

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALIĞINDA ANTİ CD-74 ANTİKORUNUN
SPONDİLOARTROPATİ GELİŞİMİNDEKİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Seda ÇOLAK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat TURGAY**

**Ankara
Ocak 2014**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Seda Çolak
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları ABD
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Murat TURGAY
Tarih: 07 / 02 / 2014	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ankilozan Spondilit ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anti-CD 74 Antikoruğun Spondiloartropati Gelişimindeki ve Hastalık Aktivitesindeki Rolü	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	
Başarılı.	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nahide KONUK
İç Hastalıkları ABD Başkanı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Murat TURGAY
Romatoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Hülya ÇETİNKAYA
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tez hazırlığının her aşamasında yardımcı ve destek olan değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat Turgay'a çok teşekkür ederim.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalarının temininde ve değerlendirilmesinde katkıları olan Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hülya Çetinkaya'ya, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen İmmunoloji laboratuvarından Doç. Dr. Türker Duman'a ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan ve değerli bilgilerinden faydalanmamı sağlayan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine ve tez hazırlığım başta olmak üzere her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her konuda desteğini hissettiğim uzmanım Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm uzmanlara teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlık hayatımı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük paya sahip ve her koşulda yanımda olan sevgili aileme, desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Burçin Çolak'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Seda ÇOLAK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER	3
2.1.1. Spondiloartropati ve Ankilozan Spondilitte Sınıflandırma	
Kriterleri	4
2.1.2. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati Sıklığı	7
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Etyopatogenez	9
2.2.3. HLA-B27	10
2.2.4. İmmünolojik Faktörler.....	11
2.2.5. Klinik Bulgular	12
2.2.6. Radyolojik Bulgular	13
2.2.7. Hastalık aktivite değerlendirilmesi.....	14
2.3. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI	15
2.3.1. Epidemiyoloji	15
2.3.2. Etyoloji ve Patogenez	16
2.3.2.1. Genetik.....	17
2.3.2.2. İmmün Cevap.....	17
2.3.2.3. Sitokin Salgılanması	19
2.3.2.4. Çevresel Faktörler.....	19
2.3.3. Ayırıcı Tanı	20
2.4. ÜLSERATİF KOLİT.....	20
2.4.1. Tanım.....	20

2.4.2. Patoloji.....	22
2.5. CROHN HASTALIĞI.....	22
2.5.1. Tanım.....	22
2.5.2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)	23
2.5.3. Patoloji.....	24
2.6. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR.....	24
2.6.1. Ekstraintestinal Bulgular	24
2.6.1.1. Ekstraintestinal Komplikasyonlar.....	25
2.6.1.2. Ekstraintestinal Bulgular.....	25
2.7. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK) ARTRİTLER.....	26
2.7.1. Periferik Artrit	26
2.7.2. Aksiyel Tutulum.....	27
2.7.3. Ankilozan Spondilit.....	27
2.7.4. Patogenez.....	27
2.8. CD-74 ANTİKORU	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI.....	32
3.2. ANALİZ YÖNTEMİ.....	33
3.2.1. Örneklerin Hazırlanması.....	33
3.2.2. Anti-CD74 Antikoru Tayini	33
3.3. HLA-B27 TESPİTİ	35
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
ÖZET.....	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	62
ETİK KURUL ONAYI	62

KISALTMALAR

ANCA	: Antinötrofil Sitoplazma Antikoru
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışma Topluluğu Değerlendirmesi
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
ASH	: Antijen Sunan Hücre
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
CARD	: Kaspaz Aktive Edici Bölge (Caspase Recruitment Domain)
CDAI	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CEACAM1	: Karsinoembriyonik Antijen Hücre Adhezyon Molekülü 1 (Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1)
CH	: Crohn Hastalığı
CLIP	: Sınıf II İlişkili Değişmez Zincir Peptidi (Class 2 Associated Invariant Chain Peptide)
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C - Reaktif Protein
CTL	: Sitolitik T Lenfosit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra-Asetik Asit
EİB	: Ekstraintestinal Bulgular
ELISA	: Enzim İlişkili İmmunosorban Tahlil (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EN	: Eritema Nodosum
ER	: Endoplazmik Retikulum
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GALT	: Bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut Associated Lymphoid Tissue)
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni

İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
İK	: İndetermine Kolit
KIR	: Katil Hücre Ig Benzeri Reseptörü (Killer-Cell Ig-Like Receptor)
M hücre	: Membranöz Hücre
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MHC	: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MIF	: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Doğal Katil Hücre
NOD	: Nükleotid Bağlanma Oligomerizasyon Bölgesi (Nükleotide Oligomerization Domain)
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PG	: Pyoderma Gangrenozum
PI3K	: Fosfotidil Inozitol 3 Kinaz
PsA	: Psöriatik Artrit
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand)
ReA	: Reaktif Artrit
sIL-2R	: Dolaşan İnterlökin-2 Reseptörü
SpA	: Spondiloartropati
Syk	: Dalak Tirozin Kinaz
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β
Th1	: Tip 1 Yardımcı (Helper) T Hücre
Th2	: Tip 2 Yardımcı (Helper) T Hücre
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. CD74 molekülü.....	29
Şekil 2. CD74- CD44 reseptör kompleksi	30
Şekil 3. Çalışma gruplarının yaş dağılımı	37
Şekil 4. Hasta gruplarının BASMI skorları.....	40
Şekil 5. Çalışma gruplarının anti-CD74 düzeylerinin dağılımı	41
Grafik 1. Çalışma gruplarının oransal dağılımı.....	36
Grafik 2. Çalışmadaki hastaların HLA-B27 dağılımı	38

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Ankilozan Spondilit için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri	5
Tablo 2.	Amor kriterleri	5
Tablo 3.	Spondiloartropati için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri	6
Tablo 4.	Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri.....	6
Tablo 5.	Periferik spondiloartritler için ASAS sınıflandırma kriterleri	7
Tablo 6.	Sakroileitin Derecelendirilmesi	14
Tablo 7.	Ülseratif kolitte Truelove ve Witts kriterleri	21
Tablo 8.	Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken kullanılan parametreler ve ağırlık katsayıları	24
Tablo 9.	Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı.....	37
Tablo10.	Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri	39
Tablo 11.	Çalışmaya katılan hastaların anti- TNF tedavi alma oranları	39
Tablo 12.	Çalışma gruplarının anti-CD74 düzeylerinin karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi tam olarak belirlenememiş, esas olarak aksiyel iskelette tutulum ile seyreden, kronik, inflamatuvar, sistemik, progresif, seronegatif spondiloartropatidir. Spondiloartropatilerin (SpA) en sık görülen alt tipidir. AS, eklem ve eklem dışı tutulumlarla seyreder. Sakroileit, entezit, periferik oligoartrit ve üveit karakteristik bulgularındandır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) remisyon ve nükslerle seyreden, kronik, inflamatuvar gastrointestinal sistem hastalığıdır. İBH'nın başlıca iki klinik formu vardır, Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK). İBH'da ekstraintestinal bulgular (EİB) sık görülmektedir. İBH ile birlikte SpA ve/veya periferik artritis ortaya çıktığında, enteropatik artritis olarak tanımlanır (1).

İBH'nda, eklem bulgularının ortaya çıkış patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. İBH'nda mukozal immün regülasyon; inflamasyona ve intestinal travmalara ikincil olarak, mukozal bariyerin koruyucu mekanizmalarında ve mukozal immunglobulin A sentezinde bozukluk olması nedeniyle hasarlanır. Bunun sonucunda ortaya çıkan sitokin ve antijenik yapıların, sistemik dolaşıma geçerek EİB'a yol açtığı düşünülmektedir.

SpA'lerin etyolojisinde, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Etiyolojide suçlanan genetik faktörlerin başında MHC (major histocompatibility complex-büyük doku uygunluk kompleksi) sınıf I moleküllerinden olan HLA (insan lökosit antijeni)-B27 gelmektedir (2). HLA-B27, günümüzde SpA tanısına yardımcı testlerden birisidir. Ancak; HLA-B27 pozitif hastaların çok az kısmında hastalık gelişmesi, HLA-B27'nin sağlıklı insanlarda da pozitif olabilmesi, HLA-B27 sıklığının etnik kökenlere ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermesi nedeniyle, tanıda, tedavi izleminde ve prognoz tayininde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (3). Daha önce birçok otoantikor etyolojide suçlanmıştır, fakat kanıtlanamamıştır (4).

CD74 bir transmembran glikoproteindir. MHC sınıf II'nin parçası olarak sentezlenir. MHC'nin gamma (γ) zinciri veya değişmez zinciri olarak da adlandırılır. Proteinlerin MHC sınıf II'ye gereksiz ve erken bağlanmalarını engeller. Net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, B hücre proliferasyonunda, doğal ve kazanılmış

başıklıkta rol oynadığı bilinmektedir (5).

CD74 iki parçadan oluşmaktadır; tiroglobulin tip 1 ve CLIP (Sınıf II ilişkili değişmez zincir peptidi -Class 2 Associated Invariant Chain Peptide). CLIP antikorlarının CD74'e bağlanması; hücre aktivasyonu ve TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur (6).

MHC sınıf II ailesinin üyesi olan ve proinflamatuvar süreçlerden sorumlu olduğu saptanan CD74 molekülü, SpA etyolojisinde suçlanmıştır. Daha önce yapılan, aksiyal spondiloartropatili hastalarla, sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; CD74'e karşı antikor düzeyleri ile spondiloartropati gelişimi ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda, SpA'li hastalarda anti-CD74 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Özellikle, CD74 molekülünün CLIP parçasına karşı olan antikor düzeyleri, SpA'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda, anti-CD74 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanamamıştır (6).

SpA gelişiminde rol oynayabilecek ve tanıda kullanılabilecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amacımız, Türk toplumunda, bir otoantikor olan anti-CD74'ün, HLA-B27'ye kıyasla SpA gelişiminde ve hastalık aktivitesindeki önemini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

SpA'ler ortak klinik ve genetik özellikleri olan, esas olarak aksiyel ve büyük eklemlerde asimetrik tutulum ile seyreden, seronegatif artritlerdir. Eklem bulguları dışında, ortak göz, mukoza ve deri bulguları olabilir. SpA grubuna dahil olan hastalıklar:

1. AS
2. Psöriyatik artrit (PsA)
3. Reaktif artrit (ReA)
4. İBH ile ilişkili artrit (Enteropatik artrit)
5. Belirlenemeyen SpA
6. Juvenil Spondiloartropatilerdir.

SpA'lerin en sık görülen alt grubu AS'tir. Seronegatif SpA grubu hastalıkların, ortak özellikleri ve ayırıcı tanıda kullanılabilen alt gruplara ait özellikler bulunmaktadır.

Seronegatif Spondiloartropatilerin Ortak Özellikleri:

- Romatoid faktör negatifliği
- Subkutan nodül yokluğu
- Sakroileit/ Spondilit
- İnflamatuvar periferik artrit (genellikle asimetrik artrit)
- Ailesel yatkınlık
- Eklem dışı bulgular

SpA'lerin eklem dışı ortak bulguları olabilir. SpA'li hastalarda entezopati, oküler inflamasyon (konjunktivit, anterior üveit, vb), ürogenital veya gastrointestinal enfeksiyonlar, deri değişiklikleri (psöriyatik deri ve tırnak değişiklikleri, eritema nodozum (EN), vb), ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar, tromboflebit görülebilir.

Ortak özellikler dışında, SpA'lere daha az eşlik eden ve SpA'leri diğer

romatolojik hastalıklardan ayırmaya yarayan bazı özellikler şunlardır:

- Raynoud fenomeni yokluğu
- Keratokonjunktivitis sikka bulunmaması
- Aortitis varlığı
- Akciğerde apikal fibrozis varlığı

İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri aşağıdaki gibidir:

- 40 yaşından önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- En az 3 aydır bel ağrısının varlığı
- Sabahları ve uzun istirahat sonrası bel ağrısı ve tutukluğunda artış
- Egzersiz ile ağrı ve tutuklukta gerileme

Bu beş kriterden dördünün varlığında inflamatuvar bel ağrısı tanısı konulur.

2.1.1. Spondiloartropati ve Ankilozan Spondilitte Sınıflandırma Kriterleri

Günümüzde AS sınıflandırması için en sık kullanılan kriterler "Modifiye New York Kriterleri" dir (Tablo 1) (7). Bunun dışında "Amor" ve "Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)" kriterleri de kullanılabilir. Modifiye New York Kriterlerinde, tanı için radyolojik sakroileit varlığı mutlak olduğundan, radyolojik sakroileitin gelişmediği erken dönemdeki hastaların tanısı atlanabilmektedir.

Sadece AS değil, tüm SpA'leri kapsayan sınıflandırma kriterlerinin kullanımı, AS dışındaki olguların da tanı almaları için önem kazanmıştır. Bu amaçla, "Amor"(Tablo 2) (8) ve "ESSG" (Tablo 3) (1) kriterleri çalışmalarda kullanılmaktadır. Erken dönemde sakroileitin gelişmediği hastalarda, ASAS (Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışma Topluluğu Değerlendirmesi) tanı kriterleri kullanılmaktadır (9). ASAS kriterleri, aksiyal ve periferik artrit için 2 ayrı sınıflandırma kriteri içermektedir (Tablo 4-5).

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için Modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri

A. Klinik Kriterler:	B. Radyolojik Kriterler:
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu	1. Bilateral grade 2-4 sakroileit
2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık	2. Unilateral grade 3-4 sakroileit
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması	
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve bir klinik kriter	
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter	

Tablo 2. Amor kriterleri

Spondiloartropati tanısı için en az 6 puan gereklidir	
Klinik semptomlar veya öykü	Skor
Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
El ve ayak parmaklarında daktilit	2
Topuk ağrısı veya entezopati	2
İrit	2
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden nongonokoksik üretrit/servisit	1
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
Psöriazis, balanit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı	2
Radyoloji	
Sakroileit (evre ≥ 2 , çift taraflı veya evre ≥ 3 , tek taraflı)	3
Genetik zemin	
HLA-B27 pozitifliği veya Ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
Tedaviye yanıt	
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara 48 saat içinde iyi yanıt vermesi veya ilaç kesildikten 48 saat sonra tekrarlama	2

Tablo 3. Spondiloartropati için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

İnflamatuvar omurga ağrısı
VEYA
Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit)
VE
Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası
- Pozitif aile öyküsü - Psöriyazis - İnflamatuvar bağırsak hastalığı - Yer değiştiren gluteal ağrı - Entezit - Akut diyare veya üretrit veya servisit - Radyografik sakroileit

Tablo 4. Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri

Bel ağrısının süresi $\geq$ 3 ay ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda	
Görüntülemelerde Sakroileit*	HLA B27
+	+
≥ 1 SpA bulgusu**	≥ 2 SpA bulgusu
	Görüntülemelerde Sakroileit*

* MRG'de (Manyetik Rezonans Görüntüleme) aktif (akut) inflamasyon veya direkt grafide sakroileit

** İnflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, Psöriyazis, Crohn/Ülseratif Kolit, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt, SpA için aile öyküsü, HLA-B27 pozitifliği, artmış C-reaktif protein (CRP)

Tablo 5. Periferik spondiloartritler için ASAS sınıflandırma kriterleri

Artrit veya entezit veya daktilit	
+	
≥1 SpA bulgusu	≥2 diğer SpA bulguları
• Üveit • Psöriazis • Crohn veya kolit • Öncül enfeksiyon • HLA-B27 • Görüntülemelerde sakroileit	• Artrit • Entezit • Daktilit • İnflamatuvar bel ağrısı • SpA için aile öyküsü

2.1.2. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati Sıklığı

AS ve SpA prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda 3 yöntem kullanılmıştır:

- Hastaneye başvuran hastaların medikal kayıtlarının incelenmesi
- HLAB27 (+) kişilerden randomize seçilen örneklerin (çok büyük sıklıkla kan vericileri) klinik muayenesi ve sonuçların genel nüfusa uyarlanması
- Çok sayıda kişi içeren toplum taramalarıdır.

SpA sıklığı, coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. Yapılan prevelans çalışmalarının sonuçları; çalışma yöntemi, kullanılan sınıflandırma kriterleri, daha da önemlisi genetik ve coğrafi farklılıklara göre değişmektedir. Bir çalışmada beyaz ırktaki SpA prevelansı %1.9 olarak bildirilmiştir (10). Beyaz ırkta AS prevelansı, HLA-B27 pozitifliği daha sık olan toplumlarda sıklığı artmakla birlikte %0.15-1.8 arasındadır (11). SpA sıklığı Japonya’da %0.01 saptanmıştır (12), HLA-B27 sıklığı %25-40 arasında saptanan Eskimolar’da ise SpA sıklığı %2.5 olarak bildirilmiştir (13). Amerika Birleşik Devletleri’nde HLA-B27 pozitifliği %6.1, SpA sıklığı % 1.4, AS sıklığı %0.55 saptanmıştır (14).

Türklerde AS ve SpA sıklığını araştıran kapsamlı çalışma sayısı fazla değildir. Balçova-Narlıdere bölgesinde yapılan toplum çalışmasında, Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılarak, bulunan SpA sıklığı %1.05 ve AS sıklığı %0.49 olarak bildirilmiştir (15). Askerler arasında yapılan 1436

erkeğin tarandığı bir çalışmada, AS sıklığı %0.14 bulunmuştur (16). Edirne'nin Havsa ilçesinde yürütülen, Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılan bir toplum çalışmasında AS sıklığı %0.12 saptanmıştır (17).

AS'li hastaların cinsiyet ayrımında, belirgin bir erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Özellikle ilk çalışmalarda bildirilen, 10-20/1 şeklindeki erkek/kadın oranı kuşkuyla karşılanmaktadır. Bu durum; öncelikle bel ağrısı nedeniyle başvuran kadınların, AS düşünülerek hastaneye yönlendirilme olasılığının, erkeklere göre daha düşük olması nedeniyle, kadınlarda hastalığın saptanmasının daha zor olması ile ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca çalışmaların çoğu, askeri hastane kayıtlarından gelmektedir. Toplum taramaları ile, AS'in kadınlarda daha seyrek bir hastalık olmadığı saptanmıştır. Yeni çalışmalarda, AS için erkek/kadın oranının 2-3/1 olarak bildirilmektedir (19).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada SpA kadınlarda (erkek/kadın oranı 0.7), AS ise erkeklerde (erkek/kadın oranı 1.2/1) daha sık olarak saptanmıştır (15).

Hastalık paterni cinsiyete göre değişiklik göstermekte, bu durum da AS'in kadınlarda daha zor tanınmasına neden olabilmektedir. Her iki cinsiyette hastalık başlama yaşında fark saptanmamıştır. Ancak, kadınların tanı almalarında gecikme olduğu saptanmıştır (20). Kadınlarda hastalığın daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (21). Radyolojik değerlendirmede sakroileitin kadınlarda daha sık, "bambu omurga" görünümünün ise, erkeklerde daha sık olduğu bulunmuştur (15).

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

AS, birincil olarak aksiyel iskeleti etkileyen, ayrıca periferik eklemleri tutan, eklem dışı bulgularla seyreden, kronik, progresif, seronegatif spondiloartropatidir. Kronik inflamasyon ile seyreder, başlangıcı sinisidir (22). SpA'lerin prototipidir (3). Romatoid artritten sonra en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır.

2.2.1. Epidemiyoloji

Genel toplumda AS sıklığı %0.5 olarak bildirilmiştir (19). AS görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. HLA-B27 sıklığının fazla olduğu beyaz ırkta AS sıklığı da daha fazladır (23).

AS, HLA-B27 ile ilişkilidir. AS'li hastaların %90'ında HLA-B27(+) saptanmıştır, HLA-B27 (+) olan hastaların ise %2'sinde AS saptanmıştır (24).

AS başlangıç yaşı 26 yaş civarında pik yapar. Bin seksen (1080) hasta ile yapılan bir çalışmada; ortalama başlangıç yaşı, HLA-B27 (+) olan hastalarda 24.8, HLA-B27 (-) olan hastalarda 27.7 olarak bildirilmiştir. 40 yaşından sonra tanı alan hastalar arasında, HLA-B27 (+) olanlarda %5, HLA-B27 (-) olanlarda %13 olarak saptanmıştır (25). HLA-B27 (+) AS'li hastaların, birinci derece akrabalarında AS görülme oranı %10-30 arasındadır (26). HLA-B27 (+) olan tek yumurta ikizlerinde, eş hastalanma oranı %65'tir (27).

2.2.2 Etyopatogenezi

AS, henüz etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Etyopatogenezi de esas olarak, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, AS etyolojisinde genetik rolün %97 olduğu bildirilmiştir (28). AS etyopatogenezi de; genetik açıdan yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin etkisiyle, immünolojik mekanizmalar aracılığıyla hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. AS ile HLA-B27 arasındaki güçlü bir ilişki vardır (29).

Ankilozan spondilit etyolojisinde tetikleyici mikroorganizma tespit edilememiştir. Ancak, ReA ve İBH ile ilişkili artritle benzer özelliklerinden dolayı enterik bakterilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. AS etyopatogenezi de mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündüren bulgulardan birisi de, AS'li hastaların sakroiliak eklemlerden yapılan biyopsilerde artmış makrofaj ve T hücreleri saptanmasıdır. Biyopsilerde erken dönem hastalıkta TNF- α , IL-1 (İnterlökin-1) ve IL-6(İnterlökin-6) seviyelerinde artış gözlenmiştir (30). Geç dönem hastalıkta, biyopsilerde TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü- β) düzeylerinde artış gözlenmiştir (31).

AS sürecinde etkilenen eklem ve ilişkili yapılar; sinoviyal eklemler (sakroiliak eklemler, apofizer eklemler), kartilajinöz eklemler (manibriyosternal eklem, intervertebral diskler, simfisis pubis), ligamanlar, ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis) ve eklem kapsülleridir. AS'te eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz ve son olarak kemikleşme

ve kemik köprüler oluşur. En erken ve tipik etkilenen eklemler sakroiliak eklemlerdir (32). Sakroiliak eklem tutulumu simetrik ve bilateralidir. Entezis noktaları ile, ligamanlarda oluşan inflamasyon entezit veya entezopati olarak isimlendirilir. Entezit sonucu kemik erozyonları ve bunu takiben yeni kemik oluşumu gözlenir (33). Yeni kemik oluşumunda TGF- β 'nın etkili olduğu düşünülmektedir (24, 25). Vertebra tutulumu, genelde sakroiliak eklem tutulumundan sonra lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerler. Aksiyal tutulumda apofizer, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir. Annulus fibrozis ve çevresindeki ligamanların tutulumu sonucu, kemikleşme süreci ile sindesmofitler oluşur. Sindesmofitler, AS'e özgüdür. Vertebral kolonun tam olarak füzyonu ile, AS'e özgü olan 'bambu kamışı' görüntüsü ortaya çıkar. Etkilenen periferik eklemlerde de kemik köprüler görülebilir.

2.2.3. HLA-B27

HLA B27, 6'ncı kromozomun kısa kolu üzerindeki MHC gen bölgesinde bulunan B lokusu tarafından kodlanır. AS ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. En çok görülen alt tipleri HLA-B*2705, 02, 04 ve 07'dir (34). Alt tipler arasındaki farklılık, ağır zincirlerdeki aminoasit değişikliklerinden kaynaklanır. HLA-B27 T hücrelerine, antijenik peptidleri sunan hücre yüzey reseptörüdür. HLA-B27'nin görevi; hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte üç moleküllü bir bileşik oluşturarak, sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Sitotoksik T lenfositler olan, CD8+ T hücreler üzerindeki HLA-B27 spesifik reseptörler, antijenik peptidleri tanır ve sitotoksik T hücre aracılı immün yanıtı yol açar (34).

HLA-B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili varsayımlar içinde en güçlüsü; eklem ya da entezis kaynaklı artritojenik peptidlerin, HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, konağın kendi dokularına karşı antikor üretmeye başlamasına neden olmasıdır. Diğer bir deyişle "oto-immünite"dir. B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin artritojenik olması olasıdır. HLA-B27 pozitif birey, artrite sebep olan bir patojen ile enfekte olursa, eklem içinde HLA-B27'ye özgün, CTL (sitolitik T lenfosit) aracılı otoimmün yanıt başlatılabilir (35).

Başka bir varsayım da, B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak, hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin NFkB (Nükleer Faktör Kappa B) aktivasyonuna ve IL-23'ün fazla üretimine sebep olduğudur. IL-23'ün sentezinin artması, IL-17 üreten yardımcı T hücrelerin (Th) aktivasyonuna yol açar ve proinflatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak artrite yol açar (36).

Başka bir varsayım da, B27'nin β 2- mikroglobulin olmadığı durumda antijen sunmasıdır. Bu antijen sunumunun artrite yatkınlık sağlayabileceği gösterilmiştir (37).

HLA-B27 pozitifliği coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık gösterir (3). Eskimolarda %40, Kuzey Avrupa ülkelerinde %15-25, Amerika'da %6.1 oranında HLA-B27 pozitifliği görülürken, Japonya'da %1, Arap ülkelerinde % 2-5 oranında HLA-B27 pozitifliği görülür (18).

HLA-B27, AS ve SpA'ler arasında ilişki saptanmıştır. Ancak, HLA-B27 pozitifliği İBH'da artmış saptanmamıştır. Norveç'te yapılan bir çalışmada; HLA-B27 pozitifliğinin sıklığı, İBH'lı hastalarda %13, sağlıklı toplumdada %10, AS'li hastalarda %73 saptanmıştır (38).

HLA-B27 pozitifliği AS'li hastalarda %90, ReA'li hastalarda %30-70, belirlenemeyen SpA'lerde %70, akut anterior üveitte %50 oranında saptanmıştır (34).

2.2.4. İmmünolojik Faktörler

AS patogeneğinde HLA-B27 temel rol oynamaktadır. AS etyopatogenezi net olarak aydınlatılamadığı için, immünolojik yanıtta rol oynayan moleküllerle birçok araştırma yapılmaktadır. AS etyopatogeneğinde CD8+ T hücreler, doğal katil hücreler (NK), sitokinler, kemokin reseptörleri, matriks metalloproteinazlar, ısı şoku proteinleri, membran glukokortikoid reseptörleri, oksidatif stres, RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand- Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B) gibi birçok immünolojik faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.

AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde inflamatuvar lezyonların içinde ve çevresinde; IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β düzeylerinde artış saptanmıştır (31). AS'li hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; IL-6, TNF- α , sIL-2R (dolaşan IL-2 reseptörü) düzeyleri, AS'li hastaların serumlarında yüksek, IL-1 β

seviyeleri ise kontroller ile AS hastalarında benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada, bu sitokinlerin serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmıştır (39). Periferik artriti olan AS hastalarında IL-6 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve hastalık aktivitesi ile paralel olduğu bildirilmiştir (40). Sakroiliak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, TNF- α mRNA (mesajcı ribonükleik asit)'sı bulunmuş, IL-1 β mRNA'sı bulunmamıştır (30). Yüksek hastalık aktivite skorları olan AS'li hastalarda, TNF- α ve IL-1 β salınımının arttığı gösterilmiştir (41). Başka bir çalışmada, AS'li hastaların etkilenen faset eklemlerinde, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini indükleyen sitokin IL-17 seviyelerinde artış saptanmıştır (42). Yine, proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-8 seviyeleri, SpA'lerde hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (43). Ancak IL-8 seviyeleri ile AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yoktur.

NK hücreleri viral antijenlere karşı yanıtta rol oynayan hücrelerdir. NK hücreler, enfekte veya transforme hücreleri ya doğrudan öldürerek, ya da IFN- γ (interferon-gamma) gibi immünmodülatuvar sitokinleri salgılayarak ortadan kaldırırlar. Otoimmün hastalıklar ile NK hücreleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (44). Bu hücreler CD56 (+)'dir ve yüzeylerinde CD3 bulunmaz. NK hücrelerinin öldürme aktivitesi, inhibe ve aktive edici reseptörlerle kontrol altında tutulmaktadır. NK inhibitör reseptörler (Killer Ig-like receptor (KIR)) olarak adlandırılır. KIR, sıklıkla Sınıf I MHC moleküllerini tanır (45). AS'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre NK hücre sayısında anlamlı artış saptanmıştır (46). NK inhibitör reseptör olan CEACAM1' in (Carcinoembryonic antigen-related Cell adhesion Molecule 1- Karsinoembriyonik Antijen Hücre adhezyon Molekölü 1), AS'lerden alınan NK hücrelerinde çok yüksek miktarda eksprese olduğu gözlenmiştir. CEACAM1 ve NK hücrelerinin AS patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür (46).

2.2.5. Klinik Bulgular

Hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. Hastaların genellikle ilk yakınmaları alt lomber veya gluteal bölgede hissedilen künt ağrı ve rahatsızlık hissidir. Ağrı genellikle gece artar, uykudan uyandırabilir. Bel ve sırt bölgesinde uzun süren sabah tutukluğu belirgindir. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrıları artar. Hareket

ile rahatlama sağlanabilir, ağrı azalır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine hızlı yanıt alınması tanıda yardımcı olabilir.

AS'in klinik bulguları eklem bulguları ve eklem dışı bulgularla ilişkili olabilir.

İskelet sistemine ilişkin bulguları; sakroileit ve spondilit, omuz ve kalça gibi kök eklemlerin artrit, periferik eklemlerde asimetrik artrit, entezit, spondilodiskit ve osteoporozdur.

İskelet sistemi dışındaki bulguları; akut anterior üveit, kardiyovasküler tutulum, akciğer tutulumu, cauda equina sendromu, enterik mukozal lezyonlar ve amiloidozdur. Akut anterior üveit, AS'in en sık görülen eklem dışı bulgusudur.

2.2.6. Radyolojik Bulgular

AS'in tipik radyolojik bulguları vertebralar ve sakroiliak eklemlerde görülür. Sakroileit genellikle iki taraflı olarak eklem sinoviyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmından başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1. derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklem iki yüzeyinde skleroz; hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma, son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (4. derece) görülür (Tablo 6). AS'in erken evresinde radyolojik bulgular görülemeyebilir (47).

AS'in tipik bulgularından biri olan entezitin radyolojik bulgusu ligaman ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları ve saçaklanmadır (48). Normalde vertebranın konkav olan yüzeyinde oluşan kemik erozyonu ve bunun kemikleşme ile iyileşmesi sonucu "kare vertebra" oluşur. Ardından, ligamanlar boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler oluşturur. Bu kemik köprülere sindesmofit adı verilir. Aşağıdan yukarıya ilerlerler. Bunlar sırt- boyun ağrısı, sabah tutukluğu ve kompresyon testlerinin pozitif olması gibi hastalığın potansiyel belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ön-arka torakolomber grafilerde, apofizer eklemlerde ankiloz ve sindesmofitlerin oluşumu sonucu, 'bambu kamışı' görüntüsü saptanır (48).

Tablo 6. Sakroileitin Derecelendirilmesi

Derece	
0	Sakroiliak eklemler normal görünümde
1	Kuşkulu, özgül olmayan değişiklikler
2	Minimal sakroileit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme
3	Orta derecede sakroileit, eklem her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
4	Ankiloz, eklemden tam füzyon

2.2.7. Hastalık aktivite değerlendirilmesi

AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi takip, tedavi planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Bunun için en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksi, 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi' (BASDAİ)' dir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAİ geliştirilmiştir (49). Dünya'da ve Türkiye'de güvenle kullanılır (50). Hastanın son bir haftalık genel durumu, yorgunluk hissi, aksiyel ve periferik eklem ağrılarının şiddetini, eklem şişliği ve hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddetini ve süresini değerlendiren altı sorudan oluşur. BASDAİ skorunu hesaplamak için ilk dört sorunun toplamı ile beş ve altıncı soruların ortalaması toplanır, bulunan sayı beşe bölünerek skor hesaplanır. Skorun >4.1'in üzerinde olması halinde hastalık, aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Hastaların son bir haftadaki fonksiyonel değerlendirilmesi için 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi' (BASFI) kullanılır. BASFI'de hastanın anatomisine bağlı aktiviteler ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 10 soru mevcuttur. Hastanın her bir aktiviteyi, zorluk derecesine göre, 0-10 puan arasında puanlandırması istenir. Toplam puan hesaplanır ve 10'a bölünerek BASFI skoru hesaplanır (51).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), spinal mobilitayı ve kalça mobilitasını değerlendiren bir indekstir. Servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, modifiye Schober, lumbal lateral fleksiyon, intermalleolar mesafenin yer

aldığı beş klinik ölçümü içerir. Ölçülen bu beş parametrenin skorları toplanıp, beşe bölünerek 0-10 arası bir skor elde edilir. BASMI skorunun yüksek olması, hareket kısıtlılığının fazla olduğuna işaret eder (52).

ASDAS (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) skoru; bel ağrısı, hastanın genel durumu, periferik ağrı veya şişlik olup olmaması, sabah tutukluğunun süresi ve CRP (C-reaktif protein) değerinin belli katsayılarla çarpılarak hesaplanmasıyla bulunur. CRP değeri olmadığı zaman, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılabilir. Skor <1.3 ise inaktif hastalık, 1.3-2.1 arasındaysa orta şiddetli hastalık, 2.1-3.5 arasındaysa şiddetli hastalık, >3.5 ise çok şiddetli hastalık göstergesidir (9).

2.3. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

İBH, intestinal ve ekstraintestinal bulgularla seyreden, relaps ve remisyon dönemleri olan, gastrointestinal sistemin farklı bölge ve katmanlarında tutulum gösterebilen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. İBH'nın 2 ana formu CH ve ÜK'tir (53). CH ve ÜK benzer tedavi yöntemlerine yanıt vermekle birlikte, hastalıkların tutulum alanları ve katmanları, histopatolojik özellikleri ve komplikasyonları farklıdır.

İBH'nın en sık görülen klinik bulgu ve semptomları, karın ağrısı, diyare, abdominal rahatsızlık hissidir. Bunların yanı sıra rektal kanama, kilo kaybı, ateş görülebilir.

CH veya ÜK şeklinde sınıflandırılmayan İBH vakaları indetermine kolit (İK) olarak isimlendirilir. Uzun süreli izlemde, bu vakaların çoğu CH veya ÜK sınıflandırmalarına girer (54).

2.3.1. Epidemiyoloji

İBH'nın görülme sıklığı, coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre değişiklik gösterebilir. Hem CH hem de ÜK, en sık Kuzey Amerika ve Kuzey Batı Avrupa 'da görülmektedir (53). Etnik köken olarak Yahudilerde daha fazla görülmektedir. İnsidansı, Kuzey Amerika'da CH için 3.1-14.6/100000, ÜK için 2.2-14.3/100000 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de İBH Derneği veri tabanına göre, CH prevalansı 0.047, ÜK prevalansı 0.079 olarak bildirilmiştir (55).

İBH görülme sıklığı, 20-29 yaş arasında pik yapar, 60-80 yaş arasında ikinci kez pik görülebilmekle birlikte ileri yaşta ortaya çıkan hastalık daha hafif seyredebilir (56).

Erkek ve kadın oranı CH ve ÜK için benzer olmakla birlikte bazı verilere göre CH kadınlarda, ÜK ise erkeklerde daha sık görülebilir (57).

İBH, yüksek sosyoekonomik düzeyde, düşük sosyoekonomik düzeye göre daha sık görülmektedir. Şehirlerde yaşayanlarda, kırsal kesimdekilere göre İBH'na daha fazla rastlanmaktadır. Yurdumuzun Trakya bölgesinde ÜK prevalansı kırsal kesimde 2.18/100.000, şehir kesiminde 5.87/100.000 olarak tespit edilmiştir (58).

Ülkemizde İBH epidemiyolojisini araştırmak amacıyla yapılan en geniş kapsamlı araştırma, 1995-1999 yılları arasında, 21 merkezin katıldığı retrospektif bir çalışmadır. Türkiye'nin 6 bölgesindeki 10 şehirden merkezlerin katıldığı bu çalışma, ülkemizin profilini iyi yansıtmaktadır. Sekiz yüz elli dört (854) ÜK, 234 CH, 19 indetermine kolit olmak üzere toplam 1107 İBH hastası üzerinde yapılan bu çalışmada varılan sonuçlara göre: Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100000; CH insidansı ise 2.2/100000'dır. Hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu ülkelerine yakın bir düzeydedir (59).

2.3.2. Etyoloji ve Patogenez

İBH'nın etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik veriler göz önüne alındığında, etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

İBH, coğrafi alan olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde, etnik grup olarak Yahudilerde daha sıktır. Sosyoekonomik durumu iyi, sedanter yaşantılı ve kapalı ortamlarda çalışanlarda daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, İBH etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir (60).

Hastalığın etyopatogenezinde başlıca, listeria monositogenez, klamidy, mycobacteriumlar, retrovirüsler gibi çeşitli mikroorganizmaların rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda en kabul gören görüş, hastalığın mukozal bariyer sistemindeki bozulma sonucu, normal flora ile immün sistemin sürekli ve uygunsuz bir şekilde uyarılmasıdır. Hem mukozal immün sistem

cevabındaki bozulma hem de mukozanın koruyucu bariyer fonksiyonunun hasarlanması uygunsuz cevaba yol açar. Uygunsuz immün cevap hastalığın aktivasyonunda ve devamlılığında rol oynamaktadır (61).

2.3.2.1. Genetik

İBH epidemiyolojisi hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Farklı toplumlarda İBH görülme sıklığının farklı olması genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Birinci derece akrabalarında İBH olan kişilerde, İBH riski normal toplumdan daha fazladır. Bir ebeveynde İBH varsa, risk %10, iki ebeveynde İBH varsa risk %36'dır. İBH tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla daha sık görülmektedir. CH'da eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde %30-67 iken, çift yumurta ikizlerinde %4'tür. ÜK'te tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma %13, çift yumurta ikizlerinde %2 oranında görülür (62).

İBH'nda predispozan genler tanımlanmakla birlikte, özgün bir sorumlu gen bulunamamıştır. HLA-DR1-DQB1 ve DRB3*0301 alellerinin CH'da, HLA-DR2'nin ise ÜK'te sunumu artmıştır. CARD15 (kaspaz aktive edici bölge - caspase activating recruitment domain) geni 16. kromozom üzerinde bulunur. Hücre içi sinyal düzenlenmesinde rol alır. CARD15 proteini Paneth hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sunulur. CARD15 genindeki mutasyon, CH'da intestinal antimikrobiyal aktivitenin azalması ile ilişkili olabilir (63).

2.3.2.2. İmmün Cevap

Normalde oral yolla alınan antijenler, immün tolerans nedeniyle, gastrointestinal sistemde immün yanıtı başlatmaz. Bağırsak mukozası sürekli bakteriyel, viral antijenler ve yiyecekler ile temas halindedir. İBH'da mukozal bariyer sistemi ve mukozal immün sistem hasarlandığı için, immün sistemdeki baskılanma ortadan kalkar. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen genetik, çevresel ve diğer faktörlerin etkisiyle uygunsuz mukozal immün cevap gözlenir (64). Mukozal bariyeri geçen antijen ilk olarak makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından karşılanır. Antijenik determinantlar, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından MHC ile T hücrelere sunulur. İBH'da, esas olarak rol oynayan hücreler,

CD4+ T hücrelerdir.

CH'da baskın olan hücre tipi Tip 1 helper (yardımcı) T (Th1) hücrelerdir. CH'da Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ artışı ile makrofajlar uyarılır. Makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α salgılanması sonucu inflamasyonun şiddeti artar. Th1 hücreleri, transmural granülatöz inflamasyonu uyarır. Makrofajlardan salgılanan IL-12, IL-18, MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör) gibi sitokinler de Th1 hücrelerini yeniden uyarırlar. Böylece kendi kendini uyaran (otokrin) inflamatuvar bir döngü oluşur.

ÜK ise, atipik Tip 2 helper (yardımcı) T (Th2) hücre yanıtında artış gözlenir. ÜK'te hem humoral hem de hücrel immünite rol oynar. Th2; IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 yapımını uyarır. Th2 hücreleri yüzeyel mukozal inflamasyonu uyarır. ÜK'te, atipik Th2 yanıtı nedeniyle, esas Th2 sitokini olan IL-4 yapımı azalırken, Ig sentezinde artışa yol açan IL-5 yapımı artar. IgG seviyelerinde artış olur. IgG, komplemanı ve fagositleri aktive eder. Bu artış nedeniyle, ÜK seyrinde daha çok otoantikor ilişkili immün yanıt gözlenir. ÜK'te p-ANCA (Antinötrofil sitoplazma antikor) pozitifliği, %60-85 oranında saptanmıştır (65).

ASH'in uyarılması, CH'da Th1 hücrelerinin, ÜK'te ise atipik Th2 hücrelerin farklılaşp çoğalmasına yol açar. İBH lokusunun bir ürünü olan NOD (nükleotid bağlanma oligomerizasyon bölgesi-nucleotide oligomerization domain) genini kodlayan gende ortaya çıkabilecek mutasyonlar sonucu, bu fonksiyonlarda değişiklik olabilir (66).

Bunun yanı sıra bağırsak membran hücrelerinden özelleşmiş bir hücre tipi olan Membranöz hücre (M hücre), lümendeki antijenik determinantların interstisyel mesafeye geçmesini sağlar. Antijenik determinantlar, primer immün sistemin uyarılmasına neden olurlar (67).

Mukozal lenfoid yapılar da immün sisteme katkı sağlarlar. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut Associated Lymphoid Tissue-GALT) submukozada yer alır. GALT bağırsağı antijenik uyarılardan korur. Antijenik uyarı ile lenfoid foliküllerdeki B lenfositler Ig sentezler, interfolliküler mesafedeki T hücreler de ASH tarafından sunulan antijenleri tanır, böylece primer immün yanıt sağlanır (53). GALT'taki immün yanıtta bozukluk olursa, kronik inflamasyon tetiklenir. Kronik inflamasyonun tetiklenmesiyle IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artar (67).

GALT'ta düzenlenme bozukluğu sonucu İBH ortaya çıkabilir (68).

2.3.2.3. Sitokin Salgılanması

İBH'nda, immün yanıtın aktive olmasıyla salgılanan IL-1 ve TNF- α , mukozadaki inflamasyonun şiddetini artırır. Sitokinlerin salgılanması ve inflamasyonun şiddetlenmesi ile nitrik oksit, prostoglandinler, prostosiklinler, lökotrienler ve serbest oksijen radikallerinde artış ortaya çıkar. Böylece inflamasyon ve doku hasarı giderek artar. CH'de Th1 aktivasyonu ile IFN- γ salgılanır. IFN- γ makrofajları uyarır, TNF- α salgısı artar. TNF- α , granülom oluşumunda rol oynayan bir sitokindir (69). CH'nın etyopatogeneğinde IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın rolleri dikkate alınarak, hastalığın tedavisinde bu sitokinlerin baskılanmasına yönelik çalışmalar geliştirilmiştir. TNF- α aktivitesinin, anti-TNF antikoları ile engellenmesi, CH' de oldukça faydalı sonuçlar vermektedir (70). Monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-12, CD4+ hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada IL-12'ye karşı geliştirilmiş antikoların verilmesi sonucunda hayvanlarda kolitin iyileştiği gösterilmiştir (66). Ayrıca, deneysel olarak IL-1 reseptör antagonistlerinin verilmesiyle kolitin hafiflediği gösterilmiştir (71).

2.3.2.4. Çevresel Faktörler

İBH'nda tanımlanmış bir enfeksiyöz patojen olmamakla birlikte, bazı patojenler inflamasyonu tetikleyerek İBH'nı başlatabilirler. Mukozal immün sistemin bozulması nedeniyle, normal bağırsak florası da patojen olarak algılanarak immün cevap başlatabilir. Salmonella, Shigella, E.coli, Campylobacter, Bacteroides türleri gibi birçok patojen etyolojide suçlanmıştır, ancak kanıtlanamamıştır.

NSAİİ, İBH'da alevlenmeye ve sıklığında artışa yol açarlar. Muhtemel mekanizma, bağırsak geçirgenliğindeki artış olarak düşünülmektedir (53).

Appendektominin ÜK için koruyucu olduğu düşünülmekle birlikte, nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (72).

Sigara içenlerde ÜK daha az görülürken, CH daha sık görülmektedir. Nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, mukozal kan akımında azalma ve mukozal bariyer fonksiyonlarında bozulma rol oynayabilir (73).

2.3.3. Ayırıcı Tanı

İBH ayırıcı tanısında, enfeksiyöz nedenler (Campylobacter, Shigella, Salmonella, Mycobacterium, CMV (sitomegalovirus), parazitozlar) öncelikle düşünülmelidir. Bunun dışında radyasyon koliti, iskemik kolit, kollajenöz kolit, divertikülit, ilaca bağlı kolit (özellikle NSAİİ veya kemoterapötikler), Çölyak hastalığı ve İrritabl bağırsak sendromu ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (68).

Ayırıcı tanıda öncelikle hastanın anamnezi ve fizik muayenesi değerlidir. İBH tanısında, altın standart bir yöntem olmaması nedeniyle, klinik belirti ve bulgular, görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir (54).

2.4. ÜLSERATİF KOLİT

2.4.1. Tanım

Esas olarak rektumu tutan, proksimale doğru ilerleyerek total kolite yol açabilen inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (72). Arada tutulmamış alanların olmadığı mukozal tutulum görülür.

ÜK tipleri kolonun tutulum bölgelerine göre isimlendirilebilir.

Rektuma sınırlı tutulum proktit, orta sigmoid kolonun dahil olduğu tutulum distal kolit veya proktosigmoidit, splenik fleksuraya kadar olan kolonun tutulumuna sol taraflı ülseratif kolit, tüm kolonun tutulumuna ise pankolit denir. Pankolitte hastaların yaklaşık %10-20'sinde backwash ileit olarak adlandırılan terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmının tutulumu görülebilir.

Hastaların 1/4'inde sadece rektum etkilenir.

Klinik bulguları; diyare, rektal kanama, tenezm, mukus akıntısı, kramp şeklinde abdominal ağrı, kilo kaybı olabilir. Proktit veya proktosigmoidit olduğunda konstipasyon görülebilir.

ÜK'in hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç klinik formu vardır(53).

Hafif hastalık; rektum veya rektosigmoide sınırlıdır. Aralıklı rektal kanama, mukus salınması ve hafif ishal vardır. Hafif kramp tarzı ağrı görülür.

Orta şiddetli hastalık; anatomik olarak, splenik fleksuranın inflamasyonunu ifade eder (sol taraf koliti). Günde 10 defaya kadar kanlı gaita, şiddetli olmayan karın ağrısı ve hafif ateş görülür.

Şiddetli hastalık; yaygın ve çekumu etkileyen kolon tutulumu ile seyreder (pankolit). Günde 10 defadan fazla gaita çıkışı, abdominal kramp, ateş, hızlı kilo kaybı izlenir. Toksik megakolonla sonlanan bir süreç başlamıştır(53).

ÜK'te Truelove ve Witts kriterleri kullanılarak hastalık aktivasyonu değerlendirilebilir (Tablo 7) (74).

Makroskopik görünüm; hafif hastalıkta, mukozal tutulumla bağlı eritematöz ve ince granüler yapıdadır. İlerlemiş hastalıkta ise, ödemli, hemorajik ve ülserle görünüm olur (75).

En önemli komplikasyonu toksik megakolondur. Şiddetli ataklarla birlikte haustrasyon kaybı ve transvers kolon çapının 5 cm üzerinde olması, toksik megakolonu gösterir. Şiddetli ülserler varlığında, toksik megakolon olsun veya olmasın perforasyon görülebilir. Hastaların %5-10'unda darlık gelişebilir, bu durumda malignite ekarte edilmelidir. Perianal komplikasyonlar CH'a göre ÜK'te daha az görülür.

Tablo 7. Ülseratif kolitte Truelove ve Witts kriterleri

Hafif	Hafif ishal, günde 4 kez veya daha az, çok az miktarda kanlı Ateş yok Taşikardi yok Anemi hafif derecede (hemoglobin:11g/dl) Sedimentasyon hızı < 30 mm / saat
Orta	Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulgular içeren hastalar
Ağır	İshal günde altı defa ya da daha fazla ve kanlı Ateş; ortalama akşam ısı > 37.5 C ya da gün içinde en az iki gün herhangi bir zamanda > 37.7 C olması Taşikardi; dakikada 90 vuruşdan yüksek nabız sayısı Anemi; Hemoglobin< 10,5 gr / dl, ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi Sedimentasyon hızı > 30 mm / saat

2.4.2. Patoloji

Sağlıklı insanlarda kolon mukozası parlak görünümlü, iyi sınırlıdır. ÜK'te, mukoza ve submukozayı tutan inflamasyon nedeniyle vasküler yapıların sınırları bozulur, mukoza eritematöz görünümlüdür. ÜK'te, sadece mukoza ve submukoza tutulur. Kriptlerin sayısı azalmıştır, kriptlerde dallanma görülür. Goblet hücrelerinde de sayıca azalma görülebilir. Kript tabanı ve muskularis mukoza arasında kript yarığı denilen aralık görülebilir. İnflamasyon sonucu, polimorfonükleer lökositlerin kript epitellerine girmesiyle, kript abseleri oluşur. Hastalığın ilerlemesiyle, kript epitelinde nekroz olabilir, kript abseleri birleşerek yüzeysel ülserler meydana getirebilir (76).

ÜK ve CH arasında ayırıcı tanı yönünden en önemli bulgu, granülomların varlığıdır. CH'da granülomlar daha sık görülür (77).

2.5. CROHN HASTALIĞI

2.5.1. Tanım

CH ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilen, fokal, tüm bağırsak duvarını tutan, granülatöz tutulumla seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. En sık terminal ileum ve proksimal kolon tutulur (78).

Hastaların yaklaşık %30-40'ında yalnızca ince bağırsak tutulumu, yaklaşık %15'inde yalnızca kalın bağırsak tutulumu olurken, yaklaşık %40-55'inde her ikisinde de tutulum görülür.

Klinik bulguları; sağ alt kadranda ağrı, diyare, batında palpabl kitle, ateş, lökositoz, kilo kaybı, anoreksi, rektal kanama olabilir (54). Üst gastrointestinal sistem tutulumu olursa, epigastrik ağrı, bulantı veya kusma görülebilir.

CH'nda tüm bağırsak duvarının tutulumu görülür. Bazen çevre lenf nodları ve mezenter de tutulabilir. Segmenter tutulum görülür, lezyonlar arasında sağlam alanlar vardır. CH'da en erken makroskopik bulgu aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe ülserler derinleşir, genişler, yıldız şeklinde yaygın ve lineer ülserleri oluşturur. Arada kalan normal mukoza nedeniyle, bu görünüme kaldırım taşı görünümü adı verilir (68).

CH'nın seyri sırasında, inflamasyonun süresine ve şiddetine bağlı olarak fistül, darlık, abse veya inflamatuvar kitleler ortaya çıkabilir. Ödem, bağırsak

duvarında kalınlaşma ve fibrozis nedeniyle bağırsak lümeni daralır, radyolojik olarak ‘ip belirtisi’ meydana çıkar. Bağırsak duvarında ödem, spazm, yıllar içinde gelişen fibrostenotik daralma ve darlık gelişimi sonucunda, bağırsak obstrüksiyonu görülebilir. Şiddetli inflamasyon sonucu, bağırsak duvarında incelmeye, perforasyon, fistül ve abse gibi komplikasyonlar görülebilir (68). Özellikle ince bağırsaktaki yaygın inflamasyona ikincil, emilim bozukluğu ve steatore görülebilir.

CH klinik şiddetine göre üçe ayrılır.

Hafif-orta hastalık; dehidratasyon bulguları, toksisite (yüksek ateş, titreme, halsizlik), abdominal hassasiyet, ağrılı kitle, obstrüksiyon görülen, oral beslenmeyi tolere edebilen ayaktaki hastalar için kullanılır.

Orta-ciddi hastalık; hafif-orta hastalık için uygulanan tedaviye yanıt vermeyen, ateş, %10’dan fazla kilo kaybı, karın ağrısı ya da hassasiyet, bulantı ya da kusma (obstrüksiyon bulguları olmadan), belirgin anemi gibi semptomları bulunan hastaları kapsar.

Ciddi-fulminan Hastalık; steroid başlanmasına rağmen semptomları düzelmeyen, hastanede yatan; ya da yüksek ateş, inatçı kusma, intestinal obstrüksiyon, kaşeksi bulguları olan, rebound hassasiyet veya abse saptanan hastaları kapsar.

Medikal veya cerrahi tedavi sonrası hastalığı kalmamış hastalar remisyonda kabul edilir. Bu hastalar asemptomatik ya da inflamatuvar bir belirtisi olmayan hastalardır. Remisyonun sürdürülmesi için steroid kullanılması gerekiyorsa, steroid bağımlılığı olarak tanımlanır ve bu durumdaki hastalar remisyonda kabul edilmez.

2.5.2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) hastalık aktivitesini gösteren, lezyonların şiddeti ve biyolojik aktivite ile ilişkili olmayan bir klinik skorlamadır. CDAI skoru hesaplanarak tıbbi tedavi düzenlenir (Tablo 8) (79).

CDAI <150: Asemptomatik remisyon

CDAI 150-220: Hafif- orta şiddette CH

CDAI 220-450: Orta şiddette CH

CDAI > 450: Ciddi- fulminan hastalık

Tablo 8. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken kullanılan parametreler ve ağırlık katsayıları

Klinik veya Laboratuvar Faktör Değişkenleri	Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi, 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok, 2: şüpheli, 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için < 47, kadın için < 42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

2.5.3. Patoloji

CH’nda en erken makroskopik lezyon aftöz ülserlerdir. Erken dönemde mikroskopik olarak mukoza ve submukozada ödem görülür (53). Hastalık seyrinde fokal kript abseleri oluşur, bu abseler nonkazeifiye granülomları oluşturur. Granülomlar CH’da patognomoniktir (68).

İlerleyen hastalıkta transmural tutulum olur, tüm duvar tabakaları tutulur. Tutulan mukoza alanları arasında sağlam alanlara atlama alanları denilir. Bağırsak duvarının tüm tabakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır.

2.6. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR

İBH’nda görülen bağırsak dışı bulgular, hem İBH seyrinde hem de İBH başlamadan önce ortaya çıkabilir. Hem CH hem de ÜK bağırsak dışı bulgularla seyredebilir. Bu bulgular hastalık aktivitesi ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir (80).

2.6.1. Ekstraintestinal Bulgular

İBH’nda mukozal bariyerin koruyucu sistemlerinin bozulması nedeniyle antijenler, inflamasyona ikincil salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri ve bakteriler sistemik dolaşıma kolaylıkla geçebilir. T hücreler uyarılır, immün sistem

aktive olur. Biliyer sistem, sinoviyum, deri ve gözdeki antijenlerle çapraz reaksiyon olur. EİB oluşumunda genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-B8 ve HLA-DR3 grubunda artmış primer sklerozan kolanjit (PSK) riski vardır (81). HLA-DRB1*0103 antijeni eklem ve göze ait EİB'la ilişkili bulunmuştur. HLA-B27 pozitifliği ile EİB görülmesi arasında ilişki bulunmamıştır. P-ANCA, İBH'lı ve PSK'li hastalarda %80 pozitif bulunur.

EİB, hastalık aktivitesi ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir. EİB, hastalarda mortalite ve morbiditeye yol açabilir. EİB; ekstraintestinal belirtiler ve ekstraintestinal komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. Komplikasyonların patogenezi bellidir fakat ekstraintestinal belirtilerin patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır.

2.6.1.1. Ekstraintestinal Komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonların patogenezi daha net belirlenmiştir. Ekstraintestinal komplikasyonlar hastalığın seyri sırasında bozulmuş bağırsak fonksiyonlarına bağlı ortaya çıkarlar (82). Vitamin eksiklikleri (A, B, C, D, E, K), mineral eksiklikleri (demir, kalsiyum, magnezyum, çinko) ve protein eksiklikleri görülebilir.

Vitamin eksiklikleri sonucu anemi, osteomalazi, gece körlüğü, kaslarda atrofi, hiperkeratoz gibi komplikasyonlar görülebilir. Mineral eksiklikleri sonucu anemi, osteomalazi, immün yetmezlik, oligospermi ve infertilite, çocuk ve gençlerde gelişme geriliği görülebilir. Protein eksikliği sonucu malnutrisyon ve ödem ortaya çıkabilir. Su kaybı ve hiperoksalüri nedeniyle böbrek taşları, safra eksikliği nedeniyle safra taşları oluşabilir.

2.6.1.2. Ekstraintestinal Bulgular

EİB, İBH'lı hastaların %25-40'ında görülür. EİB'ın patogenezi net olarak aydınlanmamıştır. Sıklıkla görülen EİB;

- Dermatolojik
- Oküler
- Hepatobiliyer
- Romatolojik

- Ürolojik
 - Metabolik
 - Tromboembolik olabilir.
- EİB, en sık eklemlerde görülür.

2.7. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK) ARTRİTLER

İBH ile birlikte ortaya çıkan, gastrointestinal sistemin patogeneizde doğrudan yer aldığı inflamatuvar artritlere enteropatik artrit denir (1). İBH ile ilişkili artrit, periferik ve aksiyel eklemleri etkiler. Kas- iskelet sistemi ile ilişkili EİB, İBH’nda %20-50 oranında görülür (34). İBH’da asemptomatik sakroileit oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (83).

2.7.1. Periferik Artrit

İBH’nda periferik artrit sıklığı, %7-16 arasında değişir. Artrit çoğunlukla bağırsak hastalığından sonra başlar. CH 'nda %6 oranında, özellikle çocuk ve ergenlerde, periferik artrit 2-9 yıl sonra bağırsak bulguları ortaya çıkabilir (84). Hastalık başlama yaşı genellikle 25-44 arasındadır. Kadın/erkek oranı eşittir. ÜK veya CH ile birlikte peritoneal apse, EN, üveit, pyoderma gangrenozum (PG) gibi komplikasyonlar görüldüğü zaman artrit daha sık gelişir (85).

İBH’nın, EİB olan periferik artrit, oligoartriküler tip ve poliartriküler tip olmak üzere ikiye ayrılır.

Oligoartriküler tip; beş eklemden daha az eklem tutulduğu, eklem bulgularının akut ve kendi kendini sınırlayıcı olduğu, hem küçük hem de büyük eklemleri tutan, gezici, asimetrik ve özellikle alt ekstremitayı daha çok tutan artrit şeklinde görülür. Bu hastalarda EİB’den EN ve üveit daha sık görülür. Ataklar genelde 6-10 hafta arasında devam eder. Bağırsak hastalığının relapsları ile ilişkilidir.

Poliartriküler tip; beş veya daha fazla eklemi tutan, eroziv, aylar veya yıllar süren, bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız artrittir. EİB’den üveit ile birlikte görülebilir (84).

CH’nda kolonun tutulması, periferik artrit görülme sıklığını artırır ve hasta

kolon segmentinin çıkarılmasının eklem üzerine olumlu etkisi azdır. ÜK aktivasyonu ile artrit atakları paralellik gösterir ve kolektomi sonrası artrit hafifleyebilir (84).

2.7.2. Aksiyel Tutulum

Aksiyel tutulum sıklığı CH'da %5-22, ÜK'te % 2-6 oranında görülür (84). Hem ÜK hem de CH'da aksiyel tutulum kliniği benzerdir. Sıklıkla sessizdir ve bağırsak belirtilerinden önce, sonra veya birlikte başlangıç gösterebilir. Kadın/erkek dağılımı eşittir (86). Bilindiği kadarıyla sakroileit %10-20, spondilit %7-12 sıklıkta görülür, ancak subklinik tutulum nedeniyle bu oranlar daha yüksek olabilir (84). Hasta bağırsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması, aksiyel tutulumu etkilemez (82).

2.7.3. Ankilozan Spondilit

İBH ile birlikte AS % 1-12 sıklıkla görülebilir. AS kliniği hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Erkeklerde daha sık görülür. AS, yıllar içinde ciddi deformiteler bırakır.

2.7.4. Patogenezi

İBH'nda görülen EİB'in patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

Sakroileit ve spondilit gelişimi HLA-B27 ile ilişkili bulunmuştur (34). Oligoartriküler tip periferik artrit HLA-B35, HLA-DR ile ilişkili, poliartriküler tip ise HLA-B44 ile ilişkili bulunmuştur (82). HLA-DR2, HLA-DR1, HLA-DR4, HLA-DRW5 allelleri, İBH'da EİB varlığında daha fazla tespit edilmiştir (87). PSK varlığında HLA B8-DR3 allelinde artış saptanmıştır (82). PSK'li hastalarda p-ANCA pozitifliği %80'dir. EİB'dan eklem ve göz ile ilişkili bulgulara HLA DRB1*0103 antijeni sık tespit edilmiştir (88).

İBH'nda mukozal bariyer koruyucu sistemler, mukozal immün sistem ve mukozal IgA sentezinde bozulma nedeniyle kronik ve süregen inflamasyon başlar. Bunun yanı sıra intestinal travmalar sonucunda bağırsak mukozasının geçirgenliği artar. Mukozanın koruyucu fonksiyonunun bozulması ve geçirgenliğin artması sonucu lümendeki bakteri ve antijenler, inflamasyona ikincil salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri sistemik dolaşıma geçer. Bunun sonucunda immün

sistemi düzenleyici hücreler aktive olur. Vücutta kendi proteinlerine ve çevresel antijenlere karşı uygunsuz inflamatuvar cevap oluşur. Deri, göz, biliyer sistem ve sinoviyumdaki antijenlerle çapraz reaksiyon görülür. Bunu sonucunda EİB ortaya çıkar (34).

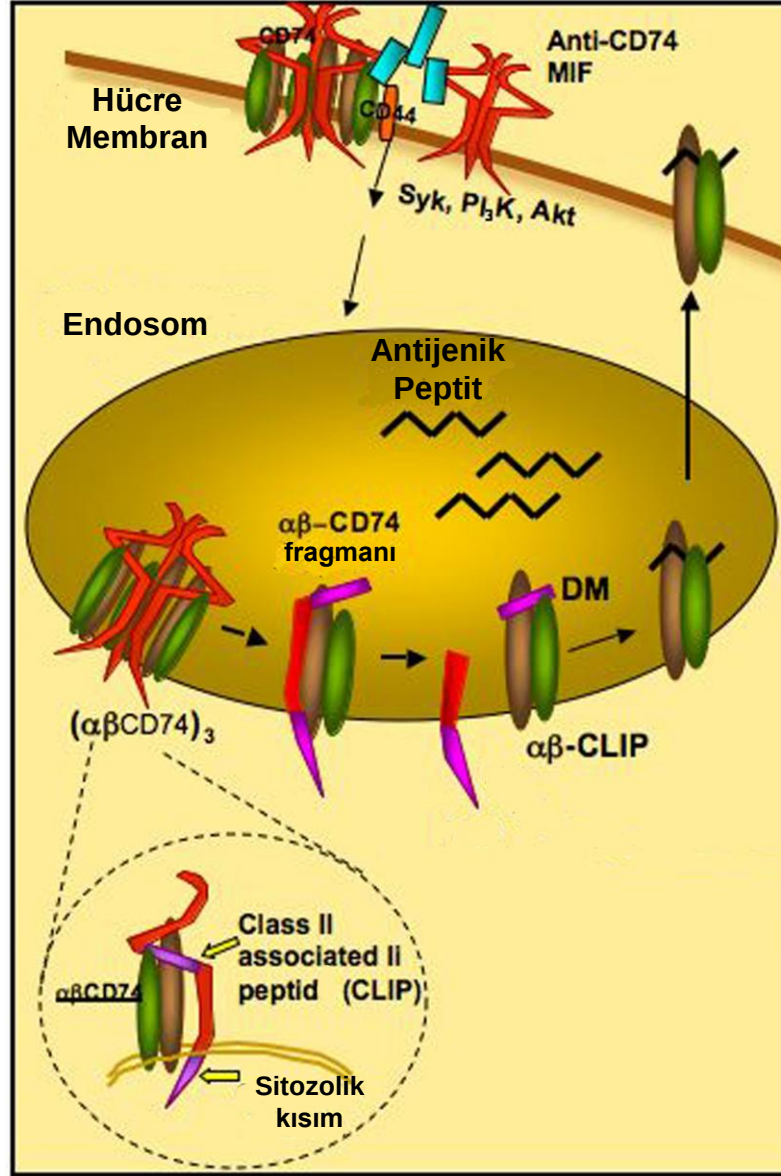
2.8. CD-74 ANTİKORU

CD74 integral membran glikoproteinidir. Bu molekül 216 aminoasitten oluşur (89). 30 aminoasitlik sitoplazmik kısım, 26 aminoasitlik hidrofobik transmembran kısım ve 160 aminoasitlik ekstrasitoplazmik kısımdan oluşur (5). MHC sınıf II molekülünün değişmez zinciri ya da gamma (γ) zinciri olarak adlandırılır. CD74 geni beşinci kromozomda bulunur.

CD74'ün ekstrasellüler kısmı 2 adet zincirden oluşur. Bunlar tiroglobulin tip-1 ve CLIP zincirleridir. Tiroglobulin tip-1'in yapısı ve fonksiyonları henüz net olarak anlaşılamamıştır. CLIP zincirinin, MHC molekülüne diğer peptidlerin erken ve uygunsuz bağlanmasını engellediği saptanmıştır (6).

MHC sınıf II molekülünün sentezi endoplazmik retikulumda (ER) gerçekleşir; alfa (α), beta (β) ve gamma (γ) zincirlerinden oluşur. Değişmez zincir (γ zinciri), MHC molekülü üzerindeki peptid bağlayan oluğu bloke ederek, sentez sırasında MHC molekülüne kendi antijenlerinin bağlanmasını önler. Değişmez zincirin fonksiyonlarından biri de, sentezlenen MHC sınıf II molekülünün ER'dan golgi cismine taşınmasıdır (90). Golgi cisminde yapılan terminal glikolizasyon sonrasında γ zinciri diğer zincirlerden ayrılır. Ayrılma sırasında CLIP bölgesini, MHC molekülü üzerinde bırakır.

Antijenik peptid MHC sınıf II molekülüne bağlandığı zaman molekül hücre yüzeyine taşınır. Hücre yüzeyinde CD4+ T hücrelerle bağlantı kurar. HLA-DM, 6. kromozomdaki genlerle sentezlenir. Endozomlarda bulunur. MHC'ye antijen sunumunda görevlidir. MHC sınıf II molekülüne antijen sunumu olduğu zaman HLA-DM'nin etkisi ile CLIP oluktan ayrılır, antijenik peptidler MHC'ye bağlanır (91) (Şekil 1).



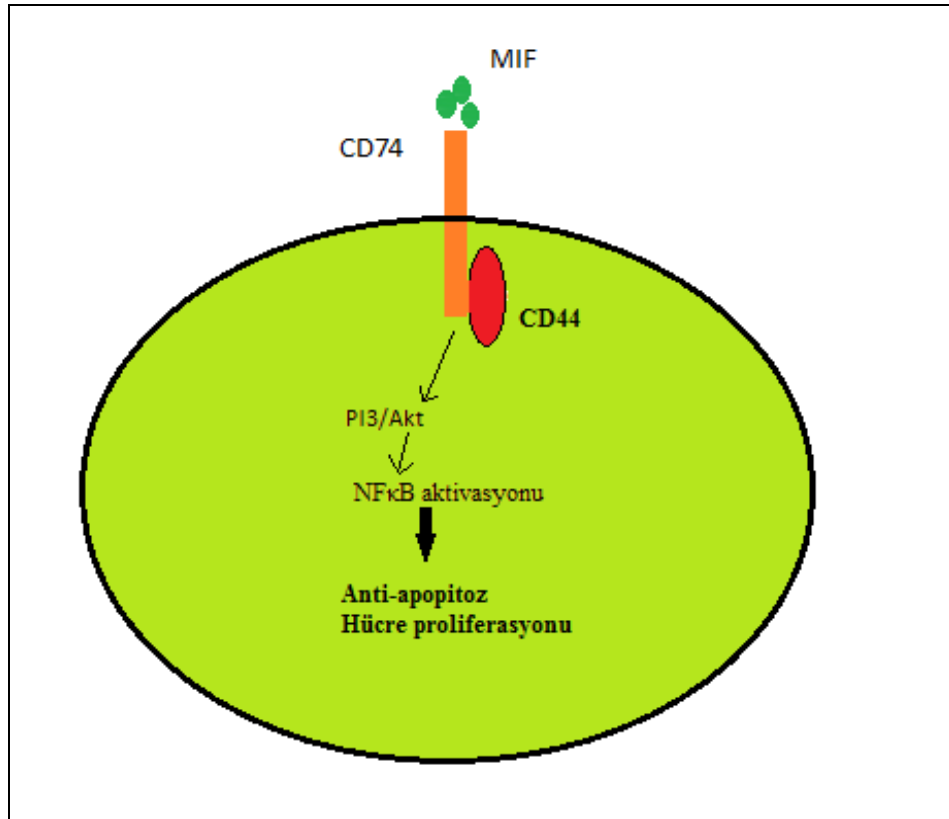
Şekil 1. CD74 molekülü (Shachar, I. The molecular mechanisms controlling homing, differentiation and survival of peripheral lymphocytes, Life Science Day, 2012)

CD74 molekülünün fonksiyonu, henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bilindiği kadarıyla, CD74 molekülü, kazanılmış ve doğal bağışıklıkta rol oynar. Hücre proliferasyonu ve canlılığını sürdürmede sinyal molekülü olarak rol oynar (5). CD74 molekülüne antikor bağlanması ile hedef hücrede aktivasyon ve proinflamatuar sitokinlerde artış gösterilmiştir. Bu nedenle CD74'e karşı antikorların spondiloartropati etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (6).

Normal şartlarda, CD74 ekspresyonu B hücreler, monosit, makrofaj, Langerhans hücre, dendritik hücre ve timik epitelde olabilir. İnflamasyonda endotel

ve epitelde de eksprese olabilir (5). Malign hücrelerde artmış CD74 ekspresyonu gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerden Kronik Lenfositik Lösemi, Non-Hodgkin Lenfoma, Multipl Myelom'da artmış ekspresyon saptanmıştır. Son zamanlarda bu hastalıkların tedavisinde CD74 molekülünü hedef alan tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Solid tümörlerden renal, gastrik, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve timik neoplazilerde de artmış ekspresyon bildirilmiştir. CD74'ün artmış ekspresyonunun maligniteler için kötü prognoz olduğu bildirilmiştir (5).

MIF, lenfosit ve monositlerden salgılanan proinflamatuvar bir kemokindir. MIF hücre yüzeyinde CD74 ve CD44 moleküllerinin birlikte oluşturduğu reseptör kompleksine bağlanır. CD74, MIF için yüksek affiniteye sahiptir. Bu bağlanma ile antiapoptotik bir yolak olan syk (dalak tirozin kinaz)/ PI3K (fosfotidil inozitol 3 kinaz)/ Akt yolağı aktive olur. Bu yolağın aktivasyonu; NFκB aktivasyonu ve antiapoptotik genlerin transkripsiyonu üzerinden hücre canlılığı ve proliferasyonunu sağlar. MIF doğal immun sistemin bir parçası olarak görev yapar (5) (Şekil 2).



Şekil 2. CD74- CD44 reseptör kompleksi

MIF'ün bağlandığı diğer bir reseptör kompleksi de CD74 ve CXCR4 tarafından oluşturulur. Henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da Akt fosforilasyonu ile B hücre migrasyonunda rol oynadığı düşünölmektedir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dallarına başvuran, AS ve İBH olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden AS, ÜK ve CH tanısıyla takip edilen, 18 yaş ve üzerindeki tüm hastaların, klinik verileri prospektif olarak bir anket formuna kaydedildi ve hastalardan kan alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olanlar, aktif başka bir sistemik hastalığı olanlar (malignite, akut veya kronik enfeksiyon, karaciğer veya böbrek hastalığı), gebelik ve onam formunu imzalamayan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya toplam 219 hasta dahil edildi. Hastaların 108'i İBH (41'i Ülseratif Kolit, 67'si Crohn Hastalığı), 111'i AS grubundaydı. Kontrol grubu olarak, kendisinde ve birinci derece akrabalarında SpA ve İBH öyküsü olmadığını ifade eden, 101 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. İmmünoloji laboratuvarında hasta ve sağlıklı kontrollerin plazmaları elde edildikten sonra, -80 derecede saklandı.

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınan etik kurul izniyle gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontroller, aydınlatılmış gönüllü olur formları imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden EDTA (Etilen Diamin Tetra-Asetik Asit)'lı tüplere kan alınmış ve bekletilmeden ELISA (Enzim İlişkili İmmunosorban Tahlil- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) çalışmaları yapılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri, hastalık aktivitesi, HLA-B27 durumları, hastalık süresi, tanı yaşı ve eklem tutulumları belirlendi. Eklem tutulumları dört grupta sınıflandırıldı:

1. Aksiyel tutulum (sadece inflamatuvar bel ağrısı ve aktif sakroileiti olan)
2. Periferik tutulum(sadece periferik eklem semptomu olanlar)
3. Aksiyel ve periferik tutulum (omurga tutulumu ve periferik artriti olanlar)

4. Nonradyografik tutulumu olan (sadece sakroiliak ve torakolomber bölgede MRG’de aktif kemik iliği ödemi olan) hastalar.

Ankilozan spondilit tanısı için, Modifiye New York tanı kriterleri ve ASAS sınıflandırma kriterleri kullanıldı. Enteropatik artrit grubu için ESSG kriterleri kullanıldı. İBH’lı hastalarda EİB varlığı, varsa tipi (PSK, AS, EN, PG, üveit), tedavi ve tedaviye yanıt öyküsü ve hastalık aktivitesini gösteren akut faz yanıtı belirteçleri (ESH ve CRP) gibi hastalıkla ilişkili bulgular dosya kayıtlarından ve hastalardan öğrenildi. Hastaların soygeçmişinde birinci derece akrabalarında SpA hastası olup olmadığı, varsa tipi öğrenildi, sigara anamnezi sorgulandı.

Çalışmaya alınan tüm İBH’lı hastalarda, SpA tanısı için gerekli öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirme işlemi, tezi yürüten İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi değerlendirme öncesi, bu amaçla Romatoloji uzmanı tarafından eğitildi. İlk değerlendirme sırasında gerekli olan hastalardan radyolojik incelemeler istendi.

3.2. ANALİZ YÖNTEMİ

3.2.1. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan, antekübital venden enjektörle 8 ml kan alınarak, heparinsiz tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede (30 dakika içerisinde) 15 dakika süreyle 1000 devir/dk da santrifüj edilip üstte kalan plazma ayrıldı. Ayrılan plazma, 1,5 ml. lik ependorf tüpüne konup, anti-CD74 antikorunun analizi için -80°C’de dondurularak saklandı.

3.2.2. Anti-CD74 Antikoru Tayini

Deneyde Cusabio marka CD74 ELISA kiti kullanıldı. Deney, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı’nda, 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, firmadan sağlanan semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml’e çevrildi.

Kullanılan ELISA kitleri insan anti-CD74 düzeylerini serumda, plazmada, hücre kültürlerinde ve diğer biyolojik sıvılarda ölçebilmektedir.

CD74 için ELISA protokolü:

1- Örnek ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.

Ani-CD74 standardı hazırlanması:

Standart (human anti-CD74) 1 ml Sample Diluent ile sulandırılarak hazırlandı. 40 ng/ml'lik stok solüsyonu hazırlandı. Stok standart solüsyon kullanılarak, dilue baz serisi hazırlandı. Her tüp transfer öncesi nazikçe sallanarak sıfır standarda ulaşıldı.

- 2- Mikroplate kuyucuklarının her biri içine 100µl plazma ve 100µl standart konuldu. Yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 3- Kuyucuklardaki solüsyon yıkanmadan aspire edildi.
- 4- Her kuyucuk içine 100µl Biotin-antikoru eklendi. Yeni bir yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 5- Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edildi. Her bir seferde 200 µl kap yıkayıcı solüsyon kullanılarak her bir kuyucuk 3 kez kap yıkayıcı ile yıkandı.
- 6- Her bir kuyucuğa 100µl Horseradish Peroksidaz-avidin eklendi. Yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 7- Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edildi. Kap yıkayıcı solüsyon ile kuyucuklar 5 kez yıkandı. Her bir seferde 200µl kap yıkayıcı solüsyon kullanıldı.
- 8- Her bir kuyucuğa 90µl TMB (tetramethylbenzidine) eklendi. 37°C'de 30 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
- 9- Microplate kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu (sulfuric acid) eklenerek 5 dakika içinde 450 nm'de ELİSA reader'da spektrofotometrik olarak okundu.
- 10- Okunan OD değerleri semilogaritmik kağıt kullanılarak ng/ml'e çevrildi.

Testin duyarlılığı:

Anti-CD74 ELISA için minimum saptanabilir doz 0.22 ng/ml'dir.

3.3. HLA-B27 TESPİTİ

Bu çalışmada DNA'lar, HLA kitinin (Olerup SSP/Almanya) protokolüne uygun olarak çalışıldı. Kit içeriğinde bulunan 750 µl'lik karışımına, 8 strip için 2 µl'lik Taq polimeraz eklenip vorteks ile işleme tabi tutuldu. Her stripe, 8 µl Master Mix ve 2 µl DNA kondu. Kontrol pozitif ve negatif için bir kuyucuk ayrıldı ve onlara da 8 µl ve 2 µl kontrol kondu. Örnekleri termal-cycle'den çıkardıktan sonra agaroz jelde yürütüldü ve sonuçlar değerlendirildi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

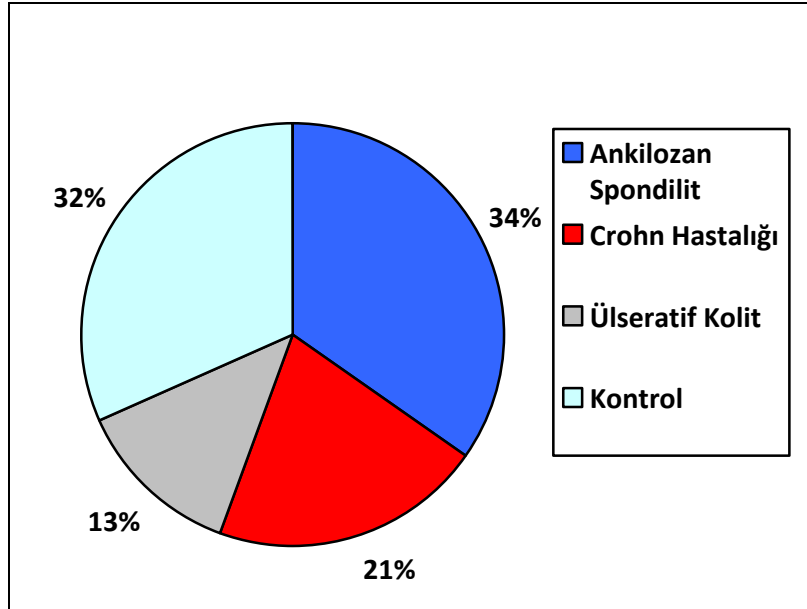
Verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılımı olanlarda (ASDAS, yaş) parametrik, normal dağılımı olmayanlarda non-parametrik testler kullanıldı. Yaş, hastalık süresi, ESH ve CRP verileri için, gruplar arasındaki farkın önemi Kruskal Wallis testi kullanılarak belirlendi. Saptanan farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tesbit etmek için, parametrik olmayan post-hoc ikili grup testleri kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde dağılımın homojen olup olmamasına göre, Ki-Kare, "Fisher exact" ve "Mann Whitney U" testleri kullanıldı.

Bütün istatistiksel işlemler bilgisayar ortamında, hazır istatistik paket programı (SPSS 15, SPSS Inc. USA) kullanılarak yapıldı. Hesaplamalarda, istatistiksel anlamlılık düzeyi (alfa) 0,05 olarak kabul edildi. Çalışmanın sonuçlarının özetlenmesi amacıyla kategorik değişkenler için % ve frekanslar, sürekli ölçüm değerleri için ise ortanca tanımlayıcı olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

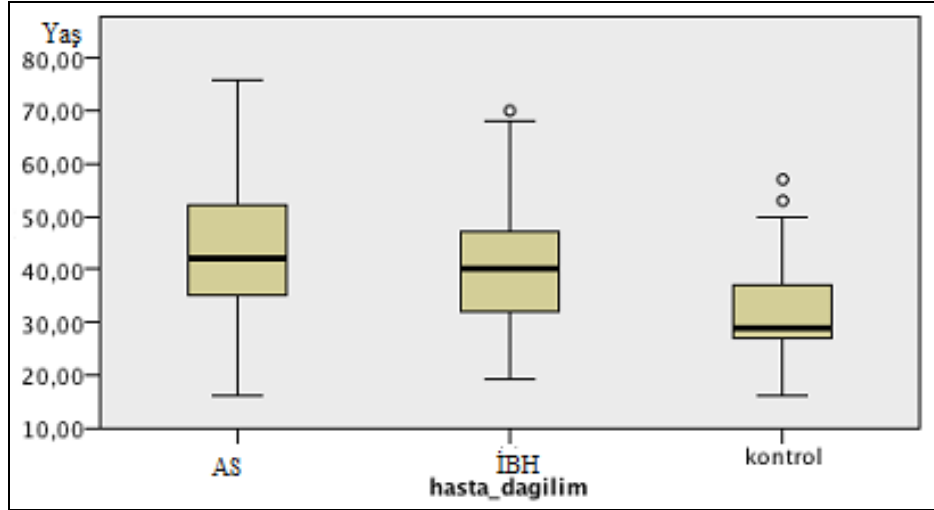
Çalışmaya katılan 219 hastanın 111'i (%34.7) AS, 108'i (%33.8) İBH grubundaydı. İBH grubunun 67'si (%62) CH, 41'i (%38) ÜK'ti. AS'li hastaların 88 (%79,3) tanesi erkek, 23 (%20,7) tanesi kadın hastaydı. İBH'lı hastaların 56'sı (%51,9) erkek, 52'si (%48,1) kadın hastaydı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubundaki 101 kişinin 46'sı (%45,5) erkek, 55'i (%54,5) kadındı. AS grubunda, İBH ve kontrol grubuna göre, erkek hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.005$) (Tablo 9).

Çalışma gruplarının oransal dağılımı Grafik 1'de verilmiştir.



Grafik 1. Çalışma gruplarının oransal dağılımı

Çalışmaya katılan AS'li hastaların ortalama yaşı 43.17(SD $\pm$ 11.96) (maksimum:76, minimum:18) idi. İBH'lı hastaların ortalama yaşı 39.5 (SD $\pm$ 11,5) (maksimum:70, minimum:19) yıldı. Kontrol grubunun ortalama yaşı 32.5 (SD $\pm$ 8.2) (maksimum:57, minimum:18) yıl olarak saptandı. Kontrol grubu anlamlı olarak, AS'li ve İBH'lı gruptan daha gençti ($p<0,005$) (Şekil 3).

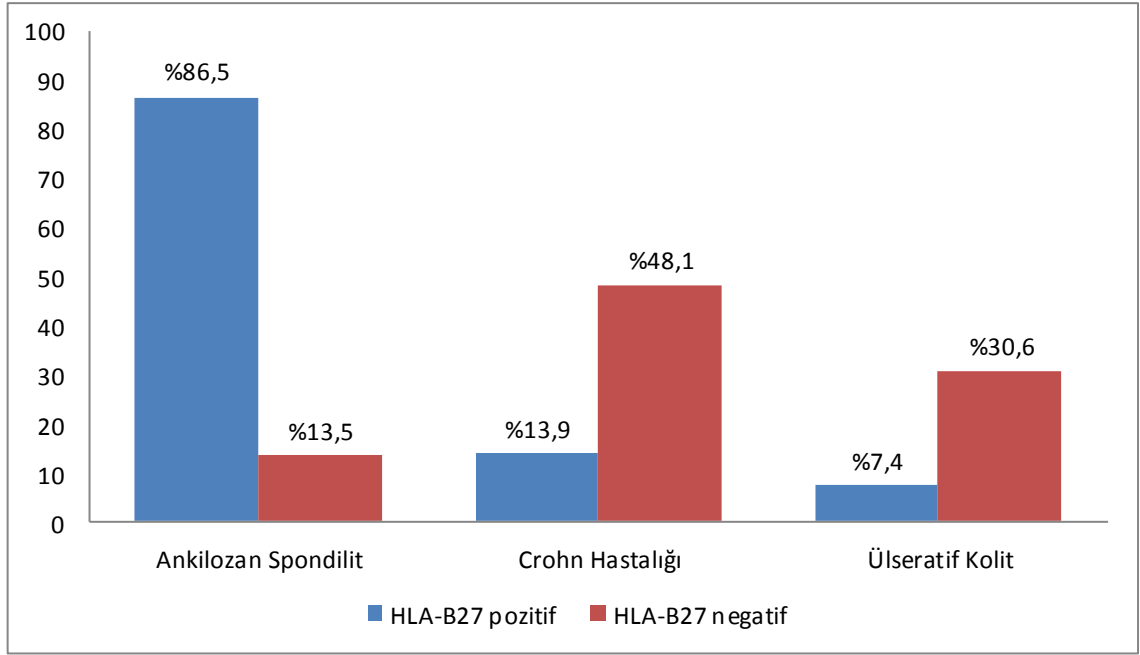


Şekil 3. Çalışma gruplarının yaş dağılımı (AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı)

Tablo 9. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı

	Cinsiyet		Yaş (ort±SD yıl)
	Kadın(n/%)	Erkek(n/%)	
Ankilozan Spondilit (n=111/%)	23 / %20,7	88 / %79,3	43.17(SD ± 11.96)
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (n=108/%)	52 / %48,1	56 / %51,9	39.5 (SD ± 11,5)
Kontrol (n=101/%)	55 / %54,5	46 / %45,5	32.5 (SD ± 8.2)

Çalışmaya katılan hastaların HLA-B27 durumlarına bakıldığında; AS'li grubun 96'sında (%86,5) HLA-B27 pozitif, 15'inde (%13,5) HLA-B27 negatif saptandı. İBH'lı grubun 23'ünde (%21,3) HLA-B27 pozitif, 85'inde (%78,7) HLA-B27 negatif saptandı. İBH'lı grupta HLA-B27 pozitif saptanan 23 hastanın 15'inde CH, 8'inde ÜK tanısı vardı.



Grafik 2. Çalışmadaki hastaların HLA-B27 dağılımı

AS'li hastaların 2'sinde Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), 3'ünde sekonder amiloidoz saptandı. İBH'lı hastaların 1'inde Behçet Hastalığı, 1'inde FMF saptandı.

Çalışmada birinci derece akrabalarında SpA varlığı araştırıldı. Birinci derece akrabalarında SpA varlığı, AS'li hastaların 54'ünde (%48,6), İBH'lı hastaların 24'ünde (%22,2) saptandı. Birinci derece akrabalarındaki SpA varlığı, AS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,005$).

Çalışmaya katılan hastalardan aktif sigara içen hastaların sayısı AS'li grupta 46 (%41,4), İBH'lı grupta 31 (%28,7) saptandı. AS'li grupta aktif sigara içenlerin oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$).

AS'li hastaların 95'inde (%85,6) aksiyel tutulum, 8'inde (%7,2) aksiyel ve periferik tutulum, 8'inde (%7,2) nonradyografik tutulum gözlemlendi. İBH grubundan 68 hastada (%63) herhangi bir kas-iskelet tutulumu saptanmadı, 40 hastada (%37) kas-iskelet tutulumu saptandı. Bu hastaların 11'inde (%10,2) aksiyel tutulum, 5'inde (%4,6) periferik tutulum, 5'inde (%4,6) aksiyel ve periferik tutulum, 19'unda (%17,6) nonradyografik tutulum mevcuttu.

Çalışmaya katılan hastalarda, periferik artriti olanlara bakıldığında AS'li hastaların 9'unda (%8,1), İBH'lı hastaların 23'ünde (%21,3) periferik artrit saptandı. İBH grubunda AS grubuna göre periferik eklem tutulumu açısından farklılık vardı

(p=0,06).

Çalışmaya katılan hastalardan AS'li hastaların 50'sinde (%45), İBH'lı hastaların 38'inde (%35,2) entezopati saptandı, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.137).

Çalışmaya katılan hastalar anterior üveit açısından değerlendirildiğinde; AS'li 30 hastada (%27), İBH'lı 2 hastada (%1,9) anterior üveit saptandı. AS'li hastalarda İBH'lı hastalara göre anterior üveit sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,005).

Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo10. Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri

Parametre	AS (n=111/%)	İBH (n=108/%)
Aile öyküsü (n/%)	54/ %48,6*	24/ %22,2
Sigara (n/%)	46/ %41,4*	31/ %28,7
Anterior üveit (n/%)	30/ %27*	2/%1,9
Entezopati (n/%)	50/ %45	38/ %35,2
Periferik Artrit (n/%)	9/ %8	23/ %21,3

*p<0,05, AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

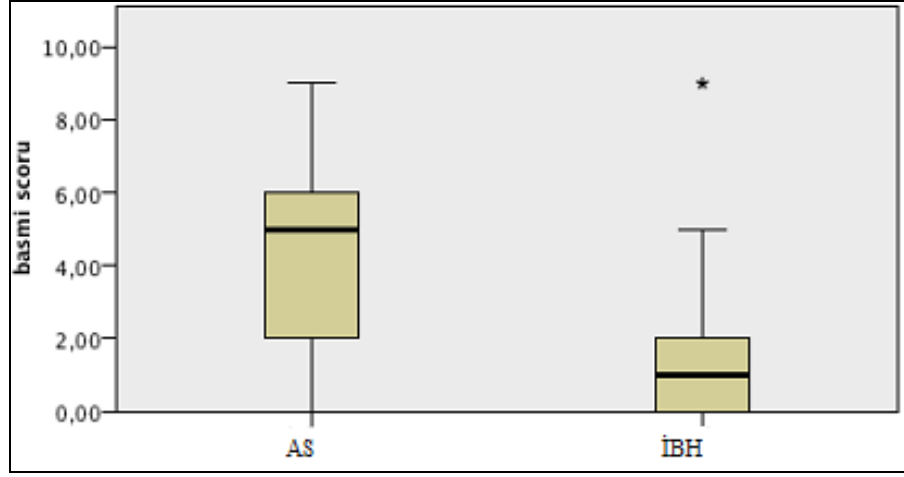
Çalışmaya katılan hastalarda Modifiye New York tanı kriterlerine göre, İBH'lı hastaların 14'üne (%9,3) AS eşlik ediyordu. ESSG kriterlerine göre, İBH'lı hastaların 26'sına (%17,2) SpA eşlik ediyordu.

Çalışmaya katılan hastalar anti-TNF kullanımı açısından değerlendirildiğinde; AS'li hastaların 82'si (%62,1), İBH'lı hastaların 50'si (%37,9) anti- TNF tedavi kullanmıştı. Anti- TNF tedavi kullanımı anlamlı olarak AS'li hastalarda daha fazla saptandı (p<0,005) (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya katılan hastaların anti- TNF tedavi alma oranları

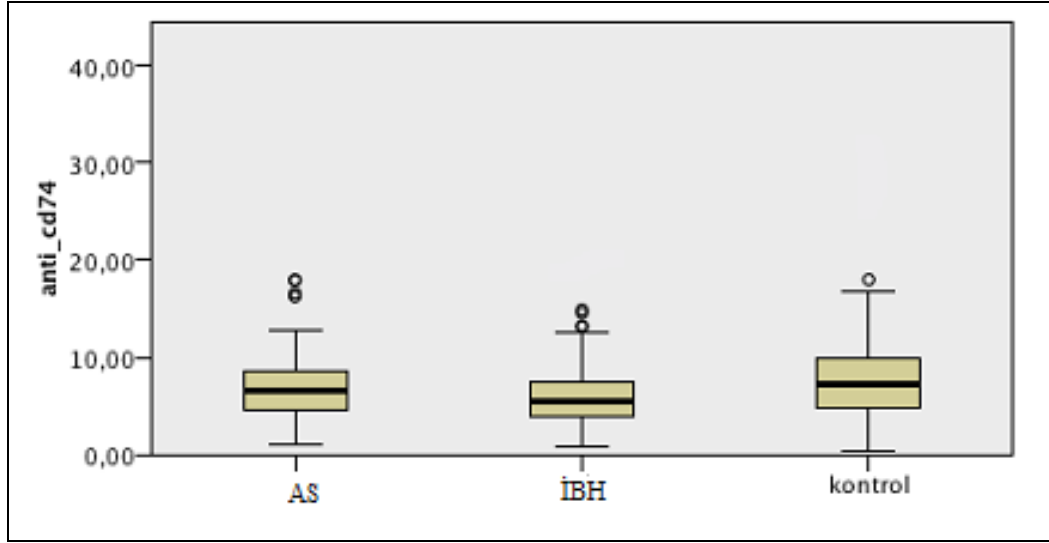
	Kullanılan anti-TNF tedavi			
	İnfliksımab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab
AS (n=111/%)	29 / %35,4	23 / %28	29 / %35,4	1 / %1,2
İBH (n=108/%)	26 / %52	0	24 / %48	0

Çalışmaya katılan hastaların BASMI skorları açısından, AS grubunda İBH grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Hasta gruplarının BASMI skorları (AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, * $p<0,05$)

Çalışmaya katılanların anti-CD74 düzeyleri değerlendirildi. Anti-CD74 ortalama değerleri AS'li hastalarda 6,99 ($SD\pm 3,24$), İBH'lı grupta 6,25 ($SD\pm 3,34$), kontrol grubunda 7,83 ($SD\pm 4,72$) saptandı. Çalışmaya alınan gruplar karşılaştırıldığında; anti-CD74 anlamlılığı, sadece İBH ve kontrol grubu arasında saptandı. Kontrol grubunda İBH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,007$) (Şekil 5). AS grubu ve İBH grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. AS grubu ve kontrol grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).



Şekil 5. Çalışma gruplarının anti-CD74 düzeylerinin dağılımı (AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı)

Tablo 12. Çalışma gruplarının anti-CD74 düzeylerinin karşılaştırılması

	Anti-CD74 düzeyi			
	Ortalama (SD±)	Maksimum	Minimum	Median
AS	6,99 (SD±3,24)	17,9	1,21	6,64
İBH	6,25 (SD±3,34)	19,1	0,72	5,57
Kontrol*	7,83 (SD±4,72)	31,48	0,35	7,35

AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı. *p=0,007

Anti-CD74 düzeyleri ile HLA-B27 pozitifliği arasında ‘Mann Whitney U’ testine göre anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,648).

Çalışmaya katılan hastaların anti-CD74 düzeyleri ile BASFI (p=0,559), BASMI (p=0,167), BASDAI (p=0,472) skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların anti-CD74 düzeyleri ve CRP değerleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,143).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

AS ve İBH patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Her iki hastalıkta da genetik ve çevresel faktörlerin etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmayla Türkiye’de ilk defa, AS’li, İBH’lı hastalar ve sağlıklı kontrollerde anti-CD74 düzeyleri belirlenerek, bu antikoron SpA gelişimindeki rolünün anlaşılması amaçlanmıştır.

CD74 molekülünün fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Kazanılmış ve doğal bağışıklıkta rol oynamaktadır. Hücre proliferasyonu ve canlılığını sürdürmede sinyal molekülü olarak rol oynar (5). CD74 molekülüne antikor bağlanması ile, hedef hücrede aktivasyon ve proinflamatuvar sitokinlerde artış gösterilmiştir. Bu nedenle, CD74’e karşı antikorların, SpA etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (6).

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda, AS’li hastalarda erkek/kadın oranı 2-3/1 bulunmuştur (19). Türkiye’de yapılan çalışmalardan Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1381 AS’li hastanın %75,2’si erkek, %24,8’i kadın hastadır, erkek/kadın oranı:3/1 olarak saptanmıştır (93) Bizim çalışmamızda, AS’li hastaların %79,3’ü erkek, %20,7’si kadın hastaydı, erkek/kadın oranı:3,8/1 saptandı. Bu oran, literatürdeki benzer çalışmalara göre daha yüksek bulundu (19,93).

Yüz altmış iki (162) İBH’lı hastanın alındığı Türkçapar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada İBH’lı hastalarda kadın oranı daha yüksek saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda, İBH’lı hastaların %51,9’u erkek, %48,1’i kadındı. Bu oran, literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer bulundu (60).

AS’li hastalarda en sık gözlenen ekstraartiküler bulgu, anterior üveittir. AS’li hastalarda anterior üveit görülme oranı %25-30’dur (94). Türkiye’de Bodur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, anterior üveit sıklığı %13.2 saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda, anterior üveit sıklığı, AS’li hastalarda %27 saptandı. Çalışmamızdaki anterior üveit sıklığı, Bodur ve arkadaşların verilerine göre daha sık olup, literatürdeki oranlara benzerlik göstermekteydi (94).

Çalışmamızda, İBH’lı hastalarda anterior üveit oranı %1,9 saptandı. Tözün ve arkadaşlarının yaptığı, toplam 877 İBH’lı hastanın alındığı çalışmada anterior üveit oranı %0.9 saptanmıştır (95). Özin ve arkadaşlarının yaptığı 206 İBH’lı hastanın

dahil edildiği çalışmada oküler komplikasyonlar, CH'da %2,6, ÜK'te %1,2 saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızdaki İBH'lı grupta, anterior üveit oranı diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (94,95).

AS ve HLA-B27 pozitifliği arasında, kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir ve tanıda HLA-B27 esas laboratuvar testidir. Ancak, HLA-B27 pozitifliği en önemli genetik faktör olarak kabul edilse de, patogenezi açıklamak için yeterli değildir. AS ve HLA-B27 pozitifliği arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, HLA-B27 pozitif kişilerde yaklaşık %1-5 oranında AS saptanması, patogeneizde başka genetik, moleküler ve çevresel risk faktörlerinin olduğunu düşündürmektedir (26). Bu nedenle spondiloartropati tanısında, takibinde ve prognoz tayininde kullanılacak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

İBH'nın genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde ve birinci derece akrabalarında İBH olan hastalarda, artmış İBH sıklığı saptanmıştır (62). Epidemiyolojik çalışmalarda, İBH olgularının birinci derece akrabalarında, ÜK sıklığı %5.7-15.5, CHsıklığı %10.9 olarak belirlenmiştir (97).

Önen ve arkadaşlarının çalışmasında, AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %80 saptanmıştır (15). Kasapoğlu ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise, 112 AS'li hastada HLA-B27 pozitifliği %70 oranında saptanmıştır (98). Bodur ve arkadaşlarına ait, Türkiye'de 41 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, HLA-B27 sıklığı, 262 AS'li hastada %73.7 olarak bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda, 111 AS'li hastanın 96'sında (%86,5) HLA-B27 pozitif saptanmıştır. Bu oran Türkiye'deki çalışma sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur (15,93,98).

Türkçapar ve arkadaşlarının çalışmasında; HLA-B27 pozitifliği ÜK'li hastalarda %25, CH'nda %33 ve toplamda İBH'lı hastalarda bu sıklık %29 olarak bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda, HLA-B27 pozitifliği, CH'da %13,9, ÜK'te %7,4 saptanmıştır. Türkçapar ve arkadaşlarının çalışmasıyla karşılaştırıldığında; bizim çalışmamızda her iki grupta da HLA-B27 pozitifliği daha düşük bulunmuştur (83).

Bizim çalışmamızdaki İBH'lı grubun %37'sinde, kas-iskelet tutulumu saptandı. Çalışmaya katılan tüm İBH'lı hastaların, %21,3'ünde periferik artrit saptandı. İBH'da görülen periferik artrit sıklığı, literatürde %2.2 ile %22.2 arasında

değişmektedir (99). Lanna ve arkadaşlarının yaptıkları 130 İBH'lı hastanın alındığı çalışmada, eklem tutulumu %31.5 saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda, hastaların %17,2'sinde SpA, %9,3'ünde AS saptandı. Özdil ve arkadaşlarının 105 CH olan hastayı dahil ettikleri çalışmada, hastaların %7.62'sinde sakroileit, %4.7'sinde AS saptanmıştır (101). Lanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İBH'lı hastalardan SpA saptanan hastaların %18'inde periferik tutulum, %10.5'inde aksiyel tutulum saptanmıştır (100). Literatürde İBH'lı hastalarda SpA oranı %1-26, AS %3-12 arasındadır (102). Bizim çalışmamızda, SpA ve AS oranları diğer çalışmalara benzer saptandı, alt grup analizinde aksiyel tutulum daha fazla (aksiyel tutulum %10, periferik tutulum %4,6) saptandı.

Queiro ve arkadaşlarının 62 İBH'lı hastada yaptıkları çalışmada, asemptomatik sakroileit oranı %24 saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda, İBH'lı hastalarda asemptomatik sakroileit oranı %17,6 saptandı. Bu hastalara MRG ile tanı konuldu. Literatürdeki bazı çalışmalarda, asemptomatik radyolojik sakroileit oranları %7-18 arasında saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalara benzer sonuç alınmıştır (99,103).

AS multifaktöriyel bir hastalıktır. Çevresel faktörlerle birlikte, HLA ve HLA dışı genler etyolojide rol oynar. Daha önce yapılan çalışmalarda ERAP-1, IL-23, HLA-B, K1F21B, IL-12B gibi genler etyolojide suçlanmıştır (104).

Altıncı kromozomdaki MHC gen kompleksi içinde HLA geni de bulunur. HLA, patojenlere karşı immün sistem cevabının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Henüz patogeneze net aydınlatılamamış olsa da, hem HLA sınıf I hem de HLA sınıf II ürünleri, hastalık direnci ve duyarlılığında rol alır. HLA sınıf I molekülleri CTL ve NK'ya antijen sunar, vücudun kendi antijenlerine toleransı sağlar. HLA sınıf I molekülü olan HLA-B27 ve AS arasında güçlü bir ilişki saptanmış olsa da, bu durum toplam genetik riskin %16'sından sorumludur (104).

HLA-B27 ile ilgili hipotezlerden en önemlilerinden biri, artritojenik peptid hipotezidir. Yabancı antijenler ve vücudun kendi antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle, uygunsuz sitotoksik T hücre yanıtıyla otoimmün yıkım meydana çıkar. Diğer bir hipoteze göre mekanik veya bakteriyel stres sonrası HLA-B27'nin yanlış katlanması sonucunda, hücre içi yolaklarda aktivasyonla proinflamatuvar sitokin artışı olabilir. Bu proinflamatuvar sitokinlerden biri de, IL-

17'dir.

MHC sınıf II genlerinin etyopatogenezdeki rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Etiyolojide suçlanan genler olmakla birlikte, henüz net bir sonuç elde edilmemiştir. MHC sınıf II genlerden olan HLA DRB1*01, HLA DRB*04, HLA-DPA1 ve HLA-DPB1'in, AS'e yatkınlık sağlayabilir.

SpA etyopatogenezinde daha önce başka otoantikorlar suçlanmıştır, fakat kanıtlanmamıştır (4). CD74 molekülü, MHC sınıf II kompleksinin ürünüdür. Antijen sunumu sırasında, MHC II'ye gereksiz ve erken peptid bağlanmalarını önler. MIF, hücre yüzeyinde CD74 reseptör kompleksine bağlanarak, hücre proliferasyonu ve tümör gelişiminde rol oynar. CD74 ekspresyonunun, proinflamatuvar sitokin salınımı, B hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Baerlecken ve arkadaşlarının yaptığı 216 SpA'li hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların %65'inde HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda, HLA-B27 pozitifliği daha yüksek oranda saptandı. Baerlecken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CD74'e karşı antikor düzeyleri, SpA'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek (SpA'li hastalarda %67, kontrollerde %0,08) saptanmıştır. Hastalık süresi arttıkça, antikor pozitifliğinin yüzdesinin azaldığı saptanmıştır. (6). Bizim çalışmamızda anti-CD74 düzeyleri açısından, kontrol grubu ile AS grubu arasında fark saptanmadı. Kontrol grubunun anti-CD74 düzeyleri İBH'lı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,07$).

Baraliakos ve arkadaşlarının yaptığı 94 SpA'li hasta ve 54 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada, anti-CD74 molekülünün CLIP parçasına karşı antikor düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, anti-CLIP antikor düzeyleri, SpA'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (4).

Baerlecken ve Baraliakos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla, bizim çalışmamız arasındaki farkların birkaç nedene bağlı olabileceği düşünüldü. Nedenlerden biri farklı laboratuvar ve yöntemlerin kullanılması olabilir. Baerlecken ve arkadaşlarının çalışmasında, protein array yöntemi kullanılmıştır (6). Bizim çalışmamızda serumda ELISA yöntemi ile plazmada anti-CD74 antikor düzeyi tayin edildi. Baraliakos ve arkadaşlarının çalışmasında, CD74'ün ekstrasellüler parçası olan CLIP zincirine karşı antikor düzeyleri ölçülmüştür (4). Başka bir neden, çalışmaların iki farklı toplumda yapılmış olması sonucu, farklı bulgular saptanmış

olabilir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda anti-CD74 antikor düzeyleri açısından bakıldığında, diğer iki çalışmadan farklı olarak Ankilozan spondilitli hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda, İBH'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer olarak, anti-CD74 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (4). Anti-CD74 düzeylerinin spondiloartropati gelişimi ve hastalık aktivitesindeki rolünü netleştirmek için ileride daha geniş hasta serilerinde yapılan çalışmaların gerektiği düşünüldü. Anti-CD74'e karşı daha spesifik antikorların üretilmesi ile daha net sonuçlar elde edilebilir.

ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA ANTİ CD-74 ANTİKORUNUN SPONDİLOARTROPATİ GELİŞİMİNDEKİ VE HASTALIK AKTİVİTESİNDEKİ ROLÜ

Giriş: Ankilozan spondilit (AS) etyopatogenezi halen belirsizdir. AS ile HLA-B27 ve diğer genler arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) da etyopatogenezi henüz net anlaşılamamış, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında ekstraintestinal bulgular sık görülmektedir. En sık görülen ekstraintestinal bulgular eklem tutulumu ile ilişkilidir.

Bu çalışmada Türk toplumunda AS ve İBH'lı hastalarda spondiloartropati gelişiminde ve hastalık aktivitesinde MHC (büyük doku uygunluk kompleksi-major histocompatibility complex) sınıf II molekülü olan CD74'e karşı antikorların rol alıp almadığını ve bu antikor düzeylerinin sağlıklı toplumdan farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalları'na başvuran 111 AS, 108 İBH tanısı olan hasta ve 101 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Hastalarda ve kontrol grubunda ELISA yöntemi ile anti-CD74 düzeyleri bakıldı. Hastalık aktivasyonu ile anti-CD74 düzeyleri arasındaki ilişkiye incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastalarda AS grubunda erkek hastalar anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,005$). HLA-B27 durumlarına bakıldığında; HLA-B27 pozitifliği AS'li hastalarda %86,5, İBH'lı hastalarda %21,3 saptandı. Anti-CD74 düzeyleri ortalama değerleri AS'li grupta 6,99 ng/ml ($SD\pm 3,24$), İBH'lı grupta 6,25 ng/ml ($SD\pm 3,34$), kontrol grubunda 7,83 ng/ml ($SD\pm 4,72$) saptandı. Kontrol grubunda İBH grubuna göre anti-CD74 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,007$). AS-İBH ve AS-kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Anti-CD74 düzeyleri ile HLA-B27 pozitifliği ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Anti-CD74 düzeyleri, Türk toplumunda, AS ve İBH'lı hastalarda spondiloartropati gelişimi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili saptanmamıştır.

Spondiloartropati gelişiminde ve hastalık aktivitesinde anti-CD74 düzeylerinin ilişkisini göstermek için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Ankilozan Spondilit, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Enteropatik artrit, Spondiloartropati, Anti-CD74

SUMMARY

THE ROLE OF ANTI-CD74 ANTIBODY IN THE DEVELOPMENT OF SPONDYLOARTHROPATHY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND DISEASE ACTIVITY

Objectives: The etiopathogenesis of Ankylosing Spondylitis (AS) is still uncertain. A strong association between AS and HLA-B27 and the other genes was determined. Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic inflammatory disease with unclear etiopathogenesis. Extraintestinal manifestations is frequent in IBD. The most frequent extraintestinal manifestations is musculoskeletal manifestations.

We aimed to examine the role of anti-CD74 antibody (a part of MHC (Major histocompatibility complex) class II) levels in the development of spondyloarthropathy and the disease activity in AS and IBD, and the difference from the levels of controls in Turkish population.

Materials and Methods: This study was carried out on the patients applying to the rheumatology and gastroenterology polyclinics in Ankara University Faculty of Medicine. We analyzed 111 AS, 108 IBD and 101 healthy controls. Sera of patients and healthy controls were analyzed for antibodies against anti-CD74 by ELISA. Demographic and clinic properties of patients were analyzed. The relationship between anti-CD74 antibody levels and disease activity was investigated.

Results: AS patients were more often male compared with IBD patients and controls ($p < 0,005$). HLA-B27 status was studied, HLA-B27 positivity was 86,5% in AS patients, 21,3% in IBD patients. The mean levels of anti-CD74 antibodies were 6,99 ng/ml ($SD \pm 3,24$) in AS, 6,25 ng/ml ($SD \pm 3,34$) in IBD, 7,83 ng/ml ($SD \pm 4,72$) in healthy controls. Anti-CD74 levels were higher in healthy controls compared with IBD patients ($p = 0,07$). There were no statistically significance difference between AS-IBD and AS-control groups. There was no statistically significant correlation between anti-CD74 levels and HLA-B27 status and disease activity.

Conclusion: The correlation between antibodies against CD74 and the development of spondyloarthropathy in AS and IBD and disease activity in Turkish

population could not shown. To validate the usefulness of anti-CD74 levels in the development of spondyloarthropaty and disease acitivity much largerscale studies will be needed.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Enteropathic Arthritis, Spondyloarthropathy, Anti-CD74

KAYNAKLAR

1. 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 p. 1218–27.
2. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? *Rheumatology.* 2010 Apr;49(4):621–31.
3. Gran JT, Husby G. Review article HLA-B27 and spondyloarthropathy : value for early diagnosis ? 1995;497–501.
4. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, Heldmann F, Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;1–5.
5. 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.
6. Baerlecken N, Nothdorft S. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;17:1–4.
7. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
8. Amor B, Dougados M MM. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
9. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Hermann K, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis. 2009;68:1–44.

10. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58–67.
11. Zochling J. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pr. Res Clin Rheumatol.* 2010;24:747–56.
12. Hukuda S, Minami M, Saito T et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001;28:554–9.
13. Boyer G.S, Templin DW, Cornoni-Huntley JC et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol.* 1994;21:2292–7.
14. Reveille JD WM. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci.* 2013;345:431–6.
15. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008;65:541.
16. Yenil O, Yassa K, Uyar A AS. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. *Z Rheumatol.* 1997;36:294–8.
17. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32:895–908.
18. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012;38(3):441–76.
19. Slobodin G, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr. Med. Assoc. J.* 2012;14(12):763–7.
20. Feldtkeller E, Bruckel J KM. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:239–47.

21. Jimenez-Balderas FJ MG. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol.* 1993;20:2069–72.
22. Ranjith MP, Divya R. A case of ankylosing spondylitis and discussion of the literature. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013 Jun;7(6):1180–2.
23. Kabasakal Y, Garrett SL CA. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis--a controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:660–3.
24. Ball G, Hathaway B. Ankylosing spondylitis with widespread arteritis. *Arthritis Rheum.* 1966;9:730–45.
25. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S BJ. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61–6.
26. 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.
27. Taurog J. The Spondyloarthritides. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., editors. *Harrison's Princ. Intern. Med.* 17th ed. p. 2109–218.
28. 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.
29. Evans DM, Spencer CC PJ. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43:761–7.
30. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A SJ. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with

ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499–505.

31. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(6):713–20.
32. Amrami K. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *Radiol Clin North Am.* 2012;50:841–54.
33. Angela A, Luong M. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2000;2:288–96.
34. Salvarani C. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(20):2449.
35. Herman E, Yu, K-h et al. HLA B-27 restricted CD8 T-cells from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. 1993. 342:646–74.
36. Smith A, Märker-Hermann E, Colbert R. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pr. Res Clin Rheumatol.* 2006;20:571–91.
37. Allen RL, O’Callaghan C a, McMichael a J, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J. Immunol.* 1999;162(9):5045–8.
38. Palm O, Moum B, Ongre A. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol.* 2002;29:511–5.
39. A. Bal, E. Unlu, G. Bahar, E. Aydog, E. Eksioglu RY. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2007;26:211–5.

40. Gratacos J, Collado A FX et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br. J. Rheumatol.* 1994;33:927–31.
41. Chou CT, Huo AP, Chang HN, Tsai CY, Chen WS WH. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives. *Arch. Med. Res.* 2007;38:190–5.
42. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(3):R95.
43. Sonel B, Tutkak H DN. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Jt. Bone Spine.* 2002;69:463–7.
44. Malin Flodström-Tullberg, Yenan T Bryceson, Fu-Dong Shi, Petter Höglund H-GL. Natural killer cells in human autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:634–40.
45. Lopez-Botet M, Moretta L, Strominger J. NK-cell receptors and recognition of MHC class I molecules. *Immunol Today.* 1996;17:212.
46. Azuz-Lieberman N, Markel G, Mizrahi S, Gazit R, Hanna J, Achdout H, et al. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis. *Int. Immunol.* 2005;17(7):837–45.
47. Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Jt. Bone Spine.* 2006;73:584–6.
48. Linden S, Heijde D Van Der, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED J, editor. *Kelley's text B. Rheumatol.* Seventh ed. 2005. p. 1125–41.
49. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P CA. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath

- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21:2286–91.
50. Ay S, Kutlay S, Kurtais S, Yanık B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 2004;19:139–46.
 51. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis:the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. J Rheumatol. 1994;21:2281–5.
 52. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. A defining spinal mobility in ankylosing spondylitis metrology index. J Rheumatol. 1994;21:1694–8.
 53. Bing X, Crusius J. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. WJG. 1998;4(5):446–58.
 54. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. Clin. Chem. 2006;181:171–81.
 55. Dağlı U. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuar Bağırsak Hast. Derneği El Kitabı. 2006. p. 10.
 56. Rubin G, Hungin A, Kelly P, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. Aliment Pharmacol Ther. 2000;15(1553-9).
 57. Ulker A, Parlak E, Dağlı U et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Turk J Gastroenterol. 1999;10:55–9.
 58. Tezel A, Dokmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu A. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey. J. Int. Med. Res. 2003;31(2):141–8.
 59. Tözün N and Turkish IBD study group. IBD in Turkey in Syllabus of the 7 th Turkish Japanese Gastroenterol. Date. 2000, Antalya-Turkey

60. Nazlıgöl Y. Epidemiyoloji. Türkiye Klin. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Özel Sayısı. 2005;1:1–3.
61. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. N. Engl. J. Med. 2002;347:417–29.
62. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G et al. Ulserative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29:990–60.
63. Hugot, JP et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2000;411:599–603.
64. Yücesoy M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve patogenez. Türkiye Klin. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Özel Sayısı. 2005;134:4–9.
65. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? Gastroenterology. 1994;107:586–91.
66. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stüber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. J. Exp. Med. 1995;182(5):1281–90.
67. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. Gut. 2002;50:60–64.
68. Nayar M. Management of inflammatory bowel disease. Postgrad. Med. J. 2004;80(942):206–13.
69. Lukacs, NW, Chenssue, SW, Strieter, RM et al. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF- α 1pha induceable intercelluler adhesion molecule-1. J Immunol. 1994;152:5883–9.
70. Aslan S, Kav T, Beşışık F, Al E. Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab. Hepatogastroenterology. 2003;50:952–6.

71. Cominelli F, Nast C, Duchini, A et al. Recombinant interleukin -1 recepttor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:65–71.
72. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2001. p. 223; author reply 223–224.
73. Logan RFA, Edmond M, Somerville KW. Smoking and ulcerative colitis. 1984;288(March):751–3.
74. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;1041–8.
75. Jakobovits SL, Travis SPL. Management of acute severe colitis. *Br. Med. Bull.* 2005;75-76:131–44.
76. Barnias G, Nyce M, De La Rue S, Cominelli F. New concept in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:895–904.
77. Bentley D, Lifschitz C LM. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. *Pediatr. Gastroenterol. Clin. Nutr.* 2001;21:365–87.
78. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12 :3–9.
79. Vilela EG, Torres HODG, Martins FP, Ferrari MDLDA, Andrade MM, Cunha AS Da. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(9):872–81.
80. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/ diagnosis/ management. 6 th. 1998. p. 1735–61.
81. Chapman RW, Cottone M, Selby WS, Shepherd HA, Sherlock S, Jewell DP. Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1986;27:86–91.

82. Jose ÁFA, Heyman MB. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2008;(9):124–33.
83. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug O, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol. Int.* 2006;7:663–8.
84. Rodríguez-Reyna TS. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(44):5517.
85. Weiss A. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, in *Inflammatory Bowel Disease*. 1999;623–9.
86. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C. Bowel Inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:785–813.
87. Toyoda H, Wang S-J, Yang H-Y. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1993;104:741–8.
88. Seibold F, Weber P, Klein R et al. Clinical significance of antibodies againsts neutrophils in patient with inflammatory bowel disease primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1992;33:657–62.
89. Sapra P, Stein R, Pickett J, Qu Z, Govindan S V, Cardillo TM, et al. Anti-CD74 Antibody-Doxorubicin Conjugate, IMMU-110, in a Human Multiple Myeloma Xenograft and in Monkeys Human Multiple Myeloma Xenograft and in Monkeys. 2005;5257–64.
90. Becker-herman S, Arie G, Medvedovsky H, Kerem A. CD74 Is a Member of the Regulated Intramembrane Proteolysis-processed Protein Family. 2005;16(November):5061–9.
91. Beswick EJ, Reyes VE. CD74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. 2009;15(23):2855–61.

92. Frölich D, Bla D, Reiter K, Giesecke C, Daridon C, Mei HE, et al. The anti-CD74 humanized monoclonal antibody, milatuzumab, which targets the invariant chain of MHC II complexes, alters B-cell proliferation, migration, and adhesion molecule expression. 2012;
93. Bodur H, Ataman S, Bugdaycı D, Rezvani A. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol. Int.* 2012;32:169–76.
94. Dincer K. Seronegatif artritlerin ekstrartiküler bulguları. *Romatizma.* 2000;15:47–52.
95. Tozun N, Atug O, İmeryüz N, Hamzaoglu H. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:51–7.
96. Ozin Y, Zeki M, Kilic Y, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, et al. Clinical Features of Ulcerative Colitis and Crohn ' s Disease in Turkey.
97. Gaya D, Russell R, Nimmo E, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet.* 2006;367:1271–84.
98. Kasapoğlu G, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint. Bone. Spine.* 2008;75(3):299–302.
99. Dekker-saeys BJ, Meuwissen SGM, Den EMVAN. IL. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. 1978;(1975):33–5.
100. Lanna C, Lourdes M, Ferrari A, Rocha S. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin. Rheumatol.* 2008;27:503–9.
101. Ozdil S, Demir K, Boztas G, Danalioglu A. Crohn's disease; analysis of 105 patients. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:456–67.

102. Levine JS, Burakoff R. Inflammatory Bowel Disease. 2011;7(4):235–41.
103. R. Queiro, O. Maiz, J. Intxausti, J. R. de Dios, J. Belzunegui, C. González MF. Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease: A Clinical and Follow-up Study. Clin. Rheumatol. 2000;19:445–9.
104. Díaz-Peña R, López-Vázquez a, López-Larrea C. Old and new HLA associations with ankylosing spondylitis. Tissue Antigens. 2012;80(3):205–13.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 30 10
	E-POSTA	etik@medicince.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalığında anti-cd 74 antikorunun spondiloartropati gelişimindeki ve hastalık aktivitesinin belirlenmesindeki rolü			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Murat Turgay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ABLI GIBİDİR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10- 404 -13	Tarih: 24 Haziran 2013		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU