικά και στην επιλογή της θεραπείας για την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Φάρμακα που έχουν αναφερθεί ότι μπορεί να επιδεινώσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως η απρεμιλάστη – αναστολέας φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE-4 inhibitor) ή το brodalumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα ιντερλευκίνης-17 (anti-IL17R), θα πρέπει να αποφεύγονται (Danesh & Kimball, 2016).

Τα ευρήματα της μελέτης μας υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικής αξιολόγησης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και του στρες ως μέρος της στρατηγικής διαχείρισης των, συμβάλλοντας στη βελτίωση συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα

Η κύρια δύναμη της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή δεδομένων σχετικά με την αναφερομένη κατάθλιψη και το αντιλαμβανόμενο στρες σε ένα μεγάλο αριθμό καλά χαρακτηρισμένων ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα (n=220) στον Ελληνικό πληθυσμό και η συσχέτιση τους με κοινωνικο-δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, διάρκεια νόσου, φύλο, εισόδημα και οικογενειακή κατάσταση) και με την ενεργότητα της νόσου. Υψηλά σκορ στο ερωτηματολόγιο PHQ-9 για την κατάθλιψη παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα των ασθενών με υψηλή ενεργότητα νόσου. Επιπλέον, για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PSS-14 για τον προσδιορισμό του αντιλαμβανόμενου στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και καταγράφηκε αντίστοιχα η παρουσία του ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην καθημερινή κλινική πράξη η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης και του στρες είναι σημαντική για την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Ασθενείς με κατάθλιψη και στρες παρουσιάζουν σοβαρότερη νόσο, χαμηλή συμμόρφωση στην προτεινόμενη θεραπεία και μειωμένη ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες, υπογραμμίζοντας την ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας αυτών των διαταραχών. Είναι σημαντικό για τους κλινικούς Ιατρούς να αξιολογούν και να θεραπεύουν την κατάθλιψη και το στρες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα αντί να τα θεωρούν ως αναπόφευκτο αποτέλεσμα της αρθρίτιδας, του πόνου και της κακής ποιότητας ζωής.

Η μελέτη μας σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα κατέδειξε ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών με υψηλή ενεργότητα παρουσιάζουν κατάθλιψη. Επιπρόσθετα, για πρώτη φορά καταγράφηκε το αντιλαμβανόμενο στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και τα υψηλά ποσοστά του ιδιαίτερα σε αυτούς με υψηλή ενεργότητα της νόσου.

Είναι σημαντικό να εκτιμάται η παρουσία της κατάθλιψης και του στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα στην καθημερινή κλινική πρακτική και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Ιδιαίτερα θα πρέπει να ελέγχονται οι ασθενείς με υψηλή ενεργότητα που εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό κατάθλιψη και στρες, για να λάβουν αφενός την ενδεικνυόμενη αγωγή για αυτές τις εκδηλώσεις, αλλά και να χορηγηθεί ικανοποιητική ανοσοτροποποιητική αγωγή για την υποκείμενη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Η ενδεδειγμένη και αποτελεσματική θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου θα συμβάλει επιπρόσθετα και στην μείωση της πιθανότητας εμφάνισης κατάθλιψης και άγχους.

Τα ευρήματα της μελέτης υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικής αξιολόγησης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και του στρες ως μέρος της στρατηγικής διαχείρισης των, συμβάλλοντας στη βελτίωση συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

7.1 Περιορισμοί της μελέτης

Οι περιορισμοί της μελέτης συνίστανται στα εξής: α) Ως συγχρονική μελέτη ο ακριβής αιτιολογικός παράγοντας της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες δεν μπορεί να καθορισθεί. Ο δυναμικός και εξελικτικός χαρακτήρας της κατάθλιψης και του στρες και οι πολλαπλοί παράγοντες που τους επηρεάζουν απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια παρατήρησης. Σημειώνεται, ότι το ερωτηματολόγιο PHQ-9 αξιολογεί τα καταθλιπτικά συμπτώματα των τελευταίων 2 εβδομάδων και η προγνωστική εγκυρότητα του PSS-14 μειώνεται μετά από τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες, εφόσον το αντιλαμβανόμενο στρες επηρεάζεται από τα καθημερινά προβλήματα, τα σημαντικά γεγονότα και τις αλλαγές στους τρόπους αντιμετώπισης των β) Το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης προέρχεται μόνο από ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο, όπου παρακολουθούνται σοβαρότερα περιστατικά Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας με μεγαλύτερους δείκτες ενεργότητας και γ) Τα ερωτηματολόγια PHQ-9 και PSS-14 αντίστοιχα είναι επικυρωμένα σε διάφορες

μελέτες (συνήθως σε μη ρευματολογικές ενδείξεις) ως ευαίσθητα και ειδικά εργαλεία για την ανίχνευση της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες αντίστοιχα. Ωστόσο, η επιβεβαίωση και επικύρωση των ερωτηματολογίων δεν έχει ακόμη πραγματοποιηθεί σε επιπλέον μελέτες στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

7.2 Μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις

Επιπρόσθετες μελέτες είναι επιθυμητές για την επιβεβαίωση και ισχυροποίηση της ανάγκης για καταγραφή και θεραπεία της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες, με στόχο την ολιστική και επιτυχή αντιμετώπιση των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα.

Τα δεδομένα της μελέτης μας θα ισχυροποιηθούν εφόσον α) αξιολογηθεί και από άλλους ερευνητές η συνύπαρξη του αντιλαμβανόμενου στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα με την χρήση του ερωτηματολογίου PSS-14 β) επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες τα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης και αντιλαμβανόμενου στρες σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και υψηλή ενεργότητα της νόσου συγκρινόμενα με όσους εμφανίζουν χαμηλή ενεργότητα και γ) καταγραφεί και από άλλους ερευνητές η παρουσία της κατάθλιψης και του αντιλαμβανόμενου στρες σε ακόμα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abad, V.C., Sarinas, P.S.A. and Guilleminault, C. (2008) 'Sleep and Rheumatologic Disorders', *Sleep Medicine Reviews*, 12(3), pp. 211–228. doi:10.1016/j.smrv.2007.09.001.

American Psychiatric Association (2022) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. doi:10.1176/appi.books.9780890425787.

Ansell, R.C. *et al.* (2016) 'The role of biomechanical factors in ankylosing spondylitis: The patient's perspective', *Reumatismo*, 67(3), pp. 91–96. doi:10.4081/reumatismo.2015.853.

Averill, J.R. (1973) 'Personal control over aversive stimuli and its relationship to stress.', *Psychological Bulletin*, 80(4), pp. 286–303. doi:10.1037/h0034845.

Bachmann, S., 2018. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15 (7), 1425.

Baraliakos, X. and Braun, J. (2015) 'Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: What are the similarities and differences?: Table 1', *RMD Open*, 1(Suppl 1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000053.

Barlow, J.H., Macey, S.J. and Struthers, G.R. (1993) 'Gender, depression, and ankylosing spondylitis', *Arthritis & Rheumatism*, 6(1), pp. 45–51. doi:10.1002/art.1790060109.

Bair, M.J. *et al.* (2003) 'Depression and pain comorbidity', *Archives of Internal Medicine*, 163(20), p. 2433. doi:10.1001/archinte.163.20.2433.

Baillet, A. *et al.* (2016) 'Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice:

A eular initiative', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), pp. 965–973. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233.

Barlow, J.H., Macey, S.J. and Struthers, G.R. (1993a) 'Gender, depression, and ankylosing spondylitis', *Arthritis & Rheumatism*, 6(1), pp. 45–51. doi:10.1002/art.1790060109.

Bebbington, P.E. *et al.* (2010) 'Suicidal ideation, self-harm and attempted suicide: Results from the British Psychiatric Morbidity Survey 2000', *European Psychiatry*, 25(7), pp. 427–431. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.12.004.

Benros, M.E. *et al.* (2013) 'Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders', *JAMA Psychiatry*, 70(8), p. 812. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1111.

Birmingham, D.J. *et al.* (2006) 'Fluctuation in self-perceived stress and increased risk of flare in patients with lupus nephritis carrying the serotonin receptor 1A –1019 G allele', *Arthritis & Rheumatism*, 54(10), pp. 3291–3299. doi:10.1002/art.22135.

Bitton, A. *et al.* (2008) 'Predicting relapse in crohn's disease: A biopsychosocial model', *Gut*, 57(10), pp. 1386–1392. doi:10.1136/gut.2007.134817.

Blotta, M.H., DeKruyff, R.H. and Umetsu, D.T. (1997) 'Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes.', *The Journal of Immunology*, 158(12), pp. 5589–5595. doi:10.4049/jimmunol.158.12.5589.

Bollow, M. (2000) 'Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis--- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by Magnetic Resonance Imaging', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(2), pp. 135–140. doi:10.1136/ard.59.2.135.

Boonen, A. *et al.* (2015) 'The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(5), pp. 556–562. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.10.009.

Brown, M.A. (2007) 'Human leucocyte antigen-b27 and ankylosing spondylitis', *Internal Medicine Journal*, 37(11), pp. 739–740. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01491.x.

Callhoff, J. *et al.* (2014) 'Efficacy of TNFA blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), pp. 1241–1248. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205322.

Charmandari, E., Tsigos, C. and Chrousos, G. (2005) 'Endocrinology of the stress response', *Annual Review of Physiology*, 67(1), pp. 259–284. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.

Chan, C.Y. *et al.* (2014) 'Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the hospital anxiety and depression scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients', *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(3), pp. 317–325. doi:10.1111/1756-185x.12456.

Chrousos, G.P. (1992) 'The concepts of stress and stress system disorders', *JAMA*, 267(9), p. 1244. doi:10.1001/jama.1992.03480090092034.

Cohen, S., Kamarck, T. and Mermelstein, R. (1983) 'A global measure of perceived stress', *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), p. 385. doi:10.2307/2136404.

Cooper, C.L. (1990) 'Stress and anxiety, vol. 12. edited by Charles D. Spielberger, Irwin G. Sarason and Jan Strelau. hemisphere, New York, 1989. no. of pages: 345. price: £36.00', *Stress Medicine*, 6(2), pp. 169–169. doi:10.1002/smi.2460060218.

Cortes, A. *et al.* (2013) 'Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci' (2013) *Nature Genetics*, 45(7), pp. 730–738. doi:10.1038/ng.2667.

Davis, M.C. *et al.* (2015) 'Mindfulness and cognitive-behavioral interventions for chronic pain: Differential effects on daily pain reactivity and stress reactivity.', *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(1), pp. 24–35. doi:10.1037/a0038200.

Davidson, A. and Diamond, B. (2001) 'Autoimmune diseases', *New England Journal of Medicine*, 345(5), pp. 340–350. doi:10.1056/nejm200108023450506.

Danesh, M.J. and Kimball, A.B. (2016) 'Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the United States', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(1), pp. 190–192. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.057.

Dantzer, R. *et al.* (2008) 'From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain', *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), pp. 46–56. doi:10.1038/nrn2297.

Dazzi, T. *et al.* (2014) 'Does asking about suicide and related behaviours induce suicidal ideation? what is the evidence?', *Psychological Medicine*, 44(16), pp. 3361–3363. doi:10.1017/s0033291714001299.

de Oliveira, J.F. *et al.* (2018) 'Serum levels of interleukins IL-6 and IL-10 in individuals with posttraumatic stress disorder in a population-based sample', *Psychiatry Research*, 260, pp. 111–115. doi:10.1016/j.psychres.2017.11.061.

de Winter, J. *et al.* (2018) 'Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints indicating sacroiliitis according to the assessment of Spondyloarthritis International Society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain', *Arthritis & Rheumatology*, 70(7), pp. 1042–1048. doi:10.1002/art.40475.

Dhabhar, F.S. *et al.* (2012) ‘Stress-induced redistribution of immune cells—from barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones – curt richter award winner’, *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), pp. 1345–1368. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.

DiMatteo, M.R., Lepper, H.S. and Croghan, T.W. (2000) ‘Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment’, *Archives of Internal Medicine*, 160(14), p. 2101. doi:10.1001/archinte.160.14.2101.

DiLuca, M. and Olesen, J. (2014a) ‘The cost of brain diseases: A burden or a challenge?’, *Neuron*, 82(6), pp. 1205–1208. doi:10.1016/j.neuron.2014.05.044.

Dowlati, Y. *et al.* (2010) ‘A meta-analysis of cytokines in major depression’, *Biological Psychiatry*, 67(5), pp. 446–457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

Ellinghaus, D. *et al.* (2016) ‘Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci’, *Nature Genetics*, 48(5), pp. 510–518. doi:10.1038/ng.3528.

Falgarone, G. *et al.* (2013) ‘Mechanisms in endocrinology: Role of emotional stress in the pathophysiology of graves’ disease’, *European Journal of Endocrinology*, 168(1). doi:10.1530/eje-12-0539.

Felten, D. *et al.* (1985) ‘Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue’, *The Journal of Immunology*, 135(2), pp. 755–765. doi:10.4049/jimmunol.135.2.755.

Feldtkeller, E. *et al.* (2003) ‘Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis’, *Rheumatology International*, 23(2), pp. 61–66. doi:10.1007/s00296-002-0237-4.

Felger, J.C. and Lotrich, F.E. (2013) ‘Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications’, *Neuroscience*, 246, pp. 199–229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.

Franchi, L. *et al.* (2009) ‘The inflammasome: A caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis’, *Nature Immunology*, 10(3), pp. 241–247. doi:10.1038/ni.1703.

Francois, R.J. (2006) ‘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’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(6), pp. 713–720. doi:10.1136/ard.2005.037465.

Fu, X. *et al.* (2010) ‘Central Administration of lipopolysaccharide induces depressive-like behavior in vivo and activates brain indoleamine 2,3 dioxygenase in murine organotypic hippocampal slice cultures’, *Journal of Neuroinflammation*, 7(1). doi:10.1186/1742-2094-7-43.

Garrido-Cumbrera, M. *et al.* (2019) ‘The European map of axial spondyloarthritis: Capturing the patient perspective—an analysis of 2846 patients across 13 countries’, *Current Rheumatology Reports*, 21(5). doi:10.1007/s11926-019-0819-8.

Garrido-Cumbrera, M., Delgado-Domínguez, C.J., *et al.* (2019) ‘The effect of axial spondyloarthritis on Mental Health: Results from the Atlas’, *The Journal of Rheumatology*, 46(10), pp. 1284–1289. doi:10.3899/jrheum.180868.

Gravallese, E.M. and Schett, G. (2018) ‘Effects of the il-23–il-17 pathway on bone in spondyloarthritis’, *Nature Reviews Rheumatology*, 14(11), pp. 631–640. doi:10.1038/s41584-018-0091-8.

Gurfein, B.T. *et al.* (2017) ‘Enriched environment and stress exposure influence Splenic B lymphocyte composition’, *PLOS ONE*, 12(7). doi:10.1371/journal.pone.0180771.

Haroon, E., Raison, C.L. and Miller, A.H. (2011) ‘Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior’, *Neuropsychopharmacology*, 37(1), pp. 137–162. doi:10.1038/npp.2011.205.

Healey, E. *et al.* (2010) ‘Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK’, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 40(1), pp. 34–40. doi:10.3109/03009742.2010.487838.

Heim, C. *et al.* (2008) ‘The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA Axis Studies in humans’, *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), pp. 693–710. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.

Henderson, M.J.M. (1980) *Ankylosing spondylitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Herrmann, M., Schölmerich, J. and Straub, R.H. (2000) ‘Stress and rheumatic diseases’, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26(4), pp. 737–763. doi:10.1016/s0889-857x(05)70167-8.

Hobfoll, S.E. (1998) ‘Stress crossover’, *Stress, Culture, and Community*, pp. 199–229. doi:10.1007/978-1-4899-0115-6_8.

Hou, R. *et al.* (2017) ‘Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in generalised anxiety disorder: Case-controlled study’, *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, pp. 212–218. doi:10.1016/j.bbi.2017.01.021.

Howard, D.M. *et al.* (2019) ‘Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions’, *Nature Neuroscience*, 22(3), pp. 343–352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7.

Hušíáková, M. *et al.* (2022) ‘Depression and anxiety in individuals with axial spondyloarthritis and nonspecific low back pain who are interested in non-

pharmacological therapy options: Cross-sectional study', *Medicine*, 101(39). doi:10.1097/md.00000000000030866.

Jokela, M. *et al.* (2016) 'Inflammation and specific symptoms of depression', *JAMA Psychiatry*, 73(1), p. 87. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1977.

Jovaní, V. *et al.* (2016) 'Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: A systematic review and metaanalysis', *The Journal of Rheumatology*, 44(2), pp. 174–183. doi:10.3899/jrheum.160825.

Jones, A. *et al.* (2019) '253 performance of Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of axial spondyloarthritis: A systematic literature review', *Rheumatology*, 58(Supplement_3). doi:10.1093/rheumatology/kez107.069.

Iwata, M., Ota, K.T. and Duman, R.S. (2013) 'The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses', *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, pp. 105–114. doi:10.1016/j.bbi.2012.12.008.

Kamini, R. *et al.* (2022) 'Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis', *European Journal of Rheumatology*, 23(2), pp. 8–13. doi:10.5152/eurjrheum.2021.21022.

Kappelmann, N. *et al.* (2016) 'Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions', *Molecular Psychiatry*, 23(2), pp. 335–343. doi:10.1038/mp.2016.167.

Katsarou, A. *et al.* (2012) 'Validation of a Greek version of PSS-14: A global measure of perceived stress', *Central European Journal of Public Health*, 20(2), pp. 104–109. doi:10.21101/cejph.a3698.

Kendler, K.S., Karkowski, L.M. and Prescott, C.A. (1999) 'Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression', *American Journal of Psychiatry*, 156(6), pp. 837–841. doi:10.1176/ajp.156.6.837.

Kent, S. *et al.* (1992) 'Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(19), pp. 9117–9120. doi:10.1073/pnas.89.19.9117.

Kettenmann, H. *et al.* (2011) 'Physiology of microglia', *Physiological Reviews*, 91(2), pp. 461–553. doi:10.1152/physrev.00011.2010.

Khandaker, G.M., Dantzer, R. and Jones, P.B. (2017) 'Immunopsychiatry: Important facts', *Psychological Medicine*, 47(13), pp. 2229–2237. doi:10.1017/s0033291717000745.

Kilic, G., Kilic, E. and Ozgocmen, S. (2014) 'Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis', *Medicine*, 93(29). doi:10.1097/md.0000000000000337.

Kobasa, S.C. (1979) 'Stressful life events, personality, and health: An inquiry into hardiness.', *Journal of Personality and Social Psychology*, 37(1), pp. 1–11. doi:10.1037//0022-3514.37.1.1.

Kristensen, L.E. *et al.* (2015) 'Safety of etoricoxib, celecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis patients: A Swedish national population-based Cohort Study', *Arthritis Care & Research*, 67(8), pp. 1137–1149. doi:10.1002/acr.22555.

Kroenke, K., Spitzer, R.L. and Williams, J.B. (2001) 'The PHQ-9', *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), pp. 606–613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.

Kroon, F.P.B. *et al.* (2016) 'Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: A Cochrane Review', *The Journal of Rheumatology*, 43(3), pp. 607–617. doi:10.3899/jrheum.150721.

Kuriya, B. *et al.* (2020) ‘The risk of deliberate self-harm following a diagnosis of rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: A population-based Cohort Study’, *PLOS ONE*, 15(2). doi:10.1371/journal.pone.0229273.

Kupfer, D.J. and Frank, E. (1993) ‘Course and outcome: Definitional dilemmas’, *Recurrent Mood Disorders*, pp. 79–86. doi:10.1007/978-3-642-76646-6_9.

Landewé, R. and van Tubergen, A. (2015) ‘Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis’, *Current Rheumatology Reports*, 17(7). doi:10.1007/s11926-015-0522-3.

Landewé, R.B. and van der Heijde, D. (2020) ‘Use of multidimensional composite scores in rheumatology: Parsimony versus subtlety’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(3), pp. 280–285. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216999.

Lazarus, R.S. and Launier, R. (1978) ‘Stress-related transactions between person and environment’, *Perspectives in Interactional Psychology*, pp. 287–327. doi:10.1007/978-1-4613-3997-7_12.

Lee, E.-H. (2012) ‘Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale’, *Asian Nursing Research*, 6(4), pp. 121–127. doi:10.1016/j.anr.2012.08.004.

Li, H. *et al.* (2019) ‘Integrative analyses of major histocompatibility complex loci in the genome-wide association studies of major depressive disorder’, *Neuropsychopharmacology*, 44(9), pp. 1552–1561. doi:10.1038/s41386-019-0346-3.

Lotrich, F. (2012) ‘Inflammatory cytokines, growth factors, and depression’, *Current Pharmaceutical Design*, 18(36), pp. 5920–5935. doi:10.2174/138161212803523680.

Machado, P.M., Landewé, R. and van der Heijde, D. (2018) ‘Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): 2018 update of the Nomenclature for Disease

Activity States', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(10), pp. 1539–1540. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213184.

Maguire, S., Gallagher, P. and O'Shea, F. (2022) 'The negative impact of depression in women with axial spondyloarthritis', *Joint Bone Spine*, 89(1), p. 105261. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105261.

Mandelli, L., Petrelli, C. and Serretti, A. (2015) 'The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. childhood trauma and adult depression', *European Psychiatry*, 30(6), pp. 665–680. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.04.007.

Mandl, P. *et al.* (2015) 'Eular recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(7), pp. 1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971.

Matcham, F. *et al.* (2018) 'The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register', *Rheumatology*, 57(5), pp. 835–843. doi:10.1093/rheumatology/kex528.

Matcham, F. *et al.* (2015) 'Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: Secondary analysis of a randomized controlled trial', *Rheumatology*, 55(2), pp. 268–278. doi:10.1093/rheumatology/kev306.

Meesters, J.J. *et al.* (2014) 'The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: A population-based Cohort Study', *Arthritis Research & Therapy*, 16(4). doi:10.1186/s13075-014-0418-z.

Miller, A.H. and Raison, C.L. (2015) 'The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target', *Nature Reviews Immunology*, 16(1), pp. 22–34. doi:10.1038/nri.2015.5.

Miller, G.E. *et al.* (2014) 'Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers', *Brain, Behavior, and Immunity*, 41, pp. 191–199. doi:10.1016/j.bbi.2014.05.016.

Miller, A.H., Maletic, V. and Raison, C.L. (2009) 'Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression', *Biological Psychiatry*, 65(9), pp. 732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029.

Miller, W.R. and Seligman, M.E. (1975) 'Depression and learned helplessness in man.', *Journal of Abnormal Psychology*, 84(3), pp. 228–238. doi:10.1037/h0076720.

Mohr, D.C. *et al.* (2004) 'Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: A meta-analysis', *BMJ*, 328(7442), p. 731. doi:10.1136/bmj.38041.724421.55.

Mohr, D.C. *et al.* (2012) 'A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS', *Neurology*, 79(5), pp. 412–419. doi:10.1212/wnl.0b013e3182616ff9.

Moll, J.M. and Wright, V. (1973) 'New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation.', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 32(4), pp. 354–363. doi:10.1136/ard.32.4.354.

Molto, A. *et al.* (2017) 'An assessment in spondyloarthritis international society (asas)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), pp. 124–127. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212178.

Molto, A. *et al.* (2016) 'Disease activity trajectories in early axial spondyloarthritis: Results from the Desir cohort', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), pp. 1036–1041. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209785.

Navarrete-Navarrete, N. *et al.* (2010) ‘Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy’, *Lupus*, 19(14), pp. 1632–1639. doi:10.1177/0961203310378413.

Navarro-Compán, V. *et al.* (2021) ‘Axial spondyloarthritis’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(12), pp. 1511–1521. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221035.

Nock, M.K. *et al.* (2018) ‘Risk factors for the transition from suicide ideation to suicide attempt: Results from the Army Study to assess risk and resilience in servicemembers (Army stars).’, *Journal of Abnormal Psychology*, 127(2), pp. 139–149. doi:10.1037/abn0000317.

Park, J.YE. *et al.* (2020) ‘The incidence of depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis’, *BMC Rheumatology*, 4(1). doi:10.1186/s41927-019-0111-6.

Pearlin, L.I. *et al.* (1981) ‘The stress process’, *Journal of Health and Social Behavior*, 22(4), p. 337. doi:10.2307/2136676.

Poddubnyy, D. *et al.* (2023) ‘Radiographic progression in sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: Results from a five-year international observational study’, *ACR Open Rheumatology*, 6(2), pp. 103–110. doi:10.1002/acr2.11642.

Poddubnyy, D. and Sieper, J. (2017) ‘Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis’, *Current Rheumatology Reports*, 19(9). doi:10.1007/s11926-017-0681-5.

Poddubnyy, D. *et al.* (2015) ‘Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), pp. 1483–1487. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207151.

Poniatowska-Leszczynska, K. and Zinzuk-Zielazna, J. (2014) ‘Mechanizm Wyparcia – teoria I badania’, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 23(2), pp. 117–123. doi:10.1016/j.pin.2014.05.003.

Radloff, L.S. (1977) 'The CES-D scale', *Applied Psychological Measurement*, 1(3), pp. 385–401. doi:10.1177/014662167700100306.

Raison, C.L. *et al.* (2013) 'A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression', *JAMA Psychiatry*, 70(1), p. 31. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.4.

Ramírez, F. *et al.* (1996) 'Glucocorticoids promote a th2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro.', *The Journal of Immunology*, 156(7), pp. 2406–2412. doi:10.4049/jimmunol.156.7.2406.

Ramiro, S. *et al.* (2014) 'Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS COHORT', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(8), pp. 1455–1461. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205178.

Ramiro, S. *et al.* (2015) 'Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A longitudinal analysis', *RMD Open*, 1(1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000153.

Ramonda, R. *et al.* (2016) 'Patient-reported impact of spondyloarthritis on work disability and Working Life: The atlantis survey', *Arthritis Research & Therapy*, 18(1). doi:10.1186/s13075-016-0977-2.

Redeker, I. *et al.* (2018) 'Determinants of psychological well-being in axial spondyloarthritis: An analysis based on linked claims and patient-reported survey data', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(7), pp. 1017–1024. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212629.

Renault, P.F. (1987) 'Psychiatric complications of long-term interferon Alfa therapy', *Archives of Internal Medicine*, 147(9), p. 1577. doi:10.1001/archinte.1987.00370090055011.

Rudwaleit, M., Landewe, R., *et al.* (2009) ‘The development of assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for Axial Spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), pp. 770–776. doi:10.1136/ard.2009.108217.

Rudwaleit, M. *et al.* (2009) ‘The development of assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for Axial Spondyloarthritis (part II): Validation and final selection’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), pp. 777–783. doi:10.1136/ard.2009.108233.

Rudwaleit, M. *et al.* (2010) ‘The assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), pp. 25–31. doi:10.1136/ard.2010.133645.

Rudwaleit, M., Jurik, A.G., *et al.* (2009) ‘Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/Omeract MRI Group’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(10), pp. 1520–1527. doi:10.1136/ard.2009.110767.

Sanders, V.M. *et al.* (1997) ‘Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by th1 and th2 clones: Implications for cytokine production and B cell help.’, *The Journal of Immunology*, 158(9), pp. 4200–4210. doi:10.4049/jimmunol.158.9.4200.

Schett, G. *et al.* (2017) ‘Enthesitis: From pathophysiology to treatment’, *Nature Reviews Rheumatology*, 13(12), pp. 731–741. doi:10.1038/nrrheum.2017.188.

Schneiderman, N., Ironson, G. and Siegel, S.D. (2005) ‘Stress and health: Psychological, behavioral, and biological determinants’, *Annual Review of Clinical Psychology*, 1(1), pp. 607–628. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141.

Seedat, S. *et al.* (2009) 'Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys', *Archives of General Psychiatry*, 66(7), p. 785. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.36.

Sepriano, A. *et al.* (2017) 'Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis', *RMD Open*, 3(1). doi:10.1136/rmdopen-2016-000396.

Sharif, K., Watad, A., Coplan, L., *et al.* (2018) 'The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association', *Autoimmunity Reviews*, 17(10), pp. 967–983. doi:10.1016/j.autrev.2018.04.005.

Sieper, J. *et al.* (2009) 'The assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(Suppl 2), pp. ii1–ii44. doi:10.1136/ard.2008.104018.

Sharif, K. *et al.* (2018) 'Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease', *Autoimmunity Reviews*, 17(1), pp. 53–72. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.010.

Shelton, R.C. *et al.* (2010) 'Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression', *Molecular Psychiatry*, 16(7), pp. 751–762. doi:10.1038/mp.2010.52.

Shen, C.-C. *et al.* (2016) 'Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study', *The Journal of Rheumatology*, 43(3), pp. 625–631. doi:10.3899/jrheum.150388.

Sieper, J., Poddubnyy, D. and Miossec, P. (2019) 'The IL-23–il-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis', *Nature Reviews Rheumatology*, 15(12), pp. 747–757. doi:10.1038/s41584-019-0294-7.

Smith, D.J. *et al.* (2014) ‘Depression and multimorbidity’, *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), pp. 1202–1208. doi:10.4088/jcp.14m09147.

Sullivan, P.F., Neale, M.C. and Kendler, K.S. (2000) ‘Genetic epidemiology of Major Depression: Review and meta-analysis’, *American Journal of Psychiatry*, 157(10), pp. 1552–1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

Smarr, K.L. and Keefer, A.L. (2011) ‘Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression inventory-ii (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9)’, *Arthritis Care & Research*, 63(S11). doi:10.1002/acr.20556.

Smolen, J.S. *et al.* (2017) ‘Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an International Task Force’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), pp. 3–17. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211734.

Sundquist, K. *et al.* (2008) ‘Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases’, *Archives of General Psychiatry*, 65(5), p. 501. doi:10.1001/archpsyc.65.5.501.

Trimble, M. (2002) ‘Treatment-resistant depression’, *European Psychiatry*, 17, p. 3. doi:10.1016/s0924-9338(02)80013-x.

Tsang, H.H. and Chung, H.Y. (2017a) ‘The discriminative values of the bath ankylosing spondylitis disease activity index, ankylosing spondylitis disease activity score, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in spondyloarthritis-related axial arthritis’, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 23(5), pp. 267–272. doi:10.1097/rhu.0000000000000522.

Tsatsoulis, A. (2006) ‘The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity’, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1088(1), pp. 382–395. doi:10.1196/annals.1366.015.

Ulus, Y. *et al.* (2018) 'Association of work instability with fatigue and emotional status in patients with ankylosing spondylitis: Comparison with healthy controls', *Clinical Rheumatology*, 38(4), pp. 1017–1024. doi:10.1007/s10067-018-4366-x.

van den Berg, R. *et al.* (2012) 'Asas modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: Results from the spondyloarthritis caught early (space)-cohort and from the assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)-cohort', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(10), pp. 1646–1653. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201884.

van den Berg, R. *et al.* (2014) 'Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs: Results from the Desir cohort', *Arthritis & Rheumatology*, 66(9), pp. 2403–2411. doi:10.1002/art.38738.

van der Heijde, D. *et al.* (2017) '2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), pp. 978–991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.

van Hoveen, L. *et al.* (2014) 'Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20–45 years, with chronic low back pain', *Arthritis Care & Research*, 66(3), pp. 446–453. doi:10.1002/acr.22180.

Van Praet, L. *et al.* (2012) 'Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(3), pp. 414–417. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202135.

Vuorilehto, M. *et al.* (2014) 'Method of assessment determines prevalence of suicidal ideation among patients with depression', *European Psychiatry*, 29(6), pp. 338–344. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.08.005.

Wahed, M. *et al.* (2010) ‘Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease?’, *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(4), pp. 664–669. doi:10.1002/ibd.21098.

Ward, M.M. *et al.* (2019) ‘2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis’, *Arthritis & Rheumatology*, 71(10), pp. 1599–1613. doi:10.1002/art.41042.

Wang, Q. *et al.* (2015) ‘Pervasive pleiotropy between psychiatric disorders and immune disorders revealed by integrative analysis of Multiple Gwas’, *Human Genetics*, 134(11–12), pp. 1195–1209. doi:10.1007/s00439-015-1596-8.

Wray, N.R., Goddard, M.E. and Visscher, P.M. (2007) ‘Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies’, *Genome Research*, 17(10), pp. 1520–1528. doi:10.1101/gr.6665407.

Wohleb, E.S. *et al.* (2014) ‘Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain’, *Biological Psychiatry*, 75(12), pp. 970–981. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.029.

Woo, A.K. (2010) ‘Depression and anxiety in pain’, *Reviews in Pain*, 4(1), pp. 8–12. doi:10.1177/204946371000400103.

Wu, C.-Y. *et al.* (1998) ‘Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness’, *The Journal of Immunology*, 161(6), pp. 2723–2730. doi:10.4049/jimmunol.161.6.2723.

Zhang, L. *et al.* (2019) ‘Prevalence of depression in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis’, *Psychiatry Investigation*, 16(8), pp. 565–574. doi:10.30773/pi.2019.06.05.

Zhao, S.S. *et al.* (2021) 'Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis', *Rheumatology*, 60(12), pp. 5734–5742. doi:10.1093/rheumatology/keab242.

Zhao, S. *et al.* (2018) 'Alcohol and disease activity in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study', *Rheumatology International*, 38(3), pp. 375–381. doi:10.1007/s00296-018-3927-2.

Zhao, S., Thong, D., Miller, N., *et al.* (2018) 'The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: A systematic review and meta-analysis', *Arthritis Research & Therapy*, 20(1). doi:10.1186/s13075-018-1644-6.

Zou, Q. *et al.* (2016) 'Correlation of axial spondyloarthritis with anxiety and depression', *Medical Science Monitor*, 22, pp. 3202–3208. doi:10.12659/msm.897232.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄

Ερωτηματολόγια

Δείκτης ενεργότητας ASDAS
(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Παράμετροι	
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου στον αυχένα, ράχη ή στα ισχία; (BASDAI, ερώτηση 2), (0-10) (τελευταία εβδομάδα)	
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου-οιδήματος στις άλλες αρθρώσεις εκτός του αυχένα-ράχης-ισχίων; (BASDAI, ερώτηση 3), (0-10) (τελευταία εβδομάδα)	
Πόση ώρα διαρκεί η πρωινή δυσκαμψία από την στιγμή που ξυπνήσατε; (BASDAI, ερώτηση 6), (0-10) (τελευταία εβδομάδα)	
Συνολική εκτίμηση ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου (0-10), (τελευταία εβδομάδα)	
CRP*(mg/L) (ή ΤΚΕ)	
Σύνολο	

* Η χαμηλότερη τιμή CRP μπορεί να είναι **2 mg/L**

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (PHQ-9)

Τις <u>τελευταίες 2 εβδομάδες</u> πόσο συχνά ενοχληθήκατε απ' οποιοδήποτε από τα παρακάτω προβλήματα; (Υποδείξτε την απάντησή σας με ένα "✓")	Καθόλου	Αρκετές μέρες	Περισσό- τερες από τις μισές μέρες	Σχεδόν κάθε μέρα
1. Μικρό ενδιαφέρον ή λίγη απόλαυση στις δραστηριότητές μου	0	1	2	3
2. Νιώθετε καταβεβλημένος(η), κατατεθλιμμένος(η) ή απελπισμένος(η)	0	1	2	3
3. Έχετε πρόβλημα να αποκοιμηθείτε ή να συνεχίσετε τον ύπνο σας ή κοιμάστε υπερβολικά	0	1	2	3
4. Νιώθετε κουρασμένος(η) ή έχετε λίγη ενέργεια	0	1	2	3
5. Έχετε λίγη όρεξη ή τρώτε υπερβολικά	0	1	2	3
6. Νιώθετε άσχημα για τον εαυτό σας ή ότι έχετε αποτύχει ή ότι έχετε απογοητεύσει τον εαυτό σας ή την οικογένειά σας	0	1	2	3
7. Έχετε πρόβλημα συγκέντρωσης σε κάποιες ενέργειες, όπως όταν διαβάζετε την εφημερίδα ή όταν παρακολουθείτε τηλεόραση	0	1	2	3
8. Κινείστε ή μιλάτε τόσο αργά που άλλοι άνθρωποι θα το παρατηρούσαν. Ή το αντίθετο – είστε τόσο ανήσυχος(η) ή νευρικός(ή), που κινείστε πολύ περισσότερο από το συνηθισμένο	0	1	2	3
9. Σκεπτόσαστε ότι θα ήταν καλύτερα αν είχατε πεθάνει ή σκεπτόσαστε να προκαλέσετε κακό στον εαυτό σας με κάποιο τρόπο	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Εάν επιλέξατε κάποια προβλήματα, πόση δυσκολία προκάλεσαν τα προβλήματα αυτά στη δουλειά σας, στις οικιακές εργασίες σας ή στην επικοινωνία σας με άλλα άτομα;

Καμία δυσκολία <input type="checkbox"/>	Μερική δυσκολία <input type="checkbox"/>	Μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/>	Υπερβολική δυσκολία <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

Συντάχθηκε από τους Δόκτορες Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke και τους συνεργάτες τους με εκπαιδευτική επιχορήγηση από την Pfizer Inc. Δεν απαιτείται άδεια για αναπαραγωγή, μετάφραση, εμφάνιση ή διανομή.

ΟΔΗΓΙΕΣ:

Οι ερωτήσεις αυτού του ερωτηματολογίου αναφέρονται στα συναισθήματα και τις σκέψεις σας κατά τη διάρκεια **ΤΟΥ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥ ΜΗΝΑ**. Σε κάθε ερώτηση, μπορείτε να απαντάτε μαυρίζοντας το κυκλάκι που αντιπροσωπεύει καλύτερα το **ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ** αισθανθήκατε ή σκεφτήκατε με τον τρόπο που σας υποδεικνύει η ερώτηση. Μπορεί κάποιες ερωτήσεις να είναι παρόμοιες, παρόλα αυτά διαφέρουν, γι' αυτό αντιμετωπίστε την κάθε μία ως διαφορετική. Η καλύτερη προσέγγιση θα ήταν να απαντήσετε αυθόρμητα. Είναι προτιμώτερο, εναλλακτικά, να δώσετε μία κατά προσέγγιση εκτίμηση.

	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Μερικές Φορές	Συχνά	Αρκετά Συχνά
1. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ανήσυχος/η για κάτι που συνέβη αναπάντεχα;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
2. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ότι δεν μπορείτε να ελέγξετε σημαντικά ζητήματα της ζωής σας;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
3. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ανήσυχος/η και στρεσαρισμένος/η;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
4. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά ανταπεξήλθατε επιτυχώς στις καθημερινές σας ενοχλήσεις και προβλήματα;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
5. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ότι αντιμετωπίζατε αποτελεσματικά σημαντικές αλλαγές που συνέβαιναν στη ζωή σας;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0

Greek PSS-14 courtesy of Drs. Alexia Katsarou and Demosthenes Panagiotakos, University of Thessaly and Harokopio University, Greece (respectively). March 12, 2012

	Ποτέ	Σεχδόν Ποτέ	Μερικές Φορές	Συχνά	Αρκετά Συχνά
	1	2	3	4	5
6. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά νιώσατε σιγουριά για την ικανότητά σας να χειρίζεστε τα προσωπικά σας προβλήματα;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
7. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ότι τα πράγματα πηγαίνουν με τον τρόπο που θέλετε;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
8. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά σας συνέβη να ανακαλύψετε ότι δεν μπορούσατε να αντεπεξέλθετε στο σύνολο των υποχρεώσεών σας;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
9. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά καταφέρατε να ελέγξετε εκνευρισμούς στη ζωή σας;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
10. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ότι έχετε τον απόλυτο έλεγχο στη ζωή σας;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
11. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά εξοργιστήκατε για πράγματα που συνέβαιναν, αλλά δεν άπτονταν του ελέγχου σας;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
12. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά σκεφτόσασταν ζητήματα που πρέπει να φέρετε εις πέρας;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
13. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά ήσασταν ικανός/ή να ελέγχετε τον τρόπο με τον οποίο ξοδεύετε το χρόνο σας;	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
14. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά αισθανθήκατε ότι οι δυσκολίες συσσωρεύονται σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μην μπορείτε να τις ξεπεράσετε;	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Greek PSS-14 courtesy of Drs. Alexia Katsarou and Demosthenes Panagiotakos, University of
Thessaly and Harokopio University, Greece (respectively). March 12, 2012

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄

Έγγραφα

Έντυπο συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη

Καλείστε να συμμετάσχετε στη μελέτη που διεξάγεται στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Τμήματος «Διοίκηση Μονάδων Υγείας», του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου, με θέμα **«Το αντιλαμβανόμενο stress και κατάθλιψη σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα»**, που αποτελεί πτυχιακή εργασία, με επιβλέποντα καθηγητή τον κο Τζιάλλα Δημήτρη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή του αντιλαμβανόμενου stress και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και η συσχέτιση τους με την ενεργότητα της νόσου.

Τα επιστημονικά δεδομένα που θα συγκεντρωθούν από τη μελέτη θα αναδείξουν την επίπτωση της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας στον ψυχισμό των Ελλήνων ασθενών, με απώτερο στόχο την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση της Πολιτείας για την χάραξη αποτελεσματικότερων πολιτικών υγείας για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική. Οι πληροφορίες που θα παρέχετε θα είναι **αυστηρά απόρρητες** και θα τηρηθεί **ανωνυμία**.

Παρακαλώ σημειώστε με ένα Χ εάν δέχεστε ή όχι να συμμετάσχετε στη μελέτη.

- ☐ Δέχομαι να συμμετάσχω στη μελέτη
- ☐ Δεν δέχομαι να συμμετάσχω στη μελέτη

Πχος (ΥΙ) Γκίκας Κατσιφής ΠΝ

Τζιάλλας Δημήτριος

Μέλος ΣΕΠ ΔΜΥ-61 ΕΑΠ





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΟΛΕΜΙΚΟ ΝΑΥΤΙΚΟ
ΝΑΥΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ-ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: 6/23
ΑΘΗΝΑ, 30 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2023

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΤΗΣ 6ης ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ/2023

ΣΧΕΤ: α. Υππρ. Σημ. Υπ. Αριθμ. 10/23 Υδντη ΝΝΑ από 20 Νοεμβρίου 2023

β. Άρθρο 25 ΚΟΛ/ΝΝΑ 2020

1. Σε εκτέλεση σχετικού (α) συνεδρίασε σήμερα Πέμπτη 30 Νοεμβρίου 2023 και ώρα 11:30 το Ε.Σ./Ν.Ν.Α. υπό την προεδρία του Πλοιάρχου (ΥΙ) Ε. Κασωτάκη ΠΝ, Υποδιευθυντή Ν.Ν.Α. και μέλη του τους:

α. Αρχιπλοίαρχο (ΥΝ) Μ. Ψαροπούλου ΠΝ - Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας

β. Πλοίαρχο (ΥΙ) Ι. Κυριαζάνο ΠΝ - Διευθυντή Ιατρικής Υπηρεσίας

γ. Πλοίαρχο (ΥΙ) Μ. Μπουρλάκη ΠΝ - Διευθυντή Τομέα Επιχειρήσεων-Εκπαίδευσης-Οργάνωσης και Έρευνας (απών)

δ. Πλοίαρχο (ΥΙ) Ι. Σταυριανόπουλο ΠΝ - Διευθυντή Παθολογικού Τομέα

ε. Πλοίαρχο (ΥΙ) Ε. Καβαλαράκη ΠΝ - Διευθυντή Χειρουργικού Τομέα

στ. Πλοίαρχο (ΥΝ) Κ. Αναστοπούλου ΠΝ -Συντονίστρια Νοσηλευτικής

Υπηρεσίας

ζ. Πλοίαρχο (ΥΙ) Ι. Σοφούλη ΠΝ - Διευθυντή Εργαστηριακού Τομέα

η. Πλοίαρχο (ΥΟ) Φ. Μητσιάνη ΠΝ - Επιτελή Γραφείου Τομεαρχών και Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος ΝΝΑ

θ. Πλοίαρχο (ΥΦ) Δ. Παπαδογούλα ΠΝ -Διευθυντή Φαρμακευτικού Τομέα (απών)

και αφού έλαβε υπόψη του:

- Τις διαδικασίες και τους κανονισμούς υποβολής πρωτοκόλλων για τη διενέργεια κλινικών δοκιμών στο Νοσοκομείο

- Το γεγονός ότι όλοι οι φάκελοι είναι πλήρεις και καλύπτουν όλες τις προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή μελετών
- Ότι από τη διενέργεια των μελετών δεν προκύπτει οικονομική επιβάρυνση για το Νοσοκομείο
- Τις προϋποθέσεις για παρακολούθηση εργασιών και πρακτικής άσκησης στο NNA
- Τις προτάσεις των επιτροπών για τον κανονισμό και λειτουργία ομάδων στο NNA

(Σημ.: α. Στα θέματα που είναι εισηγητές μέλη του Ε.Σ. δεν προσμετράται η ψήφος τους. β. Ο γραμματέας είναι άνευ ψήφου)

Ομόφωνα αποφασίζει και εγκρίνει το παρακάτω θέμα

Διεξαγωγή μελέτης στο NNA με τίτλο «Το αντιλαμβανόμενο stress και κατάθλιψη σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα» στα πλαίσια του ΜΠΣ «Διοίκηση Μονάδων Υγείας» στο Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο. Επισημαίνεται ότι θα τηρηθούν όλα τα προβλεπόμενα από το Γενικό Κανονισμό Προστασίας Δεδομένων (GDPR) και δεν θα υπάρξει οικονομική επιβάρυνση για το νοσοκομείο.

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΠΧΟΣ (ΥΙ) Γ. ΚΑΤΣΙΦΗΣ ΠΝ
ΑΡ. ΠΡΩΤ. : 14061/23.11.2023

2. Χειριστής: Αντιπλοίαρχος (ΥΝ) Ε. Μαντζάρα Π.Ν., Γραμματέας Ε.Σ./Ν.Ν.Α.,
τηλ 210 7261458- 210 7261364



Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

Αντιπλοίαρχος (ΥΝ) Ε. Μαντζάρα Π.Ν

(Signature of E. Maniara)

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Πλοίαρχος (ΥΙ) Ε. Κασωτάκης ΠΝ

(Signature of E. Kasotakis)

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.