



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA CD74
DÜZEYİ VE MİF GEN POLİMORFİZMİNİN KLİNİK
ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mazlum Serdar AKALTUN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

OCAK – 2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA CD74
DÜZEYİ VE MİF GEN POLİMORFİZMİNİN KLİNİK
ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mazlum Serdar AKALTUN
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Savaş GÜRSOY**

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF UT.17.15 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

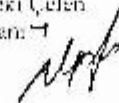
ANKILOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA CD74 DCZEYİ VE MIF GEN POLİMORFİZMİNİN
KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. MAZLUM SERDAR AKALTUN

30.01.2018

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki Çelen
Tıp Fakültesi Dekanı



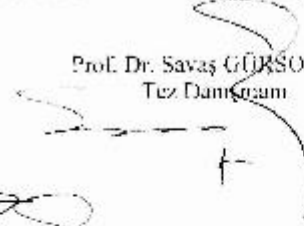
Bu tez çalışmamın "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem Altındağ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafından okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Savaş Gürsoy
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem Altındağ
2. Prof. Dr. Savaş Gürsoy
3. Prof. Dr. Vedat Nacitarhan



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan değerli hocam Prof. Dr. Savaş GÜRSOY' a gösterdiği hoşgörü ve sabır için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım Prof. Dr. Ali GÜR'e, her zaman beni destekleyen ve üzerimdeki unutamayacağım emeği için Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ'a ve bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Ali AYDENİZ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım Dahiliye, Nöroloji, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Radyoloji ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN ve Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen, en büyük destekçilerim olan anneme ve babama, geniş ailemin hepsine ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mazlum Serdar AKALTUN

Gaziantep 2018

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ	X
RESİM LİSTESİ	XI
GRAFİK LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit.....	3
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Genetik	5
2.1.3.2. Hormonal Nedenler	6
2.1.3.3. Enfeksiyonlar.....	6
2.1.3.4. Sigara	7
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	8
2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular	10
2.1.6. Fizik Muayene Bulguları	11
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.8. Görüntüleme	14
2.1.9. Tanı	15
2.1.10. Tedavi	18
2.1.10.1. Farmakolojik olmayan tedaviler	18
2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler	19
2.1.10.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar ...	19

2.1.10.2.2. Kortikosteroidler	19
2.1.10.2.3.Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)..	20
2.1.10.2.4. Biyolojik Tedaviler.....	20
2.2. CD 74	21
2.3. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör.....	22
2.4. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör-CD 74 ilişkisi.....	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	24
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu Seçimi	24
3.2. Değerlendirme Kriterleri	25
3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi	25
3.2.2. Kullanılan İlaçlar	25
3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	26
3.2.4. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	26
3.2.5. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi.....	26
3.2.6. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi	26
3.2.7. Hastaların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	26
3.2.8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	26
3.2.8.1. MIF gen polimorfizminin saptanması	27
3.2.8.2. CD 74 düzeylerinin ölçümü	28
3.2.9. İstatistik Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47

III. ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA CD74 DÜZEYİ VE MİF GEN POLİMORFİZMİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mazlum Serdar AKALTUN

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

Ocak-2018

Amaç: Bu çalışmadaki öncelikli amacımız ankilozan spondilit (AS) hastalarında ve sağlıklı kontrollerde CD 74 antijen düzeylerini karşılaştırmaktır. İkincil amacımız AS hastalarında ve kontrol grubunda Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) 173 G/C polimorfizmlerinin dağılımını incelemektir. Son olarak CD 74 antijen seviyeleri ile MIF 173 G/C polimorfizmi arasında ilişki varlığını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı/Romatoloji polikliniğine başvuran 79 AS ve 82 sağlıklı kan vericisi dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri sorgulanıp, kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda ELİSA yöntemi ile CD 74 düzeyi ve MIF 173 G/C polimorfizmi araştırıldı. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI), gece ve gündüz Vizüel Analog Skalası (VAS) ve Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL) skorları hesaplanıp kaydedildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark saptanmadı. AS hastalarında kontrol grubuna göre CD 74 antijen seviyeleri anlamlı derecede düşüktü. Çalışma popülasyonumuzdaki hasta grubundaki bireylerin CD74 medyanı 1,17(0,93-2,1), kontrol grubundakilere göre 2,16(1,6-4,41) anlamlı düzeyde daha düşüktü. CD 74 antijen seviyeleri ile BASDAİ, BASMI, BASFI, BASRI, VAS ve ASQoL skorları arasında korelasyon yoktu. AS hastalarında C alleli bulunduran hasta sayısı kontrol grubuna oranla daha fazlaydı ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu. Genotip türleri ile BASDAİ, BASMI, BASFI, BASRI, VAS ve ASQoL skorları arasında korelasyon yoktu. Hasta grubundaki bireylerin HLA B-27 durumu ve genotip türlerine göre CD74 medyanları karşılaştırıldığında, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Sonuç: AS hastalarında CD 74 antijen seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bu CD 74' ün AS tanısında kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir. MIF 173 G/C polimorfizmlerden C alleli sıklığının hasta grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ayrıca CD 74 antijen seviyeleri ile polimorfizmler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, CD 74, MIF geni, Polimorfizm



IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN SERUM CD 74 LEVELS AND MIF GENE POLYMORPHISM WITH CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Dr. Mazlum Serdar AKALTUN

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor : Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

January-2018

Objective: The primary aim of this study was to compare the CD74 antigen levels of ankylosing spondylitis (AS) patients with those of healthy controls. The secondary aim was to explore the distribution of polymorphisms of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) 173 G/C in both AS patients and control group. The last aim of this study was to investigate a possible relationship between CD74 antigen levels and polymorphism of MIF 173 G/C .

Methods: 79 AS and 82 healthy blood donors who applied to Gaziantep University Physical Medicine and Rehabilitation Department / Rheumatology polyclinic were included in the study. Clinical and demographic characteristics of the patients were questioned and recorded. CD 74 antigen level and MIF 173 G / C polymorphism were investigated in the patient and control group. Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), Bath AS Metrology Index (BASMI), Bath AS Functional Index (BASFI), Bath AS Radiology Index (BASRI), day and night evaluated Visual Analogue Scale (VAS), and Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) Scale scores were calculated and recorded.

Results: There were no statistically significant differences between patient and control groups with respect to their age, gender, and body mass index. CD74 antigen levels were significantly low in AS patients when compared to those of the controls. Median CD74 of the patient group, 1.17(0.93-2.1), was significantly lower than that of the controls, 2.16(1.6-4.41). There were no correlations found between the CD74 antigen levels and BASDAI, BASMI, BASFI, BASRI, VAS and ASQoL scores. It was found that the number of patients with C allele was higher than that of the controls, however, the difference was not statistically significant. There were no correlations

found between genotypes and BASDAI, BASMI, BASFI, BASRI, VAS and ASQoL scores. A comparison of the median CD74 with respect to HLA B-27 status and genotypes of the patients and controls showed no statistically significant difference.

Conclusion: It was found that the CD74 antigen levels of AS patients were significantly lower than that of the control group. Accordingly, it is believed that CD74 is a parameter which can be used in AS diagnosis. Although it was found that the C allele frequency of polymorphisms of MIF 173 G/C was higher in the patient group, the difference was not statistically significant. Furthermore, there was no statistically significant relationship between CD74 antigen levels and polymorphisms.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, CD74, MIF gene, Polymorphism

V. KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti-nükleer antikor
anti-CCP	: Anti-siklik sitrülün peptit
ANTXR2	: Antraks toksin reseptör 2
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
BASDAİ	: Bath ankilozan spondilit disease activity index
BASFi	: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMi	: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi
BASRI	: Bath ankilozan spondilit radyoloji indeksi
CRP	: C-Reaktif protein
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drug
ELISA	: Enzim-bağılı immünosorbent ölçüm
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
HLA	: Human lökosit antijeni
IgA	: İmmün globülin A
IL-1R2	: İnterlökin-1 reseptör tip II
IL-23R	: İnterlökin-23 reseptör
İBA	: İnflamatuar bel ağrısı
GM-CSF	: Granulosit-makrofaj stimule edici faktör
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Mtx	: Metoreksat
NK	: Doğal öldürücü
NSAİİ	: Non-steroid anti infalamatuar ilaç

RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SiE	: Sakroiliyak eklem
SLZ	: Sülfasalazin
sMMP-3	: Serum matriks metalloproteinaz-3
SpA	: Spondiloartropati
TGF-β	: Doku büyüme faktörü-beta
TLR	: Toll-like reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MHC dışı AS ile ilişkili genler ve olası mekanizmalar.....	6
Tablo 2. İBA için 2009 ASAS Kriterleri.....	8
Tablo 3. Modifiye New York Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 4. 2009 ASAS Aksiyel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri.....	17
Tablo 5. 2009 ASAS Periferel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri.....	18
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması.	33
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda CD 74 antijen seviyeleri ve Polimorfizmlerin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Hasta grubunda HLA-B27 ve Polimorfizm durumuna göre CD 74 antijen seviyeleri.....	34
Tablo 9. Hasta grubunda CD 74 düzeylerinin klinik özellikler ile korelasyonu..	35
Tablo 10. Hasta grubunda CD 74 düzeylerinin ilaç kullanım durumu ve ekstra-artiküler tutulumlar ile ilişkisi.....	36
Tablo 11. Hasta grubunda genotip türleri ile klinik ve demografik özellikler ile korelasyonu.....	37
Tablo 12. Cinsiyete göre klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	39

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. CD 74'ün antijen sunumundaki rolü.....	21
Resim 2. CD 74- MIF ilişkisi.....	23
Resim 3. Hasta grubu MIF-173C* rs755622 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu	28
Resim 4. Kontrol grubu MIF-173C* rs755622 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu.....	28
Resim 5: Hasta grubunun microplate görüntüsü.....	29
Resim 6: Kontrol grubunun microplate görüntüsü.....	30

VIII. GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hasta grubu Optik Dansite-Konsantrasyon Eğrisi.....	31
Grafik 2. Kontrol grubu Optik Dansite-Konsantrasyon Eğrisi.....	31
Grafik 3. Median CD 74 değerleri.....	34



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskelet ve sakroiliak eklem tutulumu ile karakterize, kronik, progresif inflamatuvar bir hastalıktır (1). AS, Spondiloartropatilerin (SpA) en sık görülen tipidir. Entezit ve periferik eklem tutulumu yapabildiği gibi, eklem dışı tutulumlar da yapabilmektedir (2).

AS, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup genetik faktörler zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir (3). Genetik faktörlerden HLA B-27 (Human Lökosit Antijeni) AS tanısına yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak HLA B-27 pozitif bireylerin çok az bir kısmında hastalık gelişmesi, sağlıklı bireylerde HLA B-27 pozitif olabilmesi gibi nedenlerle tanı, izlem ve prognoz tayininde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (4). AS' de genetik olarak HLA B-27 dışında Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz I (ERAP1), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) genleri ile de ilişki bulunmuştur (5,6).

Bir transmembran glikoproteini olan CD 74 antijeni, proteinlerin MHC sınıf II'ye (Büyük doku uygunluk kompleksi) erken bağlanmasını önler. Ayrıca doğal ve edinsel immünitede ve B hücre proliferasyonunda rol oynamaktadır. CD 74 antijenine antikor bağlanması ile proinflamatuvar sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır (7). Bu nedenle CD 74' ün AS etyopatogenezinde potansiyel bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF), makrofajların göçü ile tanımlanmış sonrasında ise geniş biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiş mediyatör bir proteindir. MIF genine ait 173 G/C polimorfizmi ve CATT tetranükleotid polimorfizimleri inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (8,9).

Hücre yüzeyinde bulunan CD 74 antijeni, MIF için reseptör görevi görmektedir. CD 74 ve MIF bağlanması hücre proliferasyonunun devamında önemli rol oynamaktadır (10).

Biz bu çalışmayı tasarlarken birincil amaç olarak CD 74 antijen seviyesinin ELİSA yöntemi ile ölçümünün AS tanısında, tedavisinde ve izleminde kullanılabilecek bir parametre olup olmayacağını araştırmayı amaçladık. İkincil amaç olarak MIF geninin 173 G/C polimorfizminin AS hastalığının gelişimindeki rolünü araştırmayı

amaçladık. Aynı zamanda CD 74 antijen seviyeleri ve MIF gen polimorfizmleri arasında ilişki varlığını ortaya koymayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit (AS)

Spondiloartropatiler(SpA), ortak klinik ve genetik özellikleri olan, aksiyel ve büyük eklemlerde asimetrik tutulum ile seyreden, seronegatif artritlerdir. AS, SpA grubu hastalıkların prototipidir. Diğer klinik tipleri Reaktif artrit, Psöriatik artrit, Enteropatik artrit ve Sınıflandırılmamış spondiloartropatidir. Spondiloartropatilerin ortak özellikleri; Romatoid faktör negatifliği, subkutan nodül yokluğu, sakroileit, spondilit, alt ekstremitte ağırlıklı asimetrik artrit, ailesel geçiş ve eklem dışı bulguların varlığıdır (11).

Ankilozan Spondilit (AS), sakroileit ve aksiyal inflamasyonla karakterize; kemik erozyonuna, yeni kemik formasyonuna ve omurgada ankiloza yol açabilen, kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır(1). Ayrıca periferik artrit ve entezit de hastalığın tipik kas-iskelet sistemi bulguları arasındadır. Ekstra-artiküler olarak anterior üveit, kardiyak, renal, akciğer ve gastrointestinal tutulum görülebilir (12).

AS, genellikle geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2 olarak düşünülmektedir. Hastaların %80' inde semptomlar 30 yaşından önce başlar ve sadece %5 hastanın semptomları 45 yaşından sonra başlamaktadır. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroileit görülür. Hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmasına karşın, radyografik bulguların yerleşmesi yıllar alabilildiğinden tanı gecikebilmektedir (13).

Hastalığın gidişi bireysel farklılık gösterebilir, remisyon ve alevlenmeler görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar.

2.1.1. Tarihçe

AS ile ilgili bilgiler çok eski dönemlerden beri bilinmesine rağmen, 1693'te Dr. Bernard Connor AS' nin tipik iskelet bulgularını ilk kez tanımlamıştır (14). Brodie iritisi AS komplikasyonu olarak tanımlarken, ilk kez Copeman hastalığın patolojik özelliklerini klinik özellikleriyle bağdaştırdı (15). Romatizmal hastalıklarla ilgili epidemiyolojik araştırmaların artması ile AS dahil olmak üzere farklı hastalıklar için klinik, radyolojik ve serolojik kriterlerin oluşturulmasını gerektirdi. 20. Yy da birçok yazar tarafından AS'in radyografik bulguları olarak sindesmofit, sakroileit varlığı belirtilmiştir (16). 1900' lü yıllarda spondiloartropati grubu hastalıklar (AS, ReA, PsA, Juvenil başlangıçlı SpA ve enteropatik artrit) Moll ve arkadaşları tarafından romatoid artrit ayrı bir hastalık olarak tanımlandı (17). Brewerton ve Schlosstein HLA-B27 ilişkisini tanımlamış, HLA-B27 geninin AS ile ilişkisinin bulunması sonucu hastalığa karşı olan ilgi artmıştır. 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiş, 1991'de ise molekülün kristal yapısı ve peptid bağlayan oluk tanımlanmıştır (18,19).

2.1.2 Epidemiyoloji

AS prevalansı birçok genetik ve çevresel faktörlere göre farklılık göstermektedir. Beyaz Amerikalılarda daha sık görülürken, Afrikalı Amerikalılar ve Asyalılarda daha az görülmektedir (20, 21, 22). Dünya genelinde öngörülen AS prevalansı %0.1 ve %1.4 arasındadır (13). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir ve kadın/erkek oranı 0.82/1 olarak saptanmıştır (23). AS sıklığı genellikle toplumdaki HLA-B27 pozitifliği ile koreledir (24). AS erkeklerde daha sık ve ağır seyreder. Hastalığın kadınlarda daha siliik semptomlar ile prezentasyonu tanının gecikmesine yol açabilmektedir (25). Calin ve ark. tanı gecikmesinin erkeklerde 5-7 yıl, kadınlarda 9-14 yıl olduğunu saptamışlardır (26). İnflamatuvar bel ağrısı erkeklerde daha sık görülen bir semptom iken, kadın hastalarda entezopati ve yaygın ağrı daha sık görülmektedir ve bu tanı gecikmesinin bir sebebi olabilir (27). AS'li hastalarda yaşam kalitesinin azaldığı, özürlülük ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (28).

2.1.3. Etiyoloji

Ankilozan spondilitin etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, hormonal nedenler ve enfeksiyöz ajanların etyoloji üzerine olan etkileri tartışılmakta olup, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir (3).

2.1.3.1. Genetik

Yapılan aile ve ikiz çalışmaları ile hastalığın güçlü genetik geçişi olduğu gösterilmiştir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre konkordansın daha fazla olması çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlerin ailesel toplanmadan sorumlu olduğunu göstermiştir (1).

Genetik olarak ana risk faktörü HLA-B27 ve subgrupları olarak düşünülmektedir. HLA-B27 bir klas I antijenidir ve yapısında 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan MHC tarafından kodlanan bir alfa zinciri ile nonkovalan bağ ile bağlanmış beta 2 mikroglobulin vardır. Tüm çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunan klas I moleküllerinin işlevi sitoplazmik proteinlerden proteolizle oluşmuş peptidleri bağlamak ve bu peptidleri CD8+ T hücrelere sunmaktır. Bu bölgeye sadece peptid yapısında olan ve bölgeye uyumlu aminoasit dizilerini içeren antijenler bağlanabilir.

Günümüzde 70'den fazla alleli tanımlanmış olan HLA-B27'nin tüm alt tipleri hastalık ile ilişkili değildir. AS gelişimi ile ilişkili olan alt tipler B*2705, B*2702 ve B*2704 iken, B*2706 ve B*2709 AS için koruyucu allel olabileceği düşünülmektedir (1).

AS'li hastalarda %90-95 oranında HLA-B27 pozitifliği olmasına karşın HLA-B27 pozitif bireylerde AS prevalansı %5 olarak saptanmıştır. Bu nedenle etyolojide non-HLA genler ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini ve HLA-B27'nin genetik yatkınlığın %20-40' ını açıklayabildiği düşünülmektedir (29, 30).

AS gelişiminde risk taşıdığı düşünülen genlerin, lokusları ve olası mekanizmaları Tablo 1' de gösterilmiştir (31).

Tablo1: MHC dışı AS ile ilişkili genler ve olası mekanizmalar

Gen	Lokus	Kesin/olası	Mekanizma
HLA-B27	6p21	Kesin	Bilinmiyor
ERAP1	5q15	Kesin	MHC-1'e sunumdan önce peptid düzenlenmesini etkiler
IL23R	1p31	Kesin	Th17 aktivasyonuna/farklılaşmasına yardım eder
	2p15	Kesin	Bilinmiyor
IL1R2	2q11	Olası	IL-1 sitokin yanıtını etkiler
ANTXR2	4q21	Olası	Bilinmiyor
TRADD	16q22	Olası	TNF sinyalini etkiler
TNFSF15	9q32	Olası	Th17 aktivasyonuna/farklılaşmasına yardım eder
CARD9	9q34	Olası	Th17 lenfosit aktivasyonu/farklılaşmasında IL-12p19 salgısı üzerindeki etkilerle
TNFR1	12p13	Olası	TNF sinyalini etkiler, Th17 farklılaşmasına yardım eder

2.1.3.2. Hormonal Nedenler

AS, erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Bu farkın hormonların immün sistem üzerine etkisi ile açıklanmaktadır.

AS hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın ve kortizol düzeyinin normal olduğu, ancak sirkadiyen paternlerin bozulduğu saptanmıştır. Bu durum nonsteroid antiinflatuvar (NSAİİ) ve immunsupresif ilaçların yan etkisine bağlanmıştır (32).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

AS etyopatogenezinde birçok mikroorganizmanın rol oynayabileceği düşünülmektedir. HLA B-27 transgenik farelerin steril ortama konulduklarında AS gelişmediği ve bu durumun enfeksiyöz ajanlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (33). AS' li hastaların yaklaşık %60' ında bağırsak inflamasyonunun olması enterik bir patojenin tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (34). En çok suçlanan ajanların başında gelen Chlamidya trachomatis'in ReA başta olmak üzere tüm SpA grubu hastalarda sıklığının artmıştır (35, 36). Bir başka suçlanan ajan olan Klebsiella

pneumonia' ya karşı oluşan Ig A antikorlarının AS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış ve etyolojide rol oynayabileceği savunulmuştur (37).

2.1.3.4. Sigara

Son yıllarda sigara ile AS arasında ilişkiyi anlamak için birçok çalışma yapılmış ve çalışmaların çoğu sigaranın daha yüksek hastalık aktivitesi, radyolojik progresyon ve daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara içen kişilerde hastalığın daha erken başladığı ve daha aktif seyrettiği görülmüştür (38, 39, 40).

2.1.4. Patogenezi

AS omurgayı, organları, ligamanları ve sinoviyayı etkileyebilir. Ligamentöz yapılarda ve entezis bölgelerinde başlayan inflamasyonu, yeni kemik oluşumu izler (29). Sakroileit, AS'nin erken döneminde görülen tipik bir bulgu olup, ilk patolojik değişiklikler kıkırdağın daha ince olduğu iliak tarafta gözlenmektedir (41). Erken sakroileitte, kemik iliği ödemi, granülasyon dokusu ve sinovit patolojik bulgular olarak karşımıza çıkar (42). İnflamasyon alanında CD4 T hücrelerinin yanı sıra, doğal öldürücü (NK) hücreler, B lenfositler, makrofajlar, proliferasyon yapıcı fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik etmektedir. İnflamasyon bölgesinde TNF- α ve TGF- β mRNA aşırı ekspresyonu görülür. Sakroiliak eklem bölgesinde oluşan inflamasyon, ikincil olarak yeni kemik oluşumuna neden olur ve kemik köprüler ortaya çıkar. Anulus fibrozus bölgesinde oluşan yeni kemik ise sindesmofit oluşumuna neden olur (43). Sinoviyal dokuda CD4+ T hücreleri, NK hücreleri, B lenfositler ve CD 68+ makrofajlar bulunur ve bu hem doğal hem edinsel immünitinin rolünü göstermektedir (44).

2.1.5. Klinik Bulgular

AS'nin klinik bulgularını kas-iskelet sistemi bulguları ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak ayırabiliriz.

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

İnflamatuvar Bel ağrısı

AS'li hastaların yaklaşık %75' inde ilk yakınma bel ağrısı ve sabah tutukludur. Bu yakınmanın özellikleri, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, tutukluğun istirahat sonrası daha fazla olması ve hareketle ya da egzersizle azalmasıdır (29). Sakroiliak eklem/alt omurganın inflamasyonuna bağlı oluşan inflamatuvar bel ağrısını diğer nedenlerden ayırmak için çeşitli kriterler ortaya konmuştur. Bu kriterler bel ağrısının 45 yaşından önce başlaması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 aydır devam etmesi, sabah tutukluğu olması, ağrının egzersizle düzelmesi, dinlenmekle artması, gece ağrısı ve bazen yer değiştiren gluteal bölge ağrısı olmasıdır (45). İnflamatuvar bel ağrısı tanısı koymak için sırasıyla Calin, Berlin ve en son olarak da 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) kriterleri geliştirilmiştir (46, 47, 48). Bu üç İBA kriterinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Calin kriterlerinin duyarlılığı %89,9, özgüllüğü %52,5, Berlin kriterlerinin duyarlılığı %70, özgüllüğü %81,4, ASAS kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğü daha dengeli olup sırasıyla %79,6 ve %72,4 olarak saptanmıştır. Bu nedenle ASAS kriterlerinin performansı diğer kriterlere göre daha üstün bulunmuştur. İBA 2009 için ASAS kriterleri tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısı için 2009 ASAS kriterleri

2009 ASAS İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri
1. 40 yaşın altında başlangıç 2. Sinsi başlangıç 3. Egzersiz ile düzelme 4. Dinlenmek ile düzelme olmaması 5. Gece ağrısı

Entezit

Entezis AS'nin kardinal bulgularından olup ligamentlerin ve tendonların yapışma bölgelerindeki inflamasyondur. Entezit aşı tendonu, plantar faysa ve patellar tendonda daha sık görülür. Sıklıkla sabah ilk adımda oluşan topuk ağrısı ve sonrasında yakınmada azalma olması tipiktir. Benzer şekilde kostokondral bileşkede oluşan entezit, sık görülen bir yakınma sebebidir (49).

Periferik Eklem Tutulumu

AS'li hastaların yaklaşık yarısında kalça ve omuz eklemi tutulabilir ve bunların %25'i kronikleşebilir. Hastalığın herhangi bir evresinde oluşabilir. Eklem tutulumu sıklıkla asimetriktir ve erozyon bırakmaz. Tüm AS hastaları, kalça tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Özellikle bu hastalıkta kalça tutulumunun prognostik açıdan özel önemi vardır (50). Periferik eklem tutulumu olan hastaların %86'sında kalça eklemi etkilenmiştir (51). Temporomandibular eklem tutulumu hastaların yaklaşık %10' unda görülebilir (52).

Ankiloz

AS'de hastalığın ilerlemesiyle birlikte spinal hareketlilikte azalma, lomber ve servikal lordozda kayıp ve omurgada kifotik lezyonlar görülebilmektedir. Bu hareket kısıtlılığı başlangıçta aksiyel inflamasyona bağlı olup, zaman içinde ligamentlerde oluşan ossifikasyon ve sakroiliak eklem ankilozu ile kısıtlılık artabilir. AS hastalarında özellikle kronik dönemde göğüs ön-arka çapının etkilenmesi ve gelişen restriktif tipte akciğer hastalığına bağlı solunum problemleri de görülmektedir (53).

Osteoporoz

Osteoporoz AS hastalarının yaklaşık yarısında görülmektedir (54). Ayrıca DEXA ölçümleri paravertebral kalsifikasyon, sindesmofit varlığı nedeniyle normal sonuç verebilir. AS'de kemik kaybının muhtemel sebepleri olarak hastalığa bağlı immobilizasyon, sistemik sitokinlerin osteoblastlar üzerindeki etkisi ve kullanılan ilaçlar olarak düşünülmektedir. Özellikle uzun süreli tanısı olanlarda ve aktif hastalığı olanlarda osteoporoz daha sık görülmektedir (55).

2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular

Sistemik Bulgular

AS'de görülen sistemik bulgular sıklıkla hastalığın başlangıcında görülmektedir. En sık görülen sistemik bulgular halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, subfebril ateş ve yaşam kalitesinde azalmadır (56, 57).

Göz Tutulumu

Akut anterior üveit AS'in en sık görülen eklem dışı bulgusudur ve HLA B-27 + olan hastalarda daha sık görülmektedir (58). Üveit çoğunlukla akut başlangıçlıdır ve gözde ağrı, sulanma, fotofobi, bulanık görme gibi semptomlarla karakterizedir. Hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Genellikle tek taraflı olmakla birlikte relaps görülebilir ve farklı gözde tekrarlayabilir. Ataklar 2-3 ay sürebilir, ancak erken tedavi edilirse sekel kalmaz ve kalıcı görme kaybına yol açmaz. Atak araları değişken olabilir. AS'e bağlı üveit tedavisinde ilk seçenek topikal ajanlar olup, şiddetli olgularda sistemik steroidler verilebilir. Erken tedavi ile çoğu 4-8 haftada sekelsiz iyileşir. Tedavi gecikmesi durumunda sineşiler ve glokom ortaya çıkabilir (59).

Kardiyak Tutulum

AS hastalarında kardiyak tutulum genellikle subklinik olup, uzun yıllar sonra meydana gelir. Sıklıkla, kapak disfonksiyonları, assendan aortit, ileti defektleri, kardiyomegali ve perikardit gözlenmektedir (29). HLA B-27 + hastalarda kardiyak tutulum daha siktir (60).

Pulmoner Tutulum

Pulmoner sistem tutulumu AS'li hastalarda asemptomatik ve nadirdir. Sıklıkla hastalığın ileri evresinde kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu ile AS'li hastaların çoğunda göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık ve buna bağlı restriktif bir akciğer hastalığı olabilmektedir. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesi azalır ancak alveolokapiller difüzyon etkilenmez. AS'nin en yaygın plevropulmoner bulgusu bilateral üst lob fibrozisidir. Fibrozis tipik olarak asemptomatiktir. Bu alanlarda bakteri veya mantarlar tarafından sekonder süper enfeksiyon gelişmesi sonrasında hastalar

semptomatik hale gelirler (61). Direk grafiye göre yüksek çözünürlüklü tomografinin akciğer tutulumunu daha iyi gösterdiği saptanmıştır (62).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

AS' li hastaların %5-10'unda İnflamatuvar Barsak Hastalığı(İBH) görülebilmektedir. Subklinik inflamasyon hastaların 2/3' ünde görülmekle birlikte bu hastaların çok az bir kısmında İBH gelişmektedir. HLA B-27 + kişilerde İBH daha sık görülmektedir (63).

Böbrek Tutulumu

AS hastalarında amiloidoz, nonsteroid antiinflamatuvar ilişkili nefropati, glomerulonefrit gibi birçok renal patoloji görülebilmektedir. AS'deki en yaygın renal bulgu ise sekonder amiloidozdur (64). AS hastalarında subklinik amiloidoz prevalansının %7 olduğu biyopsi ile gösterilmiştir. Amilodoz hastalık süresinin daha uzun olduğu, spinal mobilitenin daha az olduğu ve daha yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda görülmektedir (65).

AS hastalarında en sık görülen glomerulonefrit tipi ise IgA nefropatisidir. IgA nefropatisinin AS patogeneziyle de ilişkili olduğu düşünülmektedir (66). Ayrıca özellikle yaşlı AS hastalarında analjezik nefropatisi sıklığı artabilmektedir (67).

Nörolojik Sistem Tutulumu

AS'de nörolojik sistem tutulumu, kauda ekuina sendromu, atlantoaksiyel subluksasyon ve spinal kırıklara sekonder olarak görülebilir. Spinal kırıklar sıklıkla servikal bölgede görülmekte ve ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir (68). Atlantoaksiyel subluksasyon ise AS hastalarında %2 oranında görülmekte olup ligamentlerdeki ossifikasyon ve travmalara sekonder oluşabileceği düşünülmektedir (69). Kauda ekuina sendromu ise araknoidite bağlı görülebilmektedir (70).

2.1.6. Fizik Muayene Bulguları

AS hastalarında fizik muayene hem tanı hem de takip için oldukça önemlidir. Patognomonik muayene bulgusu olmamasına karşın, bazı bulgular tanıyı destekleyebilir. Tüm hastalara sistemik muayeneyi takiben, sakroiliak eklem, spinal

mobilité, periferik eklem muayenesi, entezis varlığı ve postür değerlendirmesi yapılmalıdır.

Sakroiliak eklem değerlendirilirken birçok test ile sakroileite bağlı ağrı varlığı provoke edilmeye çalışılır. Sakroiliak ekleme uygulanan basınç sonrası ağrının ortaya çıkması durumunda sakroiliak kompresyon testi pozitif olarak değerlendirilir. Pelvik kompresyon, Gaenslen ve Fabere testi ile de sakroiliak eklem kaynaklı ağrı ortaya çıkarılabilir.

Servikal omurganın tutulumu geç dönemde ortaya çıkar ve özellikle ekstansiyon yönünde limitasyona neden olur. Servikal ekstansiyon limitasyonunu saptamak için oksiput-duvar mesafesi veya tragus-duvar mesafesi ölçülür. Lateral fleksiyon ise tragus-akromioklavikuler eklem arası mesafenin ölçümü ile değerlendirilir. Ayrıca servikal tutulumu değerlendirmek için servikal fleksiyon ve rotasyonlar da ölçülür.

Lomber omurga muayenesinde özellikle hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde bir miktar kısıtlanma saptanır. Lomber lordoz kaybı erken dönemde de görülebilecek bulgulardandır. Lomber mobilitéyi değerlendirmek için birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerden en çok modifiye Schober testi, Schober testi, lateral fleksiyon ve el parmak zemin mesafesi kullanılmaktadır (71). Schober ve modifiye Schober testlerinde 5 cm' nin altında artış spinal mobilitenin azaldığını göstermektedir. Lateral fleksiyonu ölçerken parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir. Parmak ucu yer mesafesi de bel fleksiyonunu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanse edilebilir. Dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' (EPZ) değeri ile spinal mobilité değerlendirilebilir (72).

Kalça tutulumunu değerlendirmek prognostik açıdan oldukça önemlidir. Sırt üstü yatan hastada kalçanın internal ve eksternal rotasyon hareketleri değerlendirilir. Kalça tutulumlarında eklem hareket açıklığı kaybı ve ağrı ilk önce internal rotasyonda görülür. Kalça tutulumu fleksiyon kontraktürlerine neden olabilir ve bu hastaların yürüyüş paternini bozabilir. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleoler mesafe ölçülür (71).

Göğüs ekspansiyonu ölçümü kostosternal, kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumu için önemlidir. 4. interkostal aralık hizasından derin ekspiryum sonrası ve derin inspiryum sonrası ölçülen değerler arasındaki fark ile

belirlenir. Yaş ve cinsiyet ile değerler değişse de 5cm'nin altındaki değerler tutulum açısından anlamlıdır.

Periferik eklemlerin muayenesinde şiş ve hassas eklem sayılır. El ve ayak parmaklarında daktilit/sosis parmak araştırılır. Entezit varlığını değerlendirmede en çok Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru(MASES) ölçeği kullanılır (73).

AS hastalarında işlevsel durumu değerlendirmek için 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi' (BASFI) ve Dougados Fonksiyonel İndeksi kullanılmaktadır (74, 75, 76). AS hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru' (BASDAI), spinal mobilitayı değerlendirmek için ise 'Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi' (BASMI) ölçeği kullanılmaktadır (77, 78). Ayrıca hastalığın genel durumunu değerlendiren 'Bath Ankilozan Spondilit Global Skoru (BAS-G) ölçeği de kullanılabilir. Aynı zamanda BAS-G ölçeği BASDAI ve BASFI ile de korelasyon göstermektedir (79).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AS' li olgularda inflamasyonun değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesinin takibinde 'Eritrosit Sedimentasyon Hızı' (ESH) ve 'C-Reaktif Protein' (CRP) kullanılır. (29, 80). CRP yüksekliği hastalık aktivitesini göstermede ESH' dan daha değerlidir (81). Ferritin yüksekliği, platelet sayısında artış, albuminde düşüklük de akut faz yanıtı olarak görülebilir. Hafif normokrom normositer bir anemi görülebilir. Serum alkalin fosfataz seviyesinde hafif bir yükseklik görülebilmekle birlikte spesifik değildir. Serum IgA seviyesinin de hastalığın aktif dönemlerinde artış gösterebileceği gibi ürolitiyazis ve periferik artrit ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (82).

Serolojik olarak Romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrülün peptit (anti-CCP) ve anti-nükleer antikor (ANA) genellikle negatiftir. AS hastalarında periferik eklemlerdeki eklem sıvısı nonspesifik inflamatuvar karakterdir (53). Hastaların büyük çoğunluğunda HLA B-27 pozitif saptanırken, negatif olması hastalığı ekarte ettirmez. HLA B-27 semptom ve bulguları AS ile uyumlu olan ancak tipik olmayan hastalarda tanıyı desteklemek için kullanılabilir (83).

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür. Bazı hastalarda yapısal hasarın direkt grafide gösterilmesi için yaklaşık 7-10 yıllık bir süre gerekebilir ve bu özellikle HLA B27 – hastalarda tanı gecikmesine neden olabilmektedir (84).

Sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktir. SİE'in iliak yüzünde kıkırdak daha ince olduğu için, AS'li hastalardaki en erken bulgu SİE'nin bu yüzündeki subkondral kemikte meydana gelen düzensizlikler, erozyon ve sklerozdur. Erozyonlar ilerledikçe, başlangıçta eklem aralığında genişleme olur daha sonra fibroz doku ve kemik ankilozu meydana gelerek eklemde kapanma olur. Erken AS düşünülen hastalarda direk grafi normal olabilmektedir (85). Hastalığın tanısında kullanılan Modifiye New York Kriterleri'ndeki sakroiliitin radyografik olarak derecelendirilmesine göre;

Evre 0: Normal, SİE normal görünümde.

Evre I: Kuşkulu, özgül olmayan değişimler var.

Evre II: Minimal anormallik- eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar.

Evre III: Bariz anormallik- erozyon, skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz bulgularından birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroiliit.

Evre IV: Şiddetli anormallik- total ankiloz şeklinde değerlendirilmektedir (86).

Vertebral endplate'lerin ön köşelerindeki fokal sklerosis, 'parlayan köşeler' ve erozyonlar 'Romanus lezyonları' AS'in erken karakteristik bulgularıdır. Annulus fibrozusun ve spinal ligamentlerin kalsifikasyonu ile vertebrae arasında sindesmofit denilen köprüler oluşur. AS' de görülen sindesmofitler bilateral ve simetrik olup, tutunma noktaları birbirini izleyen vertebra cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır(marjinal sindesmofitler). Hastalığın ileri dönemlerinde çok seviyeli sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu ile 'bambu kamışı' görünümü ortaya çıkarken, apofizer eklemlerin sklerozu ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile de 'üçlü ray' görünümü ortaya çıkar. Steril spondilodiskit olan 'Anderson lezyonları' hastalığın ilerlemesiyle grafilerde görülebilir. Grafide disk aralığında azalma ve

düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır. Uzun süreli AS'de spinal osteoporoz sıklıkla görülür. AS'de vertebralarda tipik görünüm kareleşmedir. Konkav olan omurların erozyon ve erozyon sonrası reaktif sklerozu omurların kareleşmesine yol açar (29).

Direk grafi erken dönem değişikliklerini yeterince yansıtamayabilir. Bu nedenle erken sakroileitin tanısını koymada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) en ideal görüntüleme yöntemidir. MRG direkt grafide SİE'i normal görünümde olan nonradyografik AS hastalarının tespitinde çok faydalıdır ve bu hastaların pre-radyografik dönemde yakalanmasına olanak sağlayabilir. MRG' de inflamatuvar belirtiler kemik iliği ödemi, sinovit, kapsulit ve entezittir. Aktif sakroileit bulgularından olan kemik iliği ödemi T-2 sekansı ve gadolinyum sonrası T-1 sekansında; kemik erozyonları, sklerozis, ankiloz ve periartiküler yağ birikimi gibi kronik hastalık bulguları ise T-1 sekansında saptanmaktadır. Aksiyel AS hastalarında MRG sensitivitesi %70, spesifikliği %75 olarak bulunmuştur (29, 87, 88). Hastalığın nadir bir bulgusu olan atlantoaksiyel subluksasyonda da en önemli görüntüleme yöntemi MRG olarak karşımıza çıkmaktadır (89). Erozyon, ankiloz, spinal kırıklar gibi kemik patolojilerinde Bilgisayarlı Tomografi(BT) oldukça faydalı olabilmekte ancak yüksek radyasyona maruz kalındığı göz ardı edilememelidir.

Ultrasonografi (USG) AS hastalarında enteziti saptamada ve periferik eklemlerin değerlendirilmesinde kullanılabilen noninvaziv, kullanışlı bir yöntemdir. Özellikle kinik olarak ağrısı olan ancak entezit saptanmayan hastalarda yararlı olabilmektedir (90).

2.1.9. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

AS sıklıkla adolesan ve genç erişkinlik döneminde başlar. Tanı konurken klinik ve radyolojik bulgular ele alınarak tanı konulur. Sınıflandırma için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. En sık kullanılan kriter setleri olan, Modifiye New York tanı kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir (91, 92). Modifiye New York tanı kriterlerinin eksik kaldığı noktalardan en önemlisi tanı için sakroileit varlığının gerekli olmasıdır. Bu da henüz sakroileit gelişmemiş hastaların atlanmasına neden olabilir çünkü radyolojik değişikliklerin yerleşmesi uzun yıllar almaktadır (93). Non-radyografik aksiyel spondiloartropati direk grafi ile sakroileit varlığı gösterilemeyen,

ancak MRG ile sakroileit varlığı gösterilebilen SpA grubu hastaları tanımlar (94). Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Modifiye New York Tanı Kriterleri

Klinik kriterler:

1. En az üç aydır var olan egzersizle düzelip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması

Radyolojik kriterler:

1. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
2. Evre 3-4 unilateral sakroiliit

Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Mevcut tanı kriterlerinin yetersiz kalması nedeniyle ASAS tarafından öncelikle aksiyel sonrasında da periferik SpA’yı ayrı ayrı değerlendiren ve non radyografik aksiyel SpA’yı da içeren yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Aksiyel SpA için duyarlılık %82,9 özgüllük %84,4 olarak saptanmıştır (89). Periferik SpA için duyarlılık %77,8 özgüllük %82,2 olarak saptanmıştır (95) . ASAS Aksiyel SpA ve Periferik SpA tanı kriterleri sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 4: ASAS Aksiyel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)

(≥3ay bel ağrısı, ≤45 yaş) Olan Hastalarda;

Görüntülemelerde sakroileit + bir ya da daha fazla spondiloartrit bulgusu	ya da	HLA-B27 pozitifliği + iki ya da daha fazla spondiloartrit bulgusu
--	-------	--

SpA Bulguları	Görüntülemelerde Sakroileit
1. İnflamatuvar Bel Ağrısı	1. MR’da aktif inflamasyon SpA ile ilgili oldukça fazla fikir vericidir
2. Artrit	
3. Entezit (Topukta)	2. Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit
4. Üveit (oftalmolog tarafından onaylı)	
5. Daktilit	
6. Psöriazis	
7. Chron/Kolit	
8. NSAID’lara iyi cevap	
9. SpA aile öyküsü	
10. HLA-B27	
11. CRP yüksekliği	

Tablo 5: ASAS Periferel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)

Artrit veya Entezit veya Daktilit

Ek Olarak Şunlardan Biri

- 1-** Psöriazis
- 2-** İnflamatuvar Barsak Hastalığı
- 3-** Geçirilmiş Enfeksiyon
- 4-** HLA-B27
- 5-** Üveit
- 6-** Görüntülemelerde Sakroileit (Radyografi veya MR)

Ek Olarak Şunlardan İki

- 1-** Artrit (halen mevcut)
- 2-** Entezit (halen mevcut herhangi bir entezit bölgesi)
- 3-** Daktilit (halen mevcut)
- 4-** SpA için pozitif aile hikayesi
- 5-** Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı

2.1.10. Tedavi

AS tedavisindeki ana hedef semptomların kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun korunması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. AS tedavisi planlanırken hasta ve hekimin ortak karar vermesi önemlidir. AS'li hastalarda tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu içermektedir. AS tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (96).

2.1.10.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli noktası hasta eğitimi ve düzenli egzersiz yapılmasıdır. Tüm hastalar, hastalıkları konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar sigarayı bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir (97).

AS' li hastaların çalışma koşulları postürüne uygun olacak şekilde yeniden düzenlenmelidir. Oturaklar boyunu ve sırtı desteklemeli ve mümkünse yüzüstü yatmaları tavsiye edilmelidir. Gerekli durumlarda yardımcı cihaz kullanımı önerilmelidir. Uygun hastalarda yardımcı cihazlar ağrıyı azaltmak, fonksiyonu arttırmak ve enerjiyi korumak açısından destekleyici olmaktadır (98).

Egzersiz programı, tedavinin başlangıcından itibaren başlanmalı ve yaşam boyu devam etmelidir. Ev egzersizleri etkin bulunmakla birlikte terapistin gözetiminde yapılan egzersizler daha etkili bulunmuştur (96, 99). Tek başına veya grup halinde

yapılan rekreasyonel egzersizlerin ağrıyla tutukluğunu azalttığı, fiziksel fonksiyonu ve spinal mobilitayı arttırdığı gösterilmiştir (100). Hastalar yüzme gibi sportif aktivitelere yönlendirilmeli ve bu egzersizleri günlük yaşam aktivitelerinin bir parçası olarak değerlendirmeleri sağlanmalıdır (101).

Yüzeyel sıcak ve soğuk uygulamaları, hem ağrının kontrolünde hem de egzersiz programına tolerans kazandırmak için kullanılabilir. Derin ısıtıcı olarak en çok kullanılan ultrasonun, hastalarda kas spazmını ve ağrıyla azalttığı gösterilmiştir. Ancak aktif artritli hastalarda inflamasyonu arttırabileceği unutulmamalıdır (98).

Ağrıyla azaltmada alçak frekanslı akımlar da etkili olmaktadır. Bunlardan en çok TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) kullanılır. Masajın da AS' li hastalarda kas spazmını çözmede ve egzersiz toleransının arttırılmasında etkili olduğu bilinmektedir (29).

2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler

2.1.10.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

NSAİİ, AS'li hastalarda medikal tedavinin temelini oluşturur. Farklı NSAİİ'nin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. İlaç etkinliği kişisel farklılıklar gösterebilmektedir (102, 103). Bu nedenle ACR 2015 tedavi önerilerinde seçilecek NSAİİ'nin komorbiditeler ve risk faktörlerine göre seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır (104). NSAİİ'lerin gerektiğinde değil sürekli kullanımıyla radyografik progresyonu azalttığı gösterilmiştir ve bu sonuç NSAİİ'nin hastalığı modifiye edici etkisi olarak yorumlanmıştır (105). Mevcut öneriler, semptomatik AS hastalarının NSAİİ kullanımının uygun dozda ve devamlı olması yönündedir. Aktif AS'li hastalarda en az 2 NSAİİ toplamda en az 4 hafta denenmelidir. Hastalar yan etki profili açısından takip edilmeli ve bilgilendirilmelidir (106).

2.1.10.2.2 Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin AS'de kullanımı kısıtlıdır. Uzun süreli düşük doz kortikosteroidin tedavide yeri yoktur ancak intaçı periferik artritte veya üveiti olan AS hastalarında kullanılabilir. Ayrıca periferik artrit, entezit ve sakroileit varlığında lokal enjeksiyonlar şeklinde de uygulanabilmektedir (104).

2.1.10.2.3 Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Sulfasalazin (SLZ)' in AS hastalarında periferik eklem şikayetleri ve sabah tutukluğu üzerine etkinliği saptanmış, ancak aksiyal tutulum üzerine etkili bulunmamıştır. Tedavi dozu 2 gr/gün olmakla birlikte dirençli vakalarda 3 gr/güne çıkılabilir (107).

Metotreksat (Mtx) ve leflunomid'in periferik artrit üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen her ikisi de aksiyel tutulum üzerine etkili bulunmamıştır (108, 109).

ASAS güncellemesinde; en az 2 farklı NSAİİ, toplam en az 4 hafta kullanıldıktan sonra tedaviye yanıtızsızlık durumunda anti-TNF- α tedavisine başlanması önerilmektedir.

2.1.10.2.4. Biyolojik Tedaviler

AS tedavisinde en çok kullanılan biyolojik ajanlar TNF inhibitörleri olan biyolojik ajanlardır. İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab ve Sertolizumab Pegol ülkemizde de kullanımı onay almış TNF inhibitörleridir.

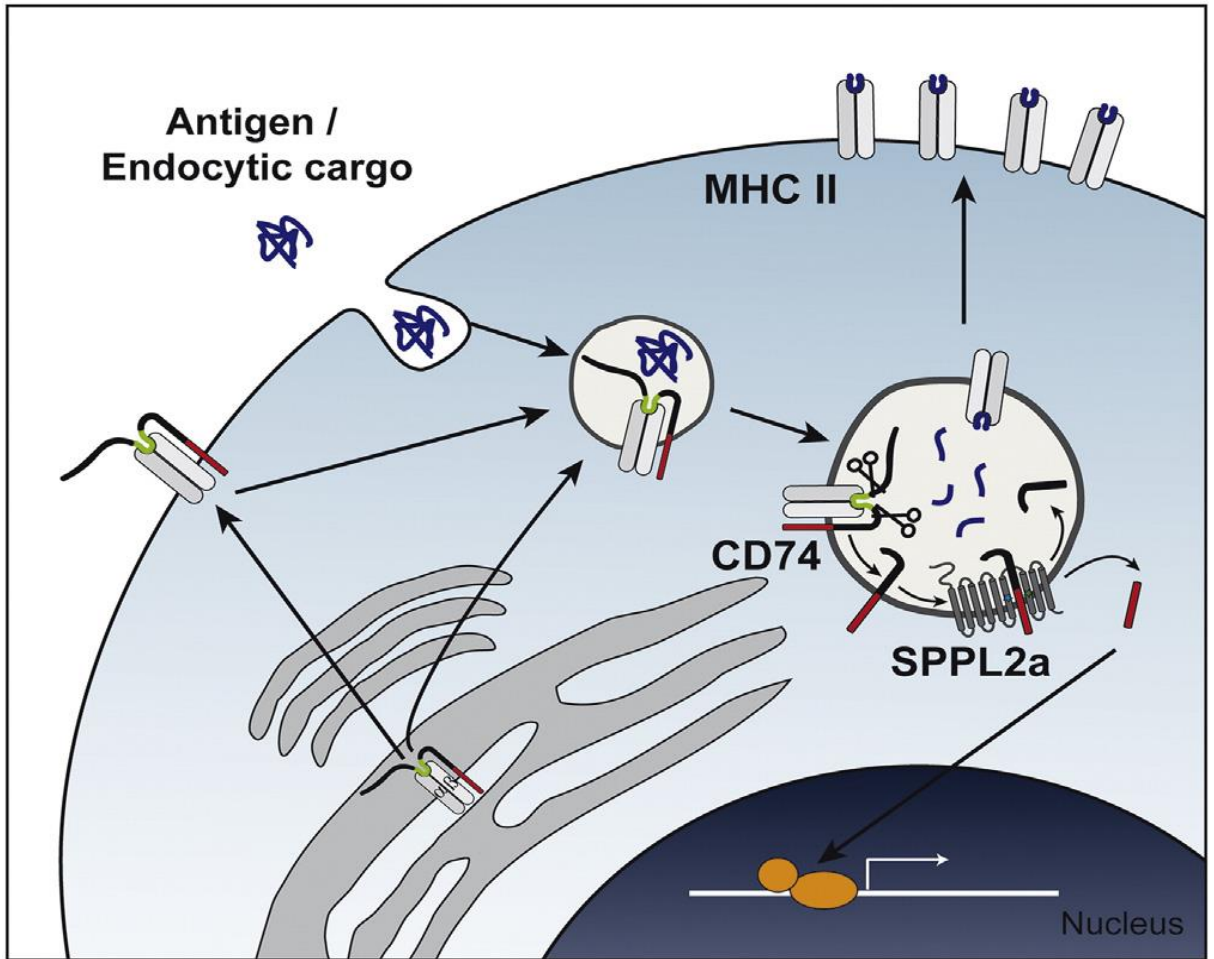
Etanercept soluble haftada bir 50 mg subkutan şekilde kullanılır. Adalimumab 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak kullanılırken, golimumab 50 mg 4 haftada bir subkutan kullanılır. İnfliksimab ise 0,2,6. Haftalarda sonrasında 6-8 hafta arayla 5 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanır. Sertolizumab pegol ise 0,2,4. Haftalarda 400 mg sonrasında 2 haftada bir 200 mg subkutan olarak kullanılmaktadır.

Hastalığın her evresinde anti-TNF- α tedavisinin etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (110, 111). Tedavinin başlamasından 12 hafta sonra BASDAİ değerlerinde %50'den fazla veya 2 birim azalma veya uzman görüşünün tedavinin devamı yönünde olması durumunda anti-TNF- α tedavisine devam edilir (112). Erken başlanan Anti-TNF- α tedavisinin inflamasyon üzerindeki güçlü etkisiyle birlikte yapısal deformatelerin oluşması engellenebilir (113). Anti-TNF- α blokörlerinin başlamasından kısa bir süre içerisinde hastaların semptomlarının ve MRG bulgularının düzeldiği gösterilmiştir (114). Bir Anti-TNF- α ajana yanıtızsız olan hastada beklenen etki bir diğer ajan ile elde edilebilir (115). Anti-TNF- α alan hastalar yan etki açısından takip edilmelidir. Tüberküloz başta olmak üzere birçok ciddi enfeksiyona yatkınlık yaratabilmektedir. En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur, ama çok az hastada

tedavinin kesilmesini gerektirir. Daha nadir olarak lupus benzeri reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, palmopustüler psoriyazis, eritema multiforme, kutanöz vaskülitler, demiyelizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği bulgularında kötüleşme görülebilmektedir (116, 117, 118).

2.2. CD 74

Bir nonpolimorfik tip 2 transmembran glikoproteini olan CD 74, 216 aminoasitten oluşmaktadır (119). MHC sınıf II molekülünün değişmez zinciri ya da gamma (γ) zinciri olarak da bilinen CD 74 geni beşinci kromozomda bulunur (120). CD 74 zincirinin esas olarak, bozulan MHC sınıf II moleküllerinin endozomal ve lizozomal kompartmanlara yönlendiren bir MHC sınıf II şaperonu olarak işlev gördüğü düşünülmüştür (Resim 1) (121). Bununla birlikte CD 74 molekülünün sinyal iletimi, hücre migrasyonu, endozomal yönlendirme gibi hücre içi regülatör görevleri nedeniyle inflamasyon ve immünitede anahtar rolü olabileceği düşünülmektedir (7, 122).



Resim 1. CD 74'ün antijen sunumundaki rolü (121).

CD 74' ün ekstrasellüler kısmı tiroglobulin-tip1 ve CLIP (Class II-associated invariant chain peptide) adlı 2 farklı parçadan oluşmaktadır. Ekstrasellüler kısımdaki tiroglobulin-tip 1 ve CLIP zincirleri peptidlerin MHC sınıf II molekülüne erken bağlanmasını önler. Tiroglobulin-tip 1 farklı proteinlerde proteolitik yıkımda rol alan bir zincir olup CD 74 molekülündeki rolü bilinmemektedir. Hücre yüzeyinde eksprese edilen antikorlar için CLIP ve tiroglobulin-tip 1 hedef olabilmektedir. İn vitro çalışmalarda CD 74' e bağlanan antikorların hedef hücrede aktivasyona neden olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olduğu saptanmıştır (7).

CD 74'ün aynı zamanda Nukleer Faktor K β (NF-K β) yolağını etkileyerek B hücre maturasyonunda görev aldığı gösterilmiştir (123).

CD 74, normalde B hücresi, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, aktive T hücrelerinin alt grupları, timik epitelyum hücreleri gibi MHC sınıf II pozitif hücrelerde eksprese olur. İnflamasyon durumunda ise epitelyum ve endotel hücrelerinden de eksprese olabilir. CD 74 aynı zamanda malign hücrelerden de eksprese olabilmektedir (120). Hematolojik malignitelerin yanı sıra solid tümörlerde de CD 74 ekspresyonu artmıştır. CD 74 ekspresyonunun prognostik bir faktör olabileceği ve CD 74 ekspresyonunun tümör progresyonu ve kötü klinik yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (120, 124).

2.3. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF)

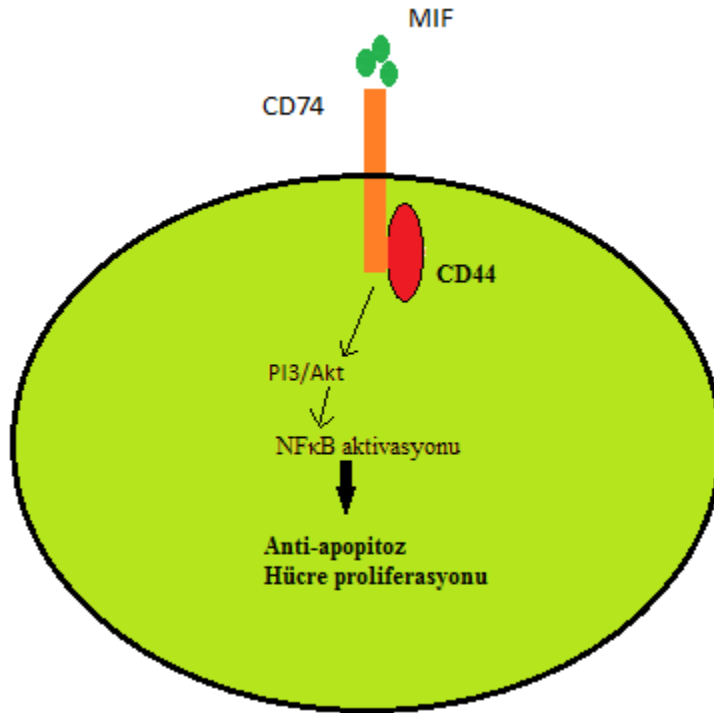
Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF), in vitro ortamda makrofajların migrasyonunu inhibe edebilen sitokin, hormon ve enzim özelliklerinde 115 aminoasitten oluşan bir medyatör proteindir (125). MIF, monositler ve makrofajlar gibi doğal immün hücreler de dahil çeşitli hücre ve dokular tarafından eksprese edilir ve mikrobiyal ürünler (hücre duvarı bileşenleri ve toksinler), proinflamatuvar mediatörler ve strese yanıt olarak hızla salınır (8). Bu da geniş bir fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol aldığını desteklemektedir (126). Ekstrasellüler bölgede salındıktan sonra, otokrin, parakrin ve endokrin olarak immün yanıtı etkileyerek proinflamatuvar aktiviteyi teşvik eder ve TNF salınımını artırır. MIF aynı zamanda glukokortikoidlerin immünsupresif etkilerine karşı bir regülatör olarak davranır ve bu nedenle otoimmün-inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bir gen olabileceği düşünülmüştür (127). MIF'in antijen

ilişkili bir artrit modelinde de glukokortikoidlerin inflamasyon üzerindeki etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir (128).

MIF makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 salınımını uyarırken aynı zamanda RA' lı hastalarda matriks metalloproteinaz 3, 6 ve 9'un salınımını artırdığı gösterilmiştir. MIF monosit ve endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımını ve otoimmün hastalıklardaki anjiogenezi de uyarmaktadır. Anjiogenez etkisini Vasküler Endotel Büyüme Faktörü aracılığıyla yapar (129, 130).

2.4. CD74- MIF ilişkisi

Hücre yüzeyinde bulunan CD74, birçok hücre tipinde sitokin olan MIF için bir reseptör görevi görür. Bağışıklık hücrelerinde, MIF'in CD74'e bağlanması, hücre proliferasyonunun ve hücre canlılığının devamıyla sonuçlanan bir iletişim yolağını uyarır (10). CD74- MIF ilişkisi Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: CD74-MIF ilişkisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 2016/308 No' lu karar ve 28.11.2016 tarihli onayı ile yapılmış kesitsel bir araştırma olup, çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince TF. UT. 17.15 proje numarası ile desteklenmiştir.

Hastalara çalışma ve içeriği hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Aralık 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran, ankilozan spondilit(AS) tanılı 79 hasta ve 82 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ankilozan spondilit hastaları Modifiye New York kriterlerine göre seçildi. Herhangi bir kronik hastalığı ve/veya inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan kan donörleri kontrol grubu olarak seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak.
2. Hasta grubu için Modifiye New York tanı kriterlerini karşılamak

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Hasta grubunda Ankilozan Spondilit dışında bir inflamatuvar hastalığa sahip olmak.
2. 18 yaşından küçük olmak veya 65 yaşından büyük olmak
3. Sağlıklı kontrol grubu için bilinen kronik hastalığı ve/veya inflamatuvar hastalık öyküsü olması
4. Gebe veya emziren hastalar
5. Malignite varlığı
6. Okuma-yazma bilmemek
7. Çalışmaya katılım onayı vermemek

Hastalar, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, hastalık tutulumları, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve ekstraartiküler tutulum yönünden sorgulandı.

3.2. Değerlendirme Kriterleri

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik bilgileri ve hastalığa spesifik karakteristik özellikleri (örneğin; yaş, cinsiyet, kilo, ilk şikayetlerin başlaması ve tanı arasındaki süre, semptom süresi, aldığı tedaviler) kaydedildi. Tüm olguların genel fizik muayenesi ve detaylı kas iskelet sistemi muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı.

3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hasta gruplarında ağrı düzeyi 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.

3.2.2. Kullanılan İlaçlar

Hastaların tanı anından itibaren daha önce kullandığı ilaçlar ve mevcut kullandığı ilaçlar ve dozları kaydedildi.

3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek ‘Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi’ (BASDAI) kullanılmıştır. BASDAI indeksinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olup yaygın olarak kullanılmaktadır (78).

3.2.4. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı (131).

3.2.5. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

Ankilozan spondilit hastalarının fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile yapıldı (74).

3.2.6. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi

Vertebra ve kalçanın radyografik değişikliklerin değerlendirilmesinde, Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) kullanıldı. BASRİ hesaplanırken, sakroiliak, servikal, lomber ve kalça tutulumu 0-4 puan üzerinden değerlendirilir. Servikal, lomber ve sakroiliak eklem skorlanarak toplanarak BASRİ-vertebra (BASRİ-v) skoru elde edilir. Her iki kalça değerlendirilip ortalaması alındıktan sonra elde edilen BASRİ-kalça(BASRİ-k) değeri ile BASRİ-v değerlerinin toplanmasıyla total BASRİ skoru elde edilir (132).

3.2.7. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesi, Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği(AS-QoL) ile değerlendirildi (133).

3.2.8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00’den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. C-Reaktif

protein (CRP) (Cobas Integra 400 plus, Rotkreuz, İsviçre) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (Eventus VacuPlus ESR 100, Ankara, Türkiye) aynı gün içerisinde çalışıldı.

CD 74 düzeyi ölçümü için antikoagülanlı tüpe alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Daha sonra kan örnekleri 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -80 °C' de saklandı.

MIF gen polimorfizmi için EDTA'lı tüpe alınan 2cc venöz kan örneği oda sıcaklığında bekletildikten analizlere kadar +4 °C' de saklandı.

3.2.8.1. MIF gen polimorfizminin saptanması

Genomik DNA, etilendiamintetraasetik asit ile işleminden geçirilmiş periferik venöz kanından elde edilen mononükleer hücrelerden tuzlama yöntemi kullanılarak ekstrakte edildi. MIF gen polimorfizmlerini değerlendirmek için polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragmanı uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) kullanıldı. MIF-173C *rs755622 varyantı aşağıdaki primerler kullanılarak belirlendi: 5'ACTAAGAAAGACCCGAGG-3', 5'-TGGAGAAAGGACCAGGAGAC-3'. MIF-173 G/C sekansları 100-500 ng DNA, her primerden 1.0 mM, her nükleotitten 250 mM, 1,5 U Taq polimeraz, (Fermentas International, Burlington, Ontario, Kanada), 2 ml 10x PCR tamponu ile toplam 25 µl reaksiyon hacminde amplifiye edildi. PCR işlemi bir GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems, Singapur) ile gerçekleştirildi.

MIF -173 G / C için 330 bp'lik bir fragman amplifiye edildi ve daha sonra Alu I restriksiyon endonükleazı (Invitrogen, Carlsbad, CA, ABD) ile 37 ° C'de gece boyunca sindirildi. Sindirim ürünleri % 3 agaroz jel üzerinde çözülmüş ve UV ışığı kullanılarak görüntülenmiştir(Resim 3 ve 4). 330 bp PCR ürünleri, 62 ve 268 bp fragmanlarına neden olan tutarlı bir kısıtlama bölgesine sahiptir. GG genotipinin Alu I için ikinci bir kesme yeri yoktu. CC genotipinde ikinci bir kesme yeri vardı ve 205, 62 ve 63 bp'lik üç parçaya neden oldu. Numuneyi veya okuma hatalarını önlemek için, deney numunelerin % 20' sinde tekrarlandı.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



Resim 3: Hasta grubu MIF-173C* rs755622 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu (1; Kesim olmamış PCR ürünü (330 bç), 2,10-12; GC genotipi, 3,4, 6-9; GG genotipi, 5; CC genotipi)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



Resim 4: Kontrol grubu MIF-173C* rs755622 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu (3, 8, 9; GC genotipi, 1,4-7, 10-12; GG genotipi)

.

3.2.8.2. CD 74 düzeylerinin ölçümü

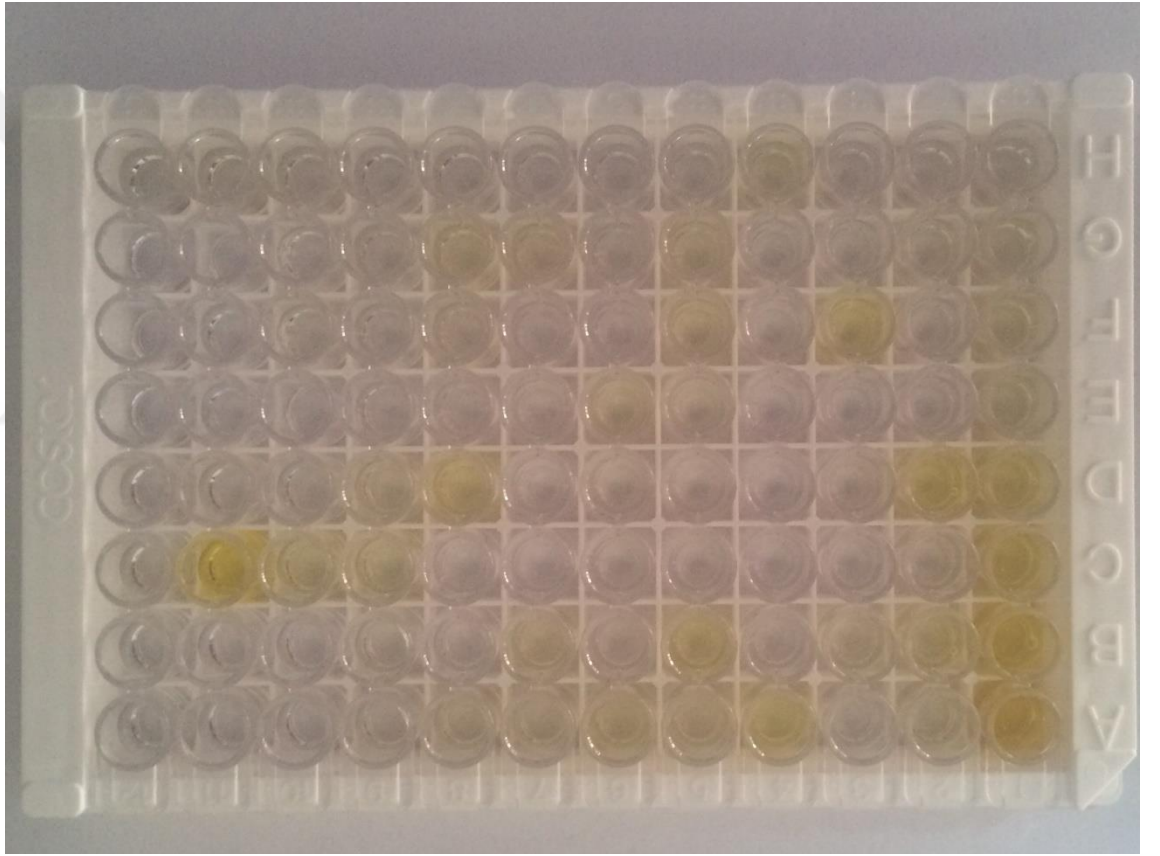
CD 74 konsantrasyon ölçümü, Elabscience marka ELİSA kiti ile yapıldı. Ölçüm, kitin içindeki kullanım talimatına uygun olarak çalışıldı. Kitin içindeki mikro plaklar, EL 312 Microplate marka ELISA reader'da, 450 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Okunan OD (Optik Density) değerleri, standart eğriler oluşturularak ng/ml cinsinden konsantrasyon değerleri elde edildi.

ELİSA protokolü:

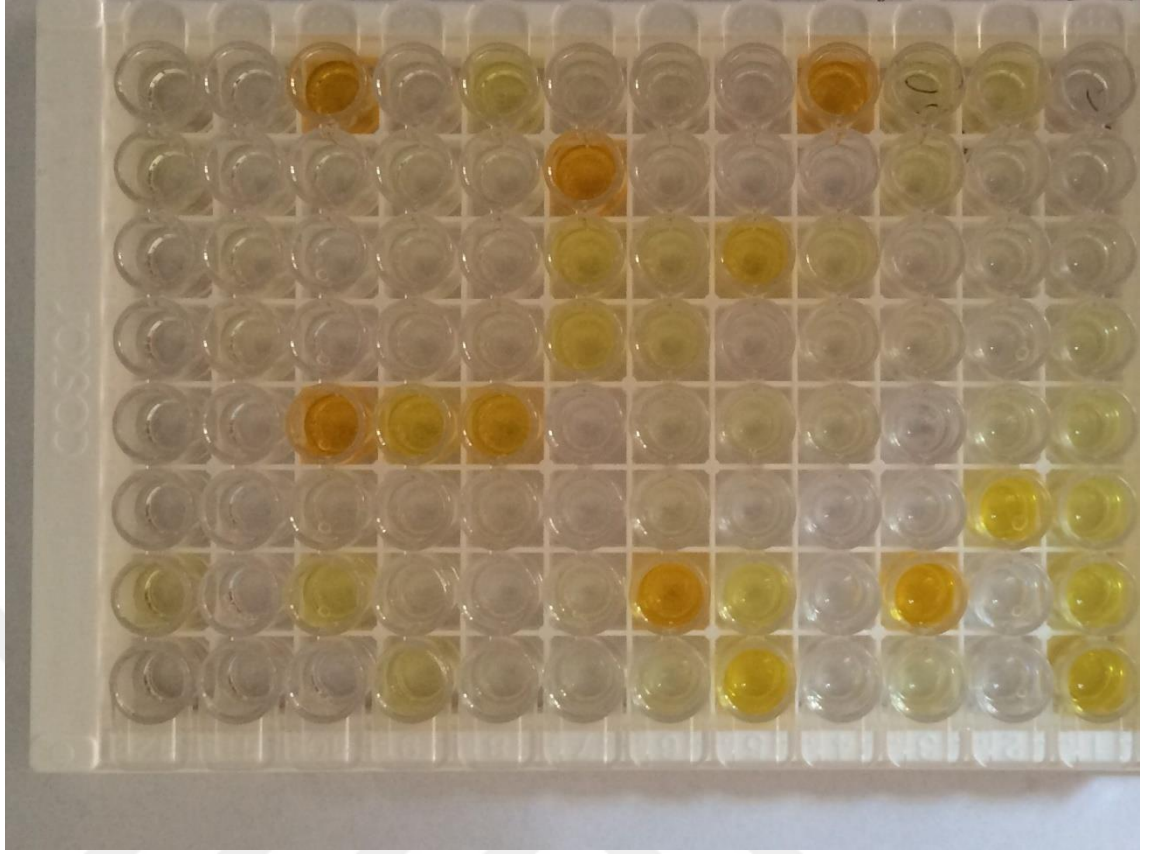
1. Örnek ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.
2. Her oyuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
3. Sıvı çıkarılıp 100 µL Biotinlenmiş Ab eklendi ve 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.

4. 3 kez aspire edildi ve yıkandı.
5. 100 μ L HRP Konjugat eklenip 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. 5 kez aspire edildi ve yıkandı.
7. 90 μ L Substrat Reagent eklendi ve 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
8. 50 μ L Durdurma Çözeltisi eklenerek hemen 450nm'de okundu.

Hasta ve kontrol grubunun microplate görüntüsü sırasıyla resim 5 ve 6' da gösterilmiştir.

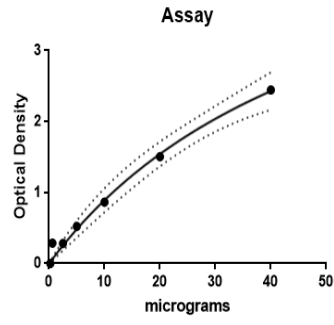


Resim 5: Hasta grubunun microplate görüntüsü

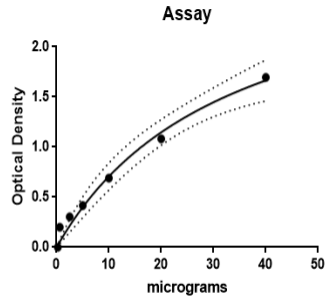


Resim 6: Kontrol grubunun microplate görüntüsü

Elde edilen Optik Dansite(OD) değerleri, Microsoft Excel programı yardımıyla hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı standart eğrilerde, X eksenine yerleştirildi. Y eksenine standart konsantrasyonlar yerleştirildikten sonra yazılım aracılığıyla elde edilen OD değerleri ng/ml cinsinden konsantrasyon değerlerine dönüştürüldü.



Grafik 1: Hasta grubu Optik Dansite-Konsantrasyon Eğrisi ($R=0,9874$)



Grafik 2: Kontrol grubu Optik Dansite-Konsantrasyon Eğrisi ($R=0,9833$)

3.2.9. İSTATİSTİK ANALİZ

Sayısal değişkenlerin normallik testi $n < 50$ olduğu durumda *Shapiro Wilks testi*, $n > 50$ olduğu durum/durumlarda ise *Kolmogrov Smirnov testi* ile kontrol edilmiştir.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda parametrik bir test olan *Independent Samples t test*, normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durum/durumlarda *Kruskall Wallis test* kullanıldı.

Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki farklılıklar ikili olarak *Mann Whitney U testi* ile karşılaştırılıp, *Bonferroni düzeltmesi* yapılarak değerlendirildi.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton Test* kullanıldı.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, normal dağılım göstermediği durum/durumlarda *Spearman Rho Korelasyon Katsayısı* kullanıldı.

İstatistiksel analizler R 3.3.2 v (açık kaynak) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 79 hasta ve 82 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi benzer dağılıyordu (her biri için $p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Grup		p
		Hasta (n=79)	Kontrol (n=82)	
Cinsiyet	Erkek	64(81,01)	73(89,02)	0,154*
	Kadın	15(18,99)	9(10,98)	
Yaş		36,01±9,14	36,63±10,31	0,687**
VKI		27,95±4,61	26,76±4,09	0,084**

*: Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) olarak özetlendi.

**: Independent samples t test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak verildi.

Çalışma popülasyonumuzdaki hasta grubundaki bireylerin CD74 medyanı (1,17(0,93-2,1)), kontrol grubundakilere göre (2,16(1,6-4,41)) anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,001$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında genotip türleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi($p>0,05$) (Tablo 7).

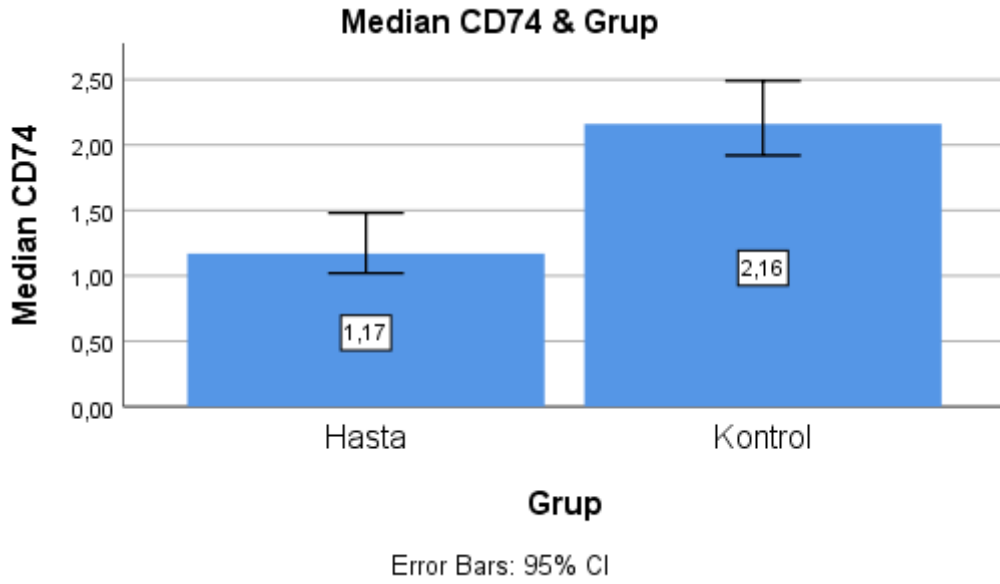
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda CD 74 antijen seviyeleri ve Polimorfizmlerin Karşılaştırılması

		Grup		p
		Hasta (n=79)	Kontrol (n=82)	
CD74		1,17(0,93-2,1)	2,16(1,6-4,41)	$p<0,001^{**}$
Genotip	GG	56(70,89)	62(75,61)	0,581*
	GC	20(25,32)	19(23,17)	
	CC	3(3,8)	1(1,22)	

*: Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) olarak özetlendi.

**: Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi.

Hasta ve kontrol grubu median CD74 değerleri grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 3. Median CD 74 değerleri

Hasta grubundaki kişilerin 49'unda(%62) HLA B-27 pozitif saptanırken, 30'unda(%38) HLA B-27 negatif olarak saptandı. Hasta grubundaki bireylerin HLA B-27 durumu ve genotip türlerine göre CD 74 medyanları karşılaştırıldığında, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (her biri için $p>0,05$)(Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda HLA-B27 ve Polimorfizm durumuna göre CD 74 antijen seviyelerinin karşılaştırılması

		CD 74	p
		M(Q1-Q3)	
HLA B-27	hlab27+ (n=49)	1,39(0,89-2,27)	0,377*
	hlab27- (n=30)	1,08(0,97-1,48)	
Genotip	GG (n=56)	1,17(0,9-2,06)	0,077**
	GC (n=20)	1,1(0,93-1,855)	
	CC (n=3)	5,24(1,77-11,82)	

*: Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi.

**: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi.

Hasta grubundaki bireylerin CD 74 puanları ile VKI, tanı süresi, ESR, gece VAS, gündüz VAS, BASDAİ, BASMI, BASRI-v, BASRI-k, BASRI-t ve ASQOL karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki bulunamadı (her biri için $p>0,05$).

Tablo 9. Hasta grubunda CD 74 düzeylerinin klinik özellikler ile korelasyonu

	N	R	P
CD 74 & VKI	79	0,063	0,583
CD 74 & Tanı süresi	79	-0,068	0,549
CD 74 & ESR	79	0,199	0,079
CD 74 & Gece VAS	79	0,076	0,508
CD 74 & Gündüz VAS	79	0,016	0,886
CD 74 & BASDAİ	79	-0,050	0,661
CD 74 & BASMI	79	0,142	0,212
CD 74 & BASFI	79	0,024	0,835
CD 74 & BASRI-v	79	0,123	0,282
CD 74 & BASRI-k	79	0,160	0,160
CD 74 & BASRI-t	79	0,143	0,208
CD 74 & ASQOL	79	-0,025	0,828

Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

Hasta grubundaki bireylerin kullandıkları ilaç, artrit, üveit ve entezit varlık durumlarına göre CD 74 düzeyleri karşılaştırıldığında, medyanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (her biri için $p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda CD 74 düzeylerinin ilaç kullanım durumu ve ekstra-artiküler tutulumlar ile ilişkisi

		CD 74	P
		M(Q1-Q3)	
İlaç	DMARD (n=29)	1,19(0,98-2,02)	0,963
	TNF (n=50)	1,16(0,91-2,27)	
Artrit	Artrit pozitif (n=19)	1,15(0,97-1,81)	0,963
	Artrit negatif (n=60)	1,17(0,92-2,24)	
Üveit	Üveit var(n=30)	1,1(0,91-1,89)	0,606
	Üveit yok (n=49)	1,22(0,97-2,21)	
Entezit	Entezit var (n=29)	1,02(0,89-1,62)	0,073
	Entezit yok (n=50)	1,285(1-2,5)	

Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi.

Tablo 11’de çalışmaya dâhil edilen hasta grubundaki bireylerin genotiplerine göre vücut kitle indeksi ve gece VAS medyanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,046$). Diğer genotiplere göre diğer klinik parametreler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (her biri için $p>0,05$).

Tablo 11. Hasta grubunda genotip türleri ile klinik ve demografik özellikler ile korelasyonu

	Genotip			P
	GG (n=56)	GC (n=20)	CC (n=3)	
Vki	26,09(24,11-29,62)	29,28(25,97-32,58)	33,44(32,02-33,56)	0,009*
Tanı süresi	5(2,5-9)	6,5(3,75-9)	7(4-11)	0,577*
ESR	8,5(5-19)	16,5(8,5-33,5)	12(4-12)	0,060*
CRP	2,89(1,63-6,34)	6,24(1,42-13,84)	1,11(1,1-5,1)	0,353*
Gece vas	5(3-6,5)	5(4-7)	2(2-2)	0,046*
Gündüz vas	3(2-5)	3(2,5-6,5)	2(2-3)	0,341*
Basdai	3,85(2,6-5,9)	4,5(3,4-4,9)	3,4(1,4-4)	0,350*
Basmi	6(5-8)	6(6-8)	8(6-8)	0,732*
Basfi	3,75(2,2-5,5)	3,95(2,8-5,05)	3,1(1-3,2)	0,442*
Basri-v	6(4-8)	5(4-5,25)	7(3-9)	0,237*
Basri-k	1,25(1-2,25)	1(0-2)	1(1-2)	0,276*
Basri-t	7,5(5,5-9,75)	5,75(5-7,25)	8(4-11)	0,176*
Asqol	8,5(5-12)	9(6,5-11,5)	3(1-9)	0,290*
İlaç				0,580**
DMARD	22(39,29)	7(35)	0(0)	0,186**
TNF	34(60,71)	13(65)	3(100)	
Artrit				
Artrit pozitif	16(28,57)	2(10)	1(33,33)	0,344**
Artrit negatif	40(71,43)	18(90)	2(66,67)	
Üveit				
Üveit var	19(33,93)	9(45)	2(66,67)	0,341**
Üveit yok	37(66,07)	11(55)	1(33,33)	
Entezit				
Entezit var	23(41,07)	6(30)	0(0)	
Entezit yok	33(58,93)	14(70)	3(100)	

* : Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi

** : Fisher Exact testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) olarak özetlendi.

Hasta bireylerden erkek olanların semptom başlangıç zaman yıl ortalamaları ($11,95 \pm 7,15$) kadınlara göre ($6,93 \pm 4,37$) daha yüksekti ($p=0,011$). Erkeklerin tanı süresi medyanı 7(3-10), kadınlara göre 2(1-6)) anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,009$). Hasta olan kadınların ESR medyanı 22(12-30)), erkeklere göre 8,5(5-13) daha yüksekti ($p=0,002$). Erkeklerin basri kalça ortalaması ($1,55 \pm 1,06$), kadınlara göre ($0,87 \pm 0,74$) daha yüksekti ($p=0,007$).

Hasta bireylerin cinsiyet dağılımlarına göre ilaç kullanım durumları ve üveit olup olmama durumu oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,029$). DMARD kullanan kadınların oranı (%60), erkeklere göre (%31,25) daha yüksekken, erkeklerin TNF kullanım oranı (%68,75), kadınlara göre (%40) daha yüksekti. Üveit olan erkeklerin oranı (%43,75), kadınlara göre (%13,33) daha yüksekti. Hasta grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımlarına göre diğer klinik parametreler incelendiğinde, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (her biri için $p>0,05$)(Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyete göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Cinsiyet		P
	Erkek (n=64)	Kadın (n=15)	
VKİ	27,67±4,05	29,15±6,52	0,413*
Semptom başlangıç zamanı (yıl)	11,95±7,15	6,93±4,37	0,011*
Tanı süresi (yıl)	7(3-10)	2(1-6)	0,009*
ESR	8,5(5-13)	22(12-30)	0,002*
CRP	2,99(1,545-6,855)	4,31(1,45-9,62)	0,717*
Gece VAS	5(3-7)	5(3-6)	0,930**
Gündüz VAS	3(3-6)	3(2-8)	0,733**
Basdai	4,08±1,83	4,59±2,16	0,352*
Basmi	6(5-8)	6(6-7)	0,654*
Basfi	3,98±2,09	3,31±1,66	0,255*
Basrivertebr	6,2±2,74	4,97±1,93	0,050*
Basri kalça	1,55±1,06	0,87±0,74	0,007*
Basri total	7,75±3,58	5,83±2,42	0,053*
Asqol	8,41±4,63	8,07±4,67	0,799*
İlaç			
Dmard	20(31,25)	9(60)	0,038*
Tnf	44(68,75)	6(40)	
Artrit			
Artrit +	14(21,88)	5(33,33)	0,338*
Artrit -	50(78,13)	10(66,67)	
Üveit			
Üveit +	28(43,75)	2(13,33)	0,029*
Üveit -	36(56,25)	13(86,67)	
Entezit			
Entezit +	22(34,38)	7(46,67)	0,374*
Entezit -	42(65,63)	8(53,33)	

*: Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan(Q1-Q3) olarak verildi

**: Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) olarak özetlendi.

5. TARTIŞMA

AS, etyolojisi aydınlatılamamış başta aksiyel iskelet ve sakroiliak eklem tutulumu ile giden kronik progresif inflamatuvar bir hastalıktır. AS' de en önemli problemlerin başında gelen tanı gecikmesi halen önemini korumaktadır. AS tanısını doğrudan koyduracak bir test olmadığından tanı 7 ila 10 yıl arasında gecikebilmektedir. Bu nedenle AS tanısında, izleminde ve prognoz tahmininde yeni belirteçlere gereksinim vardır.

Etyolojisinde genetik nedenlerle birlikte birçok faktörün rolü olabileceği düşünülmektedir. HLA-B27 pozitif hastaların küçük bir kısmında AS gelişmektedir. Bu nedenle genetik olarak en çok bilinen faktör HLA-B27 olsa da, hastalığın HLA-B27'nin genetik yatkınlığın sadece bir kısmını açıklayabileceği savunulmaktadır (134).

MIF, hem edinsel ve doğal immüitenin düzenlenmesinde hem de karsinogenez ve inflamasyonda rol oynayan bir moleküldür (135, 136). MIF'nin biyolojik aktivitesinin baskılanması, deneysel olarak indüklenen murin kolit modelinde, geniş bağırsak dokularında TNF- α , interferon- γ ve matris metaloproteinaz üretimini belirgin şekilde sınırlandırılabilir (137). İnflamasyon ile olan yakın ilişkisi ve glukokortikoidlere karşı regülatör olması nedeniyle, MIF geni ve polimorfizmleri inflamatuvar hastalıklarda çokça araştırılmıştır.

MIF geninin dört farklı polimorfizmi olup bunlar; CATT tetranükleotid tekrarlaması ve -173 G/C, +254 T/C, 656 G/C tek nükleotid polimorfizmleridir (8). Bunlardan 173 G/C ve CATT tetranükleotid tekrar polimorfizmleri inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (9, 138).

MIF gen polimorfizmi en çok RA' de çalışılmıştır. RA'lı hastalarda MIF gen polimorfizminin hastalığa yatkınlık yarattığı ve radyolojik progresyon ile korele olduğu saptanmıştır. Martinez ve ark. promotor bölgedeki MIF-173 C allelinin özellikle erken başlangıçlı RA hastalarında yatkınlık ile ilişkili bulmuşlar (139). Bir diğer çalışmada

MIF-173 C alleli veya MIF CATT allellerinin, serum MIF seviyeleri ile korele olduğu ve prognostik bir faktör olarak kullanabileceği bildirilmiştir (140).

Zheng ve ark. Behçet Hastalığına sahip 600 hasta ve 600 sağlıklı gönüllüde MIF seviyelerine ve MIF-173 G/C ve -794 CATT polimorfizmini araştırmışlar. Hasta grubunda C alleli sıklığı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş. Ayrıca hasta grubunda MIF seviyelerinin de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış ve polimorfizmin MIF ekspresyonu üzerindeki etkisi olabileceği düşünülmüştür (141).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)' nda MIF gen polimorfizmini araştıran Przybyłowska ve ark. 58 Ülseratif Kolit, 41 Crohn Hastası ve 436 sağlıklı gönüllüyü çalışmaya dahil etmişlerdir. İBH riskinin G/C genotipi ve C alleli için sırasıyla 2,02 ve 1,89 kat arttığını saptamışlardır. Genotip dağılımının alt gruplara göre dağılımına bakıldığında ise Ülseratif Kolit ile C alleli arasında ilişki bulunurken, Crohn Hastalığı için polimorfizm açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (142)

Bir diğer inflamatuvar hastalık olan AS' de MIF-173 G/C polimorfizmini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, hasta grubunda genotip sıklıkları sırasıyla 56 hastada GG genotipi (%70,89), 20 hastada GC genotipi (%25,32), 3 hastada CC genotipi (%3,8) şeklinde bulunmuştur. Kontrol grubunda ise genotip sıklıkları sırasıyla 62 kişide GG genotipi (%75,61), 19 kişide GC genotipi (%23,17), 1 hastada ise CC genotipi (%1,22) saptanmıştır. Hasta grubunda C alleli bulunduran kişi sayısı, kontrol grubuna göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Genotip türü ile sosyodemografik veriler, laboratuvar değerleri ve klinik değerlendirmeler arasında ilişki saptanmadı.

Gürel ve ark. Türk halkında yaptıkları çalışmalarında AS ile MIF-173 G/C polimorfizmini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda AS ile MIF genotipi ve alleli arasında bir ilişki olmadığı ancak C alleli taşıyan kişilerde hastalık süresinin daha erken başladığını saptamışlardır. C allelinin hastalığın erken başlangıçlı hastalığa neden olabileceğini savunmuşlardır (143). Bizim çalışmamızda genotip ile hastalık süresi

arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ancak C alleline sahip hastaların kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.

CD 74, hücre migrasyonu, prematür antijen bağlanması, B hücre maturasyonu, hücre canlılığının devamı gibi birçok süreçte rol oynayan kritik bir molekül olup inflamasyonla ilişkisi net olarak ortaya konulmuştur (144, 145). İn vitro ortamda CD74 molekülüne antikor bağlanması, hedef hücrelerde aktivasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olduğu saptanmıştır (145).

Baerlecken ve ark. 216 SpA hastasını ve 325 kontrol hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında CD74'e karşı antikor varlığını değerlendirmişler. Kontrol grubu 40 Psöriatik Artrit, 40 SLE, 40 HIV, 80 RA hastası ve 125 kan vericisi bireyden oluşturulmuş ve anti-CD74 antikor düzeyleri SpA grubunda %67 bulunurken, kontrol grubunda %6 olarak bulunmuş. Antikor pozitifliğinin özellikle erken evre SpA' larda ve HLA-B27 negatif hastalarda hastalık tanısında yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabileceği savunulmuştur (7).

Baraliakos ve ark. 94 aksiyel SpA ve 51 non-SpA (13 RA, 17 Fibromiyalji, 17 dejeneratif spinal hastalık, 3 aksiyel tutulumu olmayan Psöriatik Artrit ve 1 Polimiyalji Romatika) hastası dahil ettikleri çalışmalarında CD74' ün CLIP bölgesine karşı Ig G antikor sıklığını araştırmışlar. Aksiyel SpA hastalarında anti-CLIP antikor sıklığı %85.1 bulunurken, kontrol grubunda ise %7.8 olarak bulunmuştur. Aksiyel SpA hastalarında anti-CLIP' in duyarlılığı %85.1, özgüllüğü %92.2 olarak bulunmuş ve HLA-B27 negatif hastalarda da anti-CLIP antikor pozitifliği saptanmıştır (146).

Biz bu çalışmamızda ikincil amaç olarak Türk halkında CD74 molekülünün hastalığın tanısı, tedavisi ve izleminde kullanılabilecek bir parametre olup olmayacağını araştırdık. Çalışmamızda ELISA yöntemi ile ölçülen CD 74 antijen seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulundu. Bu sonuç CD 74 antijen seviyesinin hastalığın tanısında ve izleminde kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir. CD 74 seviyeleri ile hastalık aktivitesi, radyolojik progresyon arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ayrıca NSAID ve biyolojik ajan

kullanan hastaların CD 74 antijen seviyeleri arasında da farklılık saptanmadı. Baraliakos ve Baerlecken de çalışmalarında antikor pozitifliği ile radyolojik progresyon, hastalık aktivitesi arasında ilişki bulamamışlardır.

Ranganathan ve ark. yaptıkları çalışmada AS hastalarında CD 74 antihen düzeyini değerlendirdikleri çalışmada CD 74 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuşlar. Bu çalışmanın sonuçları, çalışmamız ile örtüşmektedir. Çalışmada CD 74 düzeyi periferik kandan elde edilen monositlerden flow sitometri yöntemi ile ölçülmüştür (147). Bu yöntemin daha pahalı ve ileri laboratuvar koşulları gerektirmesinden dolayı günlük kullanıma uygun olmadığını düşündük.

Biz de çalışmamızda CD 74 seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede bulduk. Bunun birkaç mekanizma ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. CD74 molekülünün NF- κ B aktive eden kısmı olan N-terminal telopeptid kısmının bir takım proteoliz işlemlerinden geçtiği düşünülmektedir. Düzenlenmiş intramembran proteolizi de denilen yolağın AS hastalarında daha aktif olduğu düşünülmektedir. Bir diğer olası mekanizma devamlı ve artmış MIF sinyal üretimlerinin CD 74 antijenin bölünmesi ve tüketilmesine yol açması şeklinde düşünülebilir (147).

Çalışmanın bir diğer amacı CD 74 molekülünün MIF ile olan yakın ilişkisi nedeniyle, CD 74 seviyeleri ve MIF gen polimorfizmleri arasında ilişki varlığını araştırmaktır. Ancak polimorfizmlerin dağılım oranları ile CD 74 antijen seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptayamadık. Polimorfizmler ile CD 74 antijen seviyelerinin karşılaştırılmasında p değerinin 0,077 olarak saptanması, çalışmanın daha geniş popülasyonda çalışılması gerektiğini düşündürdü. Diğer taraftan literatür taramasında benzer bir karşılaştırma bulunamamıştır.

Sonuç olarak, MIF 173 G/C polimorfizmi AS hastalarında daha sık olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha geniş hasta grubu ve farklı populasyonlarla yapılacak çalışmalarda bu farklılığın anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz. AS hastalarında MIF gen polimorfizmini araştıran tek çalışma da Türk halkında yapıldığı için farklı örneklem grubunda çalışılması gerektiğine inanmaktayız. CD 74 antijen seviyelerinin AS tanısında kullanılabileceğini ve ölçümde ELİSA yönteminin kullanışlı, günlük pratiğe uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Bu tür çalışmaların tanı gecikmesini, olası komplikasyonları önleyebileceği ve yeni ilaçların gelişimine katkı sunacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AS hastalarında CD 74 antijen seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu.
2. AS hastalarında CD 74 antijen düzeyleri ile ilaç kullanımı arasında ilişki yoktu.
3. AS hastalarında CD 74 antijen düzeyleri ile eklem dışı bulgular arasında ilişki yoktu.
4. AS hastalarında CD 74 antijen seviyeleri ile radyolojik progresyon arasında korelasyon yoktu.
5. AS hastalarında CD 74 antijen seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon yoktu.
6. AS hastalarında CD 74 antijen seviyeleri HLA-B 27 pozitifliği ile ilişkili değildi.
7. AS hastalarında kontrol grubuna göre MIF 173 G/C polimorfizm sıklığı daha fazlaydı.
8. AS hastalarında MIF gen polimorfizmleri ile radyolojik progresyon arasında korelasyon yoktu.
9. AS hastalarında gen polimorfizmleri ile hastalık aktivitesi, eklem dışı bulgular arasında ilişki yoktu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Hasta grubunun semptom süresi ortalaması yüksekti ve çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmaydı. Hasta grubu ilaç kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve tedavi öncesi-sonrası şeklinde değerlendirme yapılmadı. Hasta sayımızın nispeten az sayıda olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıydı. Yeni tanı ve ilaç kullanmayan hasta gruplarında ilaç öncesi ve sonrası CD 74 antijen seviyelerindeki değişimin karşılaştırılması ile CD 74'ün hastalığın etyopatogenezindeki rolü daha net ortaya konulabilir.

Daha geniş hasta sayısı olan ve prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla CD 74 antijen seviyelerinin ve MIF gen polimorfizminin hastalığın tanısında, izleminde ve prognoz tayininde kullanılabilecek parametreler olabileceği kanaatindeyiz

7. KAYNAKLAR

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
2. Van der linden S, V.d.H.D., Juergen B, *Ankylosing Spondylitis*. 7 ed, ed. H.E. Ruddy S, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M. Vol. 2. 2005
3. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group, 2012; p 255-275)
4. Gran JT, Husby G. Review article HLA-B27 and spondyloarthropathy : value for early diagnosis ? 1995;497–501
5. Davison, I.S., Wu, X., Liu, Y., Wei, M., Danoy, P.A., Thomas, G., Cai, Q., Sun, L., Duncan, E., Wang, N., Yu, Q., Xu, A., Fu, Y., Brown, M.A. and Xu, H. 2009. Association of ERAP1, but not IL23R, with Ankylosing Spondylitis in a Han Chinese Population. *Arthritis & Rheumatism*, 60: 3263-3268
6. Sims, A.M., Wordsworth, B.P., Brown, M.A. 2004. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Mol Med*. 4(1): 13-20.
7. BAERLECKEN, N. T., et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73.6: 1211-1214
8. Renner P, Roger T, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor: gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory diseases. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S513-9. Review
9. Nishihira, J.,2012. Molecular fuction of macrophace migration factor and a novel therapy for inflammotory bowel disease. *Ann NY Acad Sci.*, 1271:53-7.
10. Bucala R, Shachar I (2014) The integral role of CD74 in antigen presentation, MIF signal transduction, and B cell survival and homeostasis. *Mini Rev Med Chem* 14(14):1132–1138
11. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of sponyloarthropathies. In: Hochberg M et al., eds. *Rheumatology*. Section. 9: Sponyloarthropathies. Elsevier 2003;1149-1151.

12. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. *F1000Prime Reports*. 2014, 6:78.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90
14. Fellmann, J., [Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis]. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis= Revue suisse de médecine Praxis*, 1991. **80**(21): p. 576-579
15. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist* 1980; 24: 60-69
16. Forestier J, J.F., Roesquero J., *Ankylosing spondylitis: clinical considerations, roentgenology, pathologic anatomy, treatment*. Springfield (IL), 1956
17. Moll, J., et al., *Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome*. *Medicine*, 1974. **53**(5): p. 343-364
18. Brewerton, D. A. "HLA- B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease." *Arthritis & Rheumatology* 19.4 (1976): 656-668
19. Schlosstein, Lee, et al. "High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis." *New England Journal of Medicine* 288.14 (1973): 704-706
20. Khan M, Braun WE, Kushner I, Grecek DE, Muir WA, Steinberg AG. HLA-B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl* 1977;3: 39-43
21. Akkoc, Nurullah, and Muhammad Asim Khan. "Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies." *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Elsevier Inc., 2006
22. In. Weisman MH, Reveille JD, van de Heide D, eds. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. London: Mosby; 2005:p 117-131
23. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35:305–309

24. Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A., & Zink, A. (2002). Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(suppl 3), iii8-iii18
25. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20: 2069–72
26. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis-an analytical review of 1500 patients:the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15:1234-8
27. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2011;30 (8):1075-80
28. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*. 2000;27: 613–622
29. Arasil T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Kutsal YG (Eds.) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011:2241-61
30. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1823-8
31. Brown, M.A., *Genetics of ankylosing spondylitis*. Current opinion in rheumatology, 2010. 22(2): p. 126-132
32. Imrich R, Rovensky J, Zlnay M, Radikova Z, Macho L, Vigas M, Koska J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:671–674
33. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994 Dec 1; 180(6):2359-64
34. Mielants H, Veys EM, Goemaere S. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in

- relation to the type of histology: a prospective study. *J Rheumatol.* 1991; 18:1542-51
35. Csango PA, Upsahl MT, Romberg O, Kornstad L, Sarov I. Chlamydia trachomatis serology in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1987;6(3):384-90
 36. Kihlstrom E, Gronberg A, Bengtsson A. Immunoblot analysis of antibody response to Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1989;18(6):377-83
 37. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1980; 39:545–549
 38. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420–1425.
 39. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:138–142
 40. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:357–360
 41. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology* (3th ed). Philadelphia: Elsevier Limited; 2003:1183-92
 42. Francois RJ, Gardner DL, Degrove EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2011-2024
 43. Bollow, M., et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis—cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging.* *Annals of the Rheumatic Diseases,* 2000. 59(2): p. 135-140
 44. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:571-91

45. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-8
46. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria
47. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27
48. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-8
49. McGonagle, Dennis, et al. "Enthesitis in spondyloarthropathy." *Current opinion in rheumatology* 11.4 (1999): 244-2509
50. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, Vazquez-Mellado J, Flores D, Vastesaeger N, Collantes E; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73-81
51. Sarpel T, Şahin G, Güzel R. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1996; 2(4): 247-249
52. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:699-712
53. Khan MA. Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136:896–907
54. Meirelles, E. S., A. Borelli, and O. P. Camargo. "Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss." *Clinical rheumatology* 18.5 (1999): 364-368

55. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., *Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis*. Osteoporosis international, 2003. 14(12): p. 995-1000
56. Khan MA. Ankylosing spondylitis. In. Klippel JH, ed. Primer on rheumatic diseases. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997: 189-93
57. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1161-81
58. Khan, Muhammad A., Irving Kushner, and William E. Braun. "Comparison of clinical features in HLA- B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis." *Arthritis & Rheumatology* 20.4 (1977): 909-912
59. Özdal PÇ. Üveit özel sayısı. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2008;1:27-37
60. Bergfelt L. HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997 15;621-9
61. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342-345
62. El Maghraoui A, Chaoui S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*. 2004;23: 123-8
63. Rudwaleit, Martin, and Dominique Baeten. "Ankylosing spondylitis and bowel disease." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 20.3 (2006): 451-471
64. Vilar, M., et al., Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1997. 26(1): p. 19-23
65. Singh, Gurmeet, et al. "Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis." *The Journal of rheumatology* 34.2 (2007): 371-373
66. Lai, K. N., et al. "IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men." *Annals of the rheumatic diseases* 48.5 (1989): 435-437

67. Vilar, M., et al., Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1997. 26(1): p. 19-23
68. Murray, G.C. and R.H. Persellin, Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1981. 70(5): p. 1033-1041
69. Chou, Li-Wei, et al. "Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 81.12 (2002): 952-955
70. Ha, S.W. and B.C. Son, *Cauda equina syndrome associated with dural ectasia in chronic ankylosing spondylitis*. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014. 56(6): p. 517-20
71. Davis JC, Gladden DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol*. 2007;34:666-670
72. Van der Uuden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:969-982
73. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003. 62(2): p. 127-132
74. Calin, Andrei, et al. "A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index." *The Journal of rheumatology* 21.12 (1994): 2281-2285
75. Karatepe, Altinay Goksel, et al. "The Turkish versions of the bath ankylosing spondylitis and dougados functional indices: reliability and validity." *Rheumatology international* 25.8 (2005): 612-618
76. YANIK, Burcu, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clinical rheumatology*, 2005, 24.1: 41-47.
77. Calin, A., et al. "Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?." *Rheumatology* 38.9 (1999): 878-882.

78. Akkoc, Yesim, et al. "A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity." *Rheumatology international* 25.4 (2005): 280-284
79. Calin, A. "The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome." *The Journal of rheumatology* 22.4 (1995): 740
80. Reveille, J.D., HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*, 1998. 316(4): p. 239-49
81. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *JRheumatol* 1999; 26: 971-974
82. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL ve ark. Serum IgA and acute phase proteins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 99-103
83. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed.* Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 -1053
84. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61–66
85. Feldtkeller, E., J. Bruckel, and M.A. Khan, Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Current opinion in rheumatology*, 2000. 12(4): p. 239-247
86. Van der Heijde, D., et al., Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *The Journal of rheumatology*, 1997. 24(11): p. 2225-2229
87. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *AnnRheum Dis.* 2009;68:777-83

88. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3048-58
89. Ozgocmen, S. and O. Ardicoglu, Odontoid fracture complicating ankylosing spondylitis. *Spinal cord*, 2000. **38**(2)
90. D'Agostino, Maria- Antonietta, et al. "Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross- sectional study." *Arthritis & Rheumatology* 48.2 (2003): 523-533
91. Rigby, A. S., and P. H. Wood. "Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis." *Clinical and experimental rheumatology* 11.1 (1993): 5-12
92. Moll, J. M., and V. Wright. "New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation." *Annals of the rheumatic diseases* 32.4 (1973): 354.
93. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(4): p. 1000-1008
94. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort.* *Arthritis & Rheumatism*, 2009. **60**(3): p. 717-727
95. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general.* *Annals of the rheumatic diseases*, 2010: p. annrheumdis133645
96. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904
97. Poddubnyy, Denis, et al. "Baseline radiographic damage, elevated acute- phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic

- progression in early axial spondylarthritis." *Arthritis & Rheumatology* 64.5 (2012): 1388-1398
98. Sözüay S, Seronegatif Spondiloartropati Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları, *Immunoloji Romatoloji* 2004;4(1):72-76
 99. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; **160**:2969–2975
 100. Reveille J.D, Arnett F.C. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine*
 101. Özgöçmen S, Akgül O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:229-38
 102. Lavie, Frédéric, et al. "Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion." *Joint Bone Spine* 74.4 (2007): 346-352
 103. Davis, J. C. "Ankylosing Spondylitis In: Koopman WJ, Moreland LW." *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Lippincott Williams and Wilkins: 2005
 104. Ward, M.M., et al., American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2016. **68**(2): p. 282-298
 105. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005, 52:1756-65
 106. Daikh, David I., and Patty P. Chen. "Advances in managing ankylosing spondylitis." *F1000prime reports* 6 (2014)

107. Chen J, Liu C. Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004800
108. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD004524
109. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1761-4
110. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1981-91.
111. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:799-804
112. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:905-8
113. Van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. *Arthritis & Rheumatism*, 2008. **58**(5): p. 1324-1331
114. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**: 229-234
115. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-fourweek study. *Arthritis Rheum*. 2006;55:812-6

116. Mohan, A.K., Edwards, E.T., Cote, T.R., Siegel, J.N., ve Braun, M.M., Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet*, 2002. 360(9333): p. 646
117. Wolfe, F. ve Michaud, K., Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*, 2004. 116(5): p. 305-11
118. Braun, J. ve Sieper, J., Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res*, 2002. 4(5): p.307-21
119. Sapra, P., Stein, R., Pickett, J., Qu, Z., Govindan, S. V., Cardillo, T. M., .. & Goldenberg, D. M. (2005). Anti-CD74 antibody-doxorubicin conjugate, IMMU-110, in a human multiple myeloma xenograft and in monkeys. *Clinical Cancer Research*, 11(14), 5257-526
120. Stein R, Mattes MJ, Cardillo TM, Hansen HJ, Chang C, Burton J, et al. CD74 : A New Candidate Target for the Immunotherapy of CD74 : A New Candidate T arget for the Immunotherapy of B-Cell Neoplasms. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5563–5556
121. Schröder B. The multifaceted roles of the invariant chain CD 74--More than just a chaperone. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jun;1863(6 PtA):1269-81 doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.026
122. Schneppenheim J, Looock AC, Hüttl S, Schweizer M, Lüllmann-Rauch R, Oberg HH, Arnold P, Lehmann CHK, Dudziak D, Kabelitz D, Lucius R, Lennon-Duménil AM, Saftig P, Schröder B. The Influence of MHC Class II on B Cell Defects Induced by Invariant Chain/CD74 N-Terminal Fragments. *J Immunol*. 2017 Jul 1;199(1):172-185. doi: 10.4049/jimmunol.1601533
123. Matza D,Wolstein O, Dikstein R, Schachar I. Invariant chain induces B cell maturation by activating a TAFII105-NF-nB-dependent transcription program. *JBiol Chem* 2001;276:27203^ 6

124. Chamuleau ME, SouwerY, Van Ham SM, et al. Class II-associated invariant chain peptide expression on myeloid leukemic blasts predicts poor clinical outcome. *Cancer Res* 2004;64:5546-50
125. Mitchell, R., Bacher, M., Bernhagen, J., Pushkarskaya, T., Seldin, M. F., & Bucala, R. (1995). Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF). *The Journal of Immunology*, 154(8), 3863-3870
126. Macrophage migration inhibitory factor: a multifunctional cytokine in rheumatic diseases. *Arthritis*, 2010
127. Kasama, Tsuyoshi, et al. "Macrophage migration inhibitory factor: a multifunctional cytokine in rheumatic diseases." *Arthritis* 2010 (2011)
128. Santos, L., Hall, P., Metz, C., Bucala, R., & Morand, E. F. (2001). Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen- induced arthritis: interaction with glucocorticoids. *Clinical & Experimental Immunology*, 123(2), 309-314
129. M. A. Amin, C. S. Haas, K. Zhu et al., "Migration inhibitory factor up-regulates vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 via Src, PI3 kinase, and NF κ B," *Blood*, vol. 107, no. 6, pp. 2252–2261, 2006
130. Kim, Hae-Rim, et al. "Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 34.5 (2007): 927-936
131. Jenkinson, T.R., et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS)*. *The Bath AS Metrology Index*. *The Journal of Rheumatology*, 1994. **21**(9): p. 1694-1698
132. MacKay, K., et al., *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment*. *Arthritis & Rheumatism*, 1998. **41**(12): p. 2263-2270
133. Doward, L., et al., *Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003. **62**(1): p. 20-26

134. Van Der Linden S.M, Valkenburg HA, De Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241–9
135. Bucala, R. 2013. MIF, MIF alleles, and prospects for therapeutic intervention in autoimmunity. *J Clin Immunol.*, 33(1):72-8
136. Flaster, H., Bernhagen, J., Calandra, T. ve Bucala R. 2007. The macrophage migration inhibitory factor glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Mol Endocrinol.*, 21(6):1267–80
137. Ohkawara, Tatsuya, et al. "Amelioration of dextran sulfate sodium–induced colitis by anti-macrophage migration inhibitory factor antibody in mice." *Gastroenterology* 123.1 (2002): 256-270
138. Gregersen, P.K., Bucala, R., 2003. Macrophage migration inhibitory factor, MIF alleles, and the genetics of inflammatory disorders: incorporating disease outcome into the definition of phenotype. *Arthritis Rheum.*, 48(5):1171-6
139. A. Martinez, G. Orozco, J. Varad'e et al., "Macrophage migration inhibitory factor gene: influence on rheumatoid arthritis susceptibility," *Human Immunology*, vol. 68, no. 9, pp. 744–747, 2007.
140. Radstake, Timothy RDJ, et al. "Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor." *Arthritis & Rheumatology* 52.10 (2005): 3020-3029.
141. Zheng, Xiuyun, et al. "Association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with Behcet's disease in a Han Chinese population." *Ophthalmology* 119.12 (2012): 2514-2518
142. Przybyłowska, Karolina, et al. "Contribution of the-173 G/C polymorphism of macrophage migration inhibitory factor gene to the risk of inflammatory bowel diseases." *Polish Journal of Surgery* 83.2 (2011): 76-80.

143. Gürel, Çevik, et al. "Evaluation of MIF-173 G/C Polymorphism in Turkish Patients with Ankylosing Spondylitis." *Balkan medical journal* 33.6 (2016): 614
144. Borghese F, Clanchy FI. CD74: an emerging opportunity as therapeutic target in cancer and autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15:237–51
145. Starlets D, Gore Y, Binsky I, Haran M, Harpaz N, Shvidel L, Becker-Herman S, Berrebi A, Shachar I. Cell-surface CD74 initiates a signaling cascade leading to cell proliferation and survival. *Blood*. 2006;107:4807–16
146. Baraliakos, X., et al. "High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis." *Annals of the rheumatic diseases* (2013): annrheumdis-2012
147. Ranganathan, Vidya, et al. "Macrophage Migration Inhibitory Factor induces inflammation and predicts spinal progression in Ankylosing Spondylitis." *Arthritis & Rheumatology* (2017).