

**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**



1993

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE ANTİ-BİP ANTİKORLARI**

**ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz. Dr. ORHAN EREN**

**Ankara / 2007**

**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**



1993

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE ANTİ-BİP ANTİKORLARI**

**ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Uz. Dr. Orhan Eren

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hamide Kart-Köseoğlu

Ankara / 2007

## TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesine kabul ederek bana Başkent’li Doktor payesini veren, bu sayede Türkiye’nin dört bir yanında Başkent’li doktor olarak çalışmama olanak sağlayan ve Romatoloji yan dal aday adayı olmama vesile olan, farklı-yaratıcı fikirlere açık başarılı yönetici Yard. Doç. Dr. Cevahir Haberal’a; Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimimde engin Dahiliye ve Romatoloji bilgisiyle hem Romatoloji uzmanı olmamda hem de genel Dahiliye bilgilerimin güncelleşmesinde büyük katkıları olan Bilim Dalı kurucu başkanımız Prof. Dr. A. Eftal Yücel’e; Romatoloji eğitiminin başlangıcından beri yoğun desteği ile önce akademik hekimliğin sonra Romatolojinin temel kavramlarını algılamamı sağlayan, hedefine varmak için sonuna dek mücadele ederek hayallerine kavuşmayı öğreten, hayallerinden kucağına indirdiği Yusuf’tan ayırdığı çok değerli zamanını büyük özveri göstererek tezime ayıran aynı zamanda tez hocam Doç Dr. Hamide Kart Köseoğlu’na ve biricik ođlu Yusuf’a; tezim için vaka bulmamda büyük katkıları olan çalışma arkadaşlarım Dr. Murat Genç, Dr. Didem Arslan ve Dr. Müge Tufan’a; tez hastalarımın ulaşarak katkıda bulunan bölüm sekreterimiz Esra Algül’e; Romatoloji yan dal ihtisasımı bitirmem için yoğun teşvik ve desteklerini gördüğüm babam ve Necmi Ağabey’ime; yaşamımın zorlu-kritik dönemlerinde pusulam olan bilge adam ve manevi ağabeyim Uz. Dr. Hilmi Köseoğlu’na; sosyal ve akademik yaşamımda hep desteklerini gördüğüm iç hastalıkları uzmanlığımda büyük emeği olan hocam Prof. Dr. Ahmet IŐık ve mezun olduğum Ege Tıp Fakóltesinden hocam Prof. Dr. Fahrettin Oksel’e; yaşamımın enerji-sevgi kaynağı ve başarılı bir gelecek için motivasyon kaynağım olan, hayallerimdeki insan olma yolunda başarı ile yürüyen biricim kızım Olcay’a; eğitimim süresince her türlü olanağı sağlayan, daima ufuklara bakarak sürekli başarılı olmanın sembolü ve büyük bir kurumsal eserin yaratıcı mimarı Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal’a teşekkür ederim.

Uz. Dr. Orhan Eren

## ÖZET

Spondiloartropatilerin, HLA-B27 ile güçlü bağlantısı olduğu bilinmektedir. Katlanma bozukluğu gösteren HLA-B27 mutant dimerlerin patogeneizde rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Katlanma bozukluğu gösteren bu proteinlerin ER stresini artırdığı gösterilmiştir. Artan ER stresi sonucu buradan salınan ve immunglobulin bağlayan protein (BİP) adı verilen molekülün, enflamatuvar yanıtı başlatan birtakım sitokinleri uyardığı ileri sürülmektedir.

Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şoku proteinleri ailesinin bir üyesi olan ve ER'da bulunan BİP'e karşı RA ve diyabet mellitli hastalarda anti-BİP, otoimmün tiroidit hastalarında ise anti-HSP antikorlarının varlığı gösterilmiştir. Spondiloartropatilerde ve bu hastalık grubunun prototipi olan Ankilozan Spondilite Anti-BİP antikor varlığı ve patogeneiz ile ilişkisi konusunda literatürde yapılmış bir çalışma yoktur.

Anti-BİP antikorlarının otoimmünite ile ilişkisi, oluşum nedenleri ve RA patogeneizindeki rolü, AS'den farklı mekanizmaların etkili olduğunu düşündürmektedir. AS patogeneizinde suçlanan artritogenik teori daha çok sitotoksik T hücre yanıtı ile açıklanmaktadır.

Bu çalışmada HLA-B27 pozitif AS hastalarında, anti-BİP antikor varlığı araştırıldı. Bu hastalarda anti-BİP antikor düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Çalışmanın sonucu literatürde bu konudaki sınırlı veri ile uyumlu bulunmakla birlikte, protein katlanma bozukluğunun ve artan ER stresinin patogeneizde önemli rol oynadığı kabuledilen bu hastalıkta bu mekanizmaların anlaşılması ve BİP'in önemine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu inancındayız.

**Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, anti-BİP antikor, HLA-B27**

## **ABSTRACT**

Spondyloarthropathies are known as having high association with HLA-B27. It is thought that misfolded HLA-B27 mutant dimers have a role in pathogenesis. It has been shown that misfolded proteins increase stress of endoplasmic reticulum. A protein which is called BIP (immunoglobulin binding protein) that released from ER as a result of increased ER stress, is suggested as stimulating set of cytochines that increase the inflammatory response.

BIP is located in ER and it is a member of Heat Shock proteins (HSP) family which are known as stress proteins. In some autoimmune disease like Rheumatoid arthritis and Diabetes mellitus anti-BIP autoantibodies was detected. Again antibodies against HSP detected in autoimmune thyroiditis. But there was no data about the presence of BIP and their role in pathogenesis of spondyloarthropathies especially in ankylosing spondylitis.

The relation of anti-BIP autoantibodies with autoimmunity, what causes their formation, the role of them in pathogenesis of RA make us to think that different mechanisms from AS are effective. Arthrytogenic theory which is accused in AS patogenesis is explained especially with cytotoxic T cell response.

In this study, the presence of anti-BIP autantibodies in HLA-B27 positive AS was studied. Ther reasults showed that there is not any difference in anti-BIP levels between HLA B-27 associated AS patients and healty control cases. The findings were correlated with limited data in the literature. We believed that more studies are needed to understand the mechanisms that involved in misfolding and increasing of ER stress and the importance of anti-BIP autoantibodies in AS.

**Key words: Ankylosing spondylitis, anti-BIP autoantbodies, HLA-B27**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER</b>	<b>ii</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT AND KEY WORDS)</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Sınıflandırma Kriterleri	5
2.1.4 Etiyopatogenez	6
2.1.5. Spondilartropati Alt Grupları	13
Ankilozan Spondilit	13
Reaktif Artrit	17
Psoriyatik Artrit	17
Enteropatik Artrit	18
Belirlenemeyen Spondilartropatiler	19
2.2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ	19
2.2.1 Isı Şok Proteinleri (HSP)	19
2.2.2 İmünglobulin Bağlayan Proteinler (BİP)	20
2.2.3 Anti-HSP ve anti-BİP Antikorlar	21
2.2.4 HSP'lerin Romatolojik Hastalıkların Patogenezinde Rolü	21
2.2.5 BİP ve Anti-BİP'lerin Romatolojik Hastalıkların Patogenezinde Rolü	22
<b>3. METOD VE DENEK SEÇİMİ</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>27</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>29</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>30</b>

## KISALTMALAR

- SpA : Spondilartropati (Spondiloartrit)
- HLA : İnsan lökosit antijeni
- AS : Ankilozan spondilit
- MHC : Majör histokompobilitite kompleksi
- HSP : '*Heat shock protein*' (Isı şok proteini)
- ER : Endoplazmik retikulum
- ERAD : '*ER-associated degradation*' (Endoplazmik retikulum ilişkili salınım)
- GRP : '*Glucose regulating protein*' (Glokoz regüle eden protein)
- BİP : İmmun globulin bağlayan protein
- RA : Romatoid Artrit
- SİE : Sakroiliak eklem
- İBH : Enflamatuvar bağırsak hastalığı
- ÜK : Ülseratif kolit
- CH : Chron hastalığı
- ESSG : '*European Spondyloarthritis Study Group*' (Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu)
- İL : '*interleukin*' İnterlökin
- TNF : Tümör nekroz faktör
- İF, İNF : İnterferon
- $\beta_2m$  : Beta 2 mikroglobulin
- UPS : '*Unfolded protein signal*' Katlanmamış protein sinyali
- UPR : '*Unfolded protein response*' (Katlanmamış protein cevabı)
- IRE1 : '*inositol requiring-1*' İnositol gerektiren yolak
- PKR : '*protein kinase receptor*' Protein kinaz reseptörü
- PERK : '*PKR-like ER kinase*' PKR benzeri ER kinaz
- ATF : '*Activating transkripsiyon faktör*' active edici transkripsiyon faktör
- XBP1 : '*X-box-binding protein-1*
- DNA : Deoksiribonükleik asit
- CD4 : '*cluster of differentiation 4*' (farklılaşmış küme 4)
- CD8 : '*cluster of differentiation 8*' (farklılaşmış küme 8)
- PCR : '*Polymerase chain reaction*' (Polimeraz zincir reaksiyonu)
- TCR : '*T cell receptor*' T hücre reseptörü
- TLR : '*Tool like reseptör*'

JspA : Juvenil spondilartropati  
ReA : Reaktif artrit  
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı  
CRP : C-reaktif protein  
PsA : Psöriatik artrit  
DİF : Distal interfalangeal eklem  
kD : kilo dalton  
Th2 : T hümmoral cevap  
Th1 : T hümmesal cevap  
SLE : Sistemik lupus eritematozus  
PMR : Polimiyaljiya romatika  
ELİSA: İmmuno enzimatik ölçüm yöntemi



## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil-1 Katlanmamış protein yolakları.

## **TABLolar DİZİNİ**

- Tablo-1: Spondilartrit grubu hastalıklar ve HLA-B27 sıklıkları
- Tablo-2 : Spondiloartritlerin ortak klinik özellikleri
- Tablo-3: Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu (ESSG), Spondilartrit Sınıflama kriterleri
- Tablo-4: Amor Kriterleri
- Tablo 5: Ankilozan spondilit patogeneğinde HLA-B27'nin rolünü açıklayan güncel hipotezler
- Tablo-6: Ankilozan spondilit New York kriterleri
- Tablo-7: Ankilozan spondilitin klinik belirtileri
- Tablo-8: Vakaların yaş dağılımları
- Tablo-9: Ankilozan spondilitli ve kontrol grubu anti-BİP antikor düzeyleri

## 1.GİRİŞ

Spondiolartropatiler (SpA); ortak genetik, epidemiyolojik, klinik özelliklere sahip; öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan; eklem dışı organ tutulumuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. Ortak genetik özellik, HLA-B27 doku uyuşum antijeninin varlığıdır. Bu gruptaki hastalıkların HLA-B27 ile güçlü bağlantısı gösterilmiştir (1). Spondiloartropatilerin en sık görülen alt grubu Ankilozan Spondilit (AS) olup, bu hastaların %90 kadarında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır. MHC Sınıf-I molekülü olan HLA-B27, B<sub>2</sub>-mikroglobülin ( $\beta_2m$ ) içeren heterodimer yapıdadır ve endojen peptidleri CD8+ T hücrelerine sunmaktadır. (2).

Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şok proteinleri ("*heat shock protein*"=HSP); boy, aminoasit dizilim benzerlikleri, hücredeki yerleşim ve işlevine göre sınıflandırılırlar. Grup70 ailesinde HSP70, HSP72, HSP73 ile GRP (glukoz düzenleyen protein)75 ve GRP78 olmak üzere beş tip protein bulunmaktadır (3). Bunlardan GRP78 endoplazmik retikulumda üretilmekte ve immünoglobülin ağır zincirlerini bağlayan protein (BİP) olarak da adlandırılmaktadır (4). HSP70 proteinlerinin hem insanda hem de deneysel hayvan modellerinde artrit patogenezi rol oynadığı (5) ve HSP70'in özgül olarak CD8+T hücrelerini uyardığı gösterilmiştir (6). Ayrıca HSP70 proenflamatuvar sitokin üretimi ile de ilişkilidir (7).

ER'da yer alan BİP ve ER stresi sonucu biriken katlanmamış proteinler transmembran proteinlerinin salınımını artırmaktadır. BİP normal koşullarda bu transmembran proteinlerini bağlar ancak katlanmamış protein miktarı arttığında bu transmembran proteinleri BİP'den ayrılmaktadır. Serbestleşen transmembran proteinler, ER stresini artırıcı sinyal salınımına yol açarak, katlanmamış protein yapımını yeniden tetiklemektedir. Sinyal yollarının aktivasyonu enflamatuvar yanıtı başlatan ve apoptozdan sorumlu genleri aktive etmektedir (8).

SpA etiyopatogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda, HLA-B27'nin normal heterodimer yapısından farklılaştığı gösterilmiştir. Katlanma bozukluğu olan ve farklı özellikler gösteren homodimer, oligomer,  $\beta_2m$  içermeyen ("*empty*") yapıda HLA-B27 H zincirleri gösterilmiştir. ER'da oluşan bu yetersiz ve bozuk katlanma HLA-B27'nin yıkımına yol açabilmektedir (9).

Romatoid artrit (RA) sinovyumunda HSP70'e karşı artmış antikor düzeyleri saptanmıştır (8). RA tanısında anti-BİP antikorlarının özgüllüğü %71, duyarlılığı %73 olarak rapor edilmiştir. (10). Ayrıca ER stresinin yüksek olduğu diyabet mellit hastalarında

anti-BİP (11, 12) otoimmün tiroidit hastalarında ise anti-HSP antikorları gösterilmiştir (12).

BİP artışının otoimmünite ile ilişkisine yönelik çeşitli otoimmün hastalıklar ile yapılmış çalışmalara karşın AS ve diğer SpA grubu hastalıklarda anti-BİP varlığı ile ilgili literatürde veri yoktur. Bu çalışmanın amacı HLA-B27 pozitif AS hastalarında, anti-BİP antikorlarının sağlıklı kontrollere göre artış gösterip göstermediğini araştırmaktır. (13).

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.1 Spondiloartropatiler

Spondilartropatiler; ortak genetik, epidemiyolojik, klinik özelliklere sahip; öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan; eklem dışı organ tutulumuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunun en çok bilinen ve sık görüleni ankilozan spondilit (AS)'tir, reaktif artrit (ReA), psoriyasis ile ilişkili artrit, ülseratif kolit ve Chron hastalığı ile ilişkili artrit, juvenil idiopatik artrit diğer alt grupları oluşturur. Klinik spektrumu çok geniş olan bu hastalık grubunun, son zamanlarda tanımlanan, klinik olarak yukarıdakilerin hiç birine benzemeyen alt grubu ise belirlenemeyen spondiloartropatilerdir. Spondiloartropati grubu hastalıkların ortak genetik özelliği, HLA-B27 doku uyşum antijeninin varlığıdır. Bu nedenle, SpA grubu hastalıklara HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar da denilmektedir (14,15). Spondilartropati grubu hastalıklarda HLA-B27 sıklığı Tablo-1'de görülmektedir. Son zamanlarda hastalığın enflamatuvar karakterinden dolayı spondilartropati yerine spondilartrit olarak adlandırılması tercih edilmektedir (1).

Tablo-1: Spondilartrit grubu hastalıklar ve HLA-B27 sıklıkları

Hastalık	HLA-B27 sıklığı
• Ankilozan Spondilit	• >90
• Reaktif Artrit (Reiter Sendromu)	• 60-80
• Psoriyatik Artrit	• 50
• Enteropatik Artrit	• 50
• Juvenil Spondilartropatiler	• >90
• SAPHO sendromu	• artmamış
• İdiopatik akut anterior üveit	• 50
• Belirlenemeyen Spondilartropatiler	• 90

SAPHO: Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit sendromu

Başlangıçta, romatoid artrit bir tipi olarak yorumlanan spondilartritlerin çok farklı etiyopatogeneze sahip, farklı bir hastalık grubu olduğu kabul edilmiştir (16). Spondilartritlerin ortak klinik özellikleri Tablo-2'de görülmektedir (17).

Tablo-2 : Spondiloartritlerin ortak klinik özellikleri

- 
- HLA-B27 ilişkili olması
  - Romatoid faktör yokluğu
  - Radyolojik olarak sakroiliit varlığı
  - Öncelikle alt ekstremitte eklemlerini tutan asimetrik oligoartrit
  - Tendonların kemiğe yapışma yerleri olan entesis yerlerinin enflamasyonu (entesit veya entesopati)
  - Romatoid nodüllerin ve romatoid artrit eklem dışı bulgularının (seröz zar tutulumu, difüz akciğer fibrozu, nörolojik ve primer hematolojik tutulum vb.) olmaması
  - Genellikle genç yaşta başlaması
  - Aile bireylerinde SpA grubu hastalık veya özelliklerinin bulunması
  - Eklem dışı bulguların varlığı (üveit, deri, mukoza, ürogenital sistem ve bağırsak vb)
- 

SpA: spondilartropati

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Spondilartrit epidemiyolojisi ile ilgili İskandinavya'dan yapılan farklı çalışmalarda reaktif artrit insidansı 100.000'de 10-28 olarak rapor edilmiştir (18). Psoriyatik artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı spondilartrit prevalansı ise psoriyasisin ve enflamatuvar barsak hastalığının prevalansına bağlıdır. Psoriyasisin prevalansı %2-3, İBH'nın ise %0,2'dir (19, 20). Psoriyasisli hastaların %10-20'sinde (17), İBH'larının ise %30'unda (21) romatizmal bulgular ortaya çıkmaktadır. Bağırsak ve ürogenital enfeksiyonlardan sonra reaktif artrit gelişme riski %1-4 olarak bildirmiş olup, HLA-B27 pozitif olan hastalarda bu risk %20-25'e yükselmektedir (22).

Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, Yunanistan ve Japonya'dan rapor edilen verilere göre AS'in yıllık insidansı 100.000'de 0.5-8.2 ve prevalansı %0,2-1,2 'dir (1). Norveç'ten yapılan bir çalışmada primer AS insidansı %7.26 olarak bildirilmiştir (23). Türkiye'de 20-22 yaş arası askerler arasında AS prevalansı % 0.14 bulunmuştur (24).

Ankilozan spondilit ve diğer SpA grubu hastalıkların insidansı ve prevalansı popülasyondaki HLA-B27 prevalansı ile yakından ilişkilidir. Genel popülasyonda HLA-B27 sıklığı %5 iken (25) AS'li hastalarının %90 'ında HLA-B27 bulunmaktadır (26). HLA-B27 varlığının genel olarak SpA riskini %40 oranında arttırdığı gösterilmiştir (27).

HLA-B27 varlığı dünyada etnik ve coğrafik dağılıma göre değişkenlik göstermektedir (28). HLA-B27 prevalansı %53 ile en sık Papua Yeni Gine'dedir (29). Batı Avrupa'da genel beyaz popülasyonun %8'inde HLA-B27 pozitif iken (30), İskandinav ülkelerinde bu oran %10-16'dır (1). HLA-B27'nin en az 31 alt tipi olduğu bildirilmiştir (32). B\*2701 ve B\*2712 arasında adlandırılmaktadır. AS ve ilişkili hastalıkların görülme sıklıkları da bu dağılıma paralellik göstermektedir. En sık bulunan alt tip HLA-B2705'tir. B\*2701, B\*2702, B\*2703, B\*2704, B\*2705, B\*2707 alt tiplerinde, değişen sıklıkta AS gelişebilir. B2706 alt tipinde AS gelişme sıklığı diğer alt gruplara göre düşüktür veya yoktur (15).

### 2.1.3 Sınıflandırma Kriterleri

Spondiloartrit tanısı esas olarak klinik bulgulara göre konulur, radyolojik olarak sakroiliitin gösterilmesi tanıyı destekler. Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu'nun ('*European Spondyloarthropathy Study Group*'=ESSG) önerdiği kriterler inkomplet olguların yakalanması açısından kolaylık sağlamaktadır (Tablo-3) (31).

Tablo-3: Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu SpA Sınıflama Kriterleri (31)

A	İnflamatuar spinal ağrı veya Alt ekstremitte eklemlerinde asimetrik sinovit
B	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yer değiştiren gluteal ağrı</li><li>• Sakroiliit (bilateral ise derece 2, unilateral ise derece 3-4)</li><li>• Entesopati</li><li>• Aile öyküsü</li><li>• Psoriyasis</li><li>• Enflamatuar bağırsak hastalığı</li><li>• Üretrit, servisit (nongonokkal)</li><li>• Akut diyare (son 1 ay içinde)</li></ul>

A'daki bir kritere ek olarak B'deki kriterlerden bir veya birkaçının bulunması SpA düşündürür.

Yine spondiloartritli olguların çeşitli klinik, radyolojik ve immünogenetik özelliklerine sayısal değerler veren, erken tanıya yol gösteren, aksiyal ve perifer eklemler tutulumu olmaksızın da tanıyı olanaklı kılan Amor kriterleri Tablo-4'de görülmektedir (33).

Tablo-4: Amor Kriterleri (1991)

A. Klinik belirtiler ve öykü	PUANLAR
1. Lomber ve dorsal omurganın gece ve sabah ağrısı ve tutukluluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Yer değiştiren gluteal bölge ağrısı	1 veya 2
4. Sosis parmak (ayak ve el parmaklarında)	2
5. Topuk ağrısı veya bir başka entesopatik ağrı	2
6. İritis	2
7. Non-gonokokal üretrit veya servisit ( artritten önceki 1 ay içinde)	1
8. Psoriasis ve/veya balanit ve/veya enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)	2
9. Artritin başlamasından önceki bir ay içinde akut diyare	1
B. Radyolojik bulgular	
Sakroiliit (bilateral ise derece 2, unilateral ise derece 3)	3
C. Genetik Yatkınlık	
11. Ailede HLA-B27 varlığı, AS, RA, Üveit, Psoriasis veya kronik enterokolit öyküsü	2
D. Tedaviye yanıt	
12. SOAİİ* ile belirgin düzelme, SOAİİ 'ların kesilmesi ile ağrının artması	2
Toplam 12 kriterden en az 6'sı bulunan hastalarda SpA düşünülür.	

SOAİİ\*: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç, AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, HLA: İnsan lökosit antijeni.

### 2.1.4 Etiyopatogenez

Spondilartritler genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan hastalıklardır (35). Bu hastalıklarda enflamasyonun hücresel ve humoral mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Hem edinsel hem de kazanılmış immün yanıt patogenezde rol oynamaktadır. Enflamasyon alanında makrofaj ve T hücreleri ile İL-β, TNF-α, IF-γ sitokin salınımının arttığı gösterilmiştir (36). Spondiloartrit etiyopatogenezinde gastrointestinal mikroorganizmaların etkisi üzerinde de durulmaktadır (37). Bu grubun ortak genetik özelliği olan HLA-B27 varlığı etiyopatogenezde önemli rol oynamaktadır.



## A- HLA-B27'nin Hastalık Yapıcı Etken Olarak Rolü

HLA B27, HLA sınıf-I antijenidir. MHC kompleksi tarafından kodlanan bir alfa zinciri (6. kromozomun kısa kolu) ile non kovalan bağlı bir  $\beta_2$ -mikroglobulin (15. kromozom)'den oluşur. Tüm çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunan sınıf-I moleküllerinin işlevi, sitoplazmik proteinlerden proteoliz sonucu oluşan peptidleri bağlamak ve bu peptidleri CD8+ T hücrelere sunmaktır (15).

HLA-B27, genel nüfusun % 5'inde bulunur (32). Avrupa'da AS olan hastaların %90'ında HLA-B27 varlığı saptanmıştır (38, 39). Bir metaanalizde AS'li hastaların birinci derece yakınlarında AS gelişme sıklığında %15-21 artış olduğu belirtilmiştir (40-42). Hastalık aynı yumurta ikizlerinde %50-75, çift yumurta ikizlerinde %12,5-15 görülmektedir (40). HLA-B27'nin patogenezdaki rolüne ilişkin çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir (Tablo-5) (15).

Tablo 5: Ankiozan spondilit patogenezinde HLA-B27'nin rolünü açıklayan güncel hipotezler

İmmunolojik tanıma	Hücre içi etkiler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Artritojenik peptid</li><li>• Ağır zincirin hücre yüzeyinde anormal yapıda bulunması (homodimer veya monomer yapı)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bakteriyel kalıntıların artışı</li><li>• ER stresi ve protein katlanma bozukluğu</li></ul>

ER: endoplazmik retikulum, AS:ankilozan spondilit

### 1-Artritojenik peptid teorisi;

HLA-B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının zamanla B27 tarafından T hücrelerine sunulan eklem ya da entezis kaynaklı artritojenik peptidlere ('*self-peptid*') yani konağın kendi dokularına yönelmesidir. Bu self-peptidin diğer allellerde görülmeyen bir özelliği mikrobiyal peptidlere benzer protein yapısında olmasıdır. Bu peptidlerin oluşturduğu CD8+ T hücre yanıtı kronik enflamasyon sürecinde sitotoksik sonuçlara yol açmaktadır. Bu hipotez temel olarak HLA-B27 nin sadece özel peptid bağlayıcı özelliği üzerine kuruludur. Ankilozan spondilit ve ReA olgularının hem sinoviya hem de perifer kan örneklerinde bakteriye veya '*self-peptid*'lere özgül HLA-B27 ilişkili CD8+ T hücre artışının saptanması bu hipotezi desteklemektedir (43). Reaktif artritte sinoviyal sıvıda bir çok HLA-B27 bağlayıcı *Yersinia* ve *Chlamidya* kökenli peptidler ve

CD8+ T hücre yanıtının arttığı gösterilmiştir (44-46). Ankilozan spondiliti hangi 'self peptid'lerin tetiklediği konusunda yapılan çalışmalarda HLA-B27 ağır zinciri ve 'enterobacter' protein kompleksinin oluşturduğu bir peptid gösterilmiştir (47, 48). Vazoaktif intestinal peptid reseptör I proteini de yine sorumlu diğer bir self peptid olarak rapor edilmiştir (49). Ancak bu proteinin yalnızca B2705 alt tipi ile kompleks oluşturduğu zaman artritogenik özellik kazandığı gösterilmiştir (50).

### **2- Ağır zincirin hücre yüzeyinde anormal yapıda bulunması;**

Bir çok çalışmada HLA-B27 ağır zincirlerinin hücre yüzeyinde farklı biçimleri gösterilmiştir. İlk olarak Allen ve arkadaşları  $\beta_2$  mikroglobulin olmaksızın katlanmış dimerik yapıda HLA-B27 farklı formunu göstermişlerdir.  $\beta_2$ m içermeyen bu yapılar disülfid bağlarının engellemesi nedeni ile eşleşmemiş dimer yapılarıdır (51). Ayrıca göreceli olarak daha dayanıklı yapıda olan  $\beta_2$ m içermeyen monomerik formlarda gösterilmiştir (52). Bu gözlemler farklılaşmış yapıdaki bu HLA-B27 formlarının T hücreleri tarafından özgül olarak tanınmasıyla enflamatuvar hastalığa yol açabileceğini düşündürmektedir. HLA-B27'nin diğer allel formları hakkında yapılan çalışmalar yetersizdir (53). Hücre yüzeyindeki dimerlerin potansiyel immunolojik sonuçları deneysel olarak oluşturulmuş  $\beta_2$ m'siz tetramer yapıdaki farklılaşmış HLA-27 yapıları üzerinde de gösterilmiştir (54, 55). CD4+ T hücrelerinin farklı yapıdaki HLA-B27 moleküllerini tanınması olasılığı üzerinde de durulmaktadır (56).

### **3- Bakteriyel kalıntıların artması;**

HLA-B27 ile ReA arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Hücre içi bakteriler ile HLA-B27 arasındaki etkileşime ait çalışmalarda değişik sonuçlar gözlenmiştir. Ancak HLA-B27'nin bakteriyel patojenler aracılığı ile AS oluşumunu direkt etkilemediği sonucuna varılmıştır. Hücre içi *Salmonella* saprofitlerinin HLA-B27 salınımını artırdığı bildirilmiştir (57-59).

### **4- Endoplazmik retikulum stresi ve protein katlanma bozukluğu;**

HLA-B27'deki katlanma bozukluğu ilk kez Mear ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Katlanma bozukluğu gösteren proteinler, ER stresi altında olmadan fizyolojik koşullarda salınsalar bile sentezlerinden sonra kısa süreli ER-ilişkili salınım (ERAD) olarak bilinen süreç başlamaktadır (60). ERAD, protein sentezi yapabilen hücrelerce kullanıma hazırlanan proteinlerin, katlanmamış veya hatalı katlanmış olup olmadığının kalite kontrol yoludur. ER'da; ağır zincirleri arasında zincir içi ve zincirler arası anormal disülfid bağları içeren katlanma bozukluğu gösteren HLA-B 27 kompleksleri

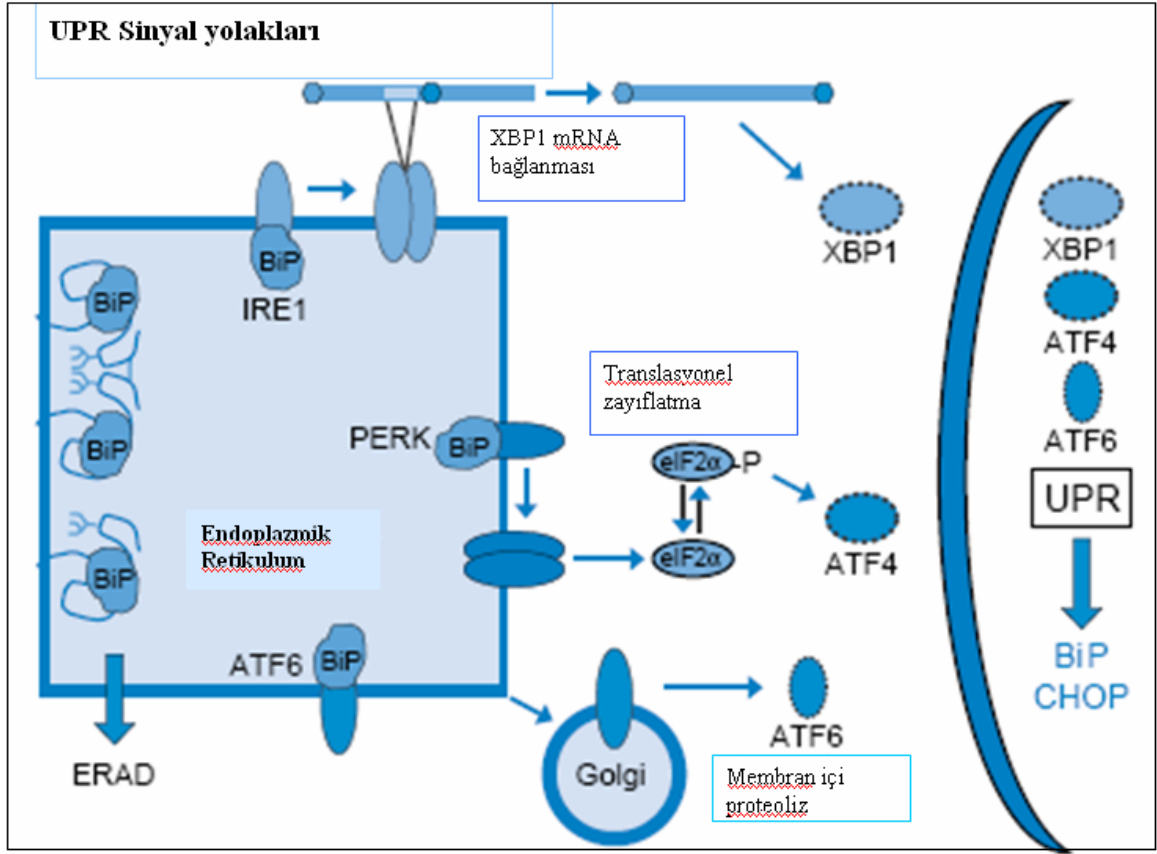
oluşabilmektedir. ER'daki bu dimer formları stres altında olmayan normal hücrelerin membran yüzeyini çok fazla etkilemez. Kantitatif açıdan ER'da yeni sentezlenen HLA-B27'nin yaklaşık %25'i disülfid bağı içeren HLA-B27 ağır zincirlerinden oluşmaktadır. Disülfid bağı içerenlerin de ancak %6'sı hücre yüzeyine çıkabilir. Katlanma bozukluğunun ikinci kritik özelliği ise ağır zincirin BİP'e uzun süreli bağlanmasıdır (61-63). MHC sınıf-I alleleri ile yapılan bir çok çalışmada katlanma bozukluğu olan HLA-B27 ve hücre yüzeyindeki dimerizasyonun normal katlanmış olanlara göre farklı bir süreç olduğu gösterilmiştir (15).

HLA-B27'nin anormal disülfid bağı içeren formu ağır zincirlerin BİP'e bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Anormal disülfid bağlarının oluşumu ve BİP'e bağlanması katlanma bozukluğu olan bir çok proteinin ortak özelliğidir. Etkin bir ERAD, katlanma bozukluğu olan bu proteinlerin birikimini önleyebilmektedir (64).

Katlanma bozukluğu olan proteinlerin diğer bir özelliğide çözünemeyen çökeltiler (agregat) şeklinde hücre içi veya dışında depolanmalarıdır. Toksik olan ve etkin bir şekilde elimine edilemeyen bu proteinler ER stresine yol açmaktadır ve katlanmamış protein yapımını arttırmaktadır (65).

Ratlardaki HLA-B27 ilişkili hastalığın patolojik mekanizmalarının önemli bir komponenti MHC sınıf-I *upregülasyonu* ile doğal immun sistemin uyarılması sonucu gelişmektedir. Katlanmamış protein yapımı ve sinovyumdaki duyarlılaşmış hücreler öncül enflamatuvar sitokin üretimini tetiklemektedir (66). B-27 tranjenik ratlardaki bu sitokin üretiminin AS'li hastaların doku ve hücrelerinde gösterilmesi önemli bir araştırma sonucudur. RA ile HLA-B27 pozitif SpA'li hastaların enflame eklem sıvısında saptanan mononükleer hücreler BİP'in artmış salınımını göstermektedir (15, 67).

BİP, katlanmamış protein cevap yollarının güçlü bir olumsuz düzenleyicisidir. HLA-B27 katlanma bozukluğu, anormal disülfid bağ oluşumu ve BİP'in uzun süreli bağlanması ile oluşan katlanmamış protein cevabına ait sinyal iletim yolları Şekil-1'de gösterilmiştir (15).



Şekil-1: Katlanmamış protein yolları. HLA-B27 katlanma bozukluğu anormal disülfid bağ oluşumu ve BİP'in uzun süreli bağlanması ile sonuçlanır. BİP, UPS sinyal yollarının IRE1(inositol requiring-1, PERK (PKR-like ER kinase) ve ATF6 (activating transkripsiyon faktör-6) aracılığı ile güçlü bağlandığı önemli olumsuz bir düzenleyicidir. ER'daki katlanmamış veya katlanma bozukluğu gösteren proteinlerin birikimi, sinyal iletimi üzerindeki BİP sekestrasyonu tarafından stereotipik stres yanıtını başlatır. Bu aktivasyon yukarıdaki üç majör biyokimyasal yolak ile olur. ATF6 dan BİP'in ayrılması Golgideki translokasyona izin verir. Golgi özgül protez bölgesinden, UPR hedef genlerinin düzenlenmesinde etkin rol oynayan bir çok ATF6 transkripsiyon faktörü salınır. IRE1 ve PERK birlikte dimerizasyon ve transfosforilasyon ile etkinleştirilirler. Aktif PERK fosforilat eIF2α'ler (ökaryotik başlatıcı faktör-2α) protein translasyonunun genel olarak azalmasına yol açmaktadır. Oysa ATF4'üde içeren mRNA'lar tercihli olarak çevrilir. Kendiliğinden giden süreç protein sentezinin inhibisyonunun serbest kalmasına yol açarken önemli UPR ürünlerinin yapımına izin vermektedir. Etkin IRE1 26 nükleotid zincirli bir endonükleazdır. Bu endonükleaz durdurucu kodonun okunmasına izin veren XBP1, mRNA *ekpresyonu* ile oluşur. İki ucu birbirine bağlı XBP1 birçok UPR hedef genlerinin transkripsiyon faktörlerini kodlar. Bu UPR yanıtı, ER'da proteinleri katlanma ve salınım kapasitesinin artışı içeren birçok önemli işlevi sağlar. XBP1 ERAD *upregülasyonunda* önemli rol oynamaktadır. Bu da uygunsuz katlanmış proteinlerinin yok edilmesini artırarak ER stresinin yatışmasına yardım etmektedir. Bu UPR yanıtı, kendini sınırlayan bir yanıt olarak ER stresini ortadan kaldırmak ve homeostazı korumak için yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen bu hatalar uzayınca veya özellikle güçlü uyarılar sonucunda bu UPR yanıtı er-geç apoptoz ile sonuçlanmaktadır. İmmun sistemde bu UPR yanıtı, plazma hücrelerinin B hücrelerine gelişimi ve farklılaşmasını içeren önemli bir fizyolojik rol oynamaktadır. ER aracılı reaksiyonun büyüyerek devamı büyük oranda immunoglobulin sentez ve salınımını gerektiren bir durumdur.

PKR: protein kinaz bağımlı yol, ER: endoplazmik retikulum, UPR: katlanmamış protein cevabı, ERAD : Endoplazmik retikulum ilişkili salınım

## B. KİŞİNİN İMMUN DURUMU

HLA-B27'nin, B27 transjenik ratlarda etkisini hangi hücreler aracılığı ile yaptığını araştırmak amacıyla immün sistem hücreleri analiz edilmiş, HLA-B27 eksprese eden kemik iliği hücrelerinin hastalığı nontransjenik ratlara transfer ettiği ve bunlarda timik epitelial hücreler ve T hücre dahil olmak üzere hemopoetik hücre dışındaki hücelere ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir (68). Diğer taraftan timusa (ve T hücrelerine) sahip olmayan tüysüz B-27 transjenik ratlarda T hücreleri hastalığın oluşumu için gereklidir. Bu ratlarda doğal öldürücü hücreler ('*Naturel killer*'=NK) olmasına rağmen hastalığın fenotip olarak gelişmediği gösterilmiştir (69). T hücreleri özellikle CD4+ T olmak üzere kolit transferinde yeterlidir. Bu çalışmada özellikle artrit ile ilgili bulgular üzerinde durulmamıştır. Ancak dolaşımdaki CD8  $\alpha\beta$ + T hücreleri artrit ve kolit gelişiminde etkili bulunmamış, CD4+ T hücrelerinin kritik rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak monosit makrofaj ve NK hücrelerince salınan CD8 $\alpha$ + hücrelerin artrit iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak T hücre reseptörlerince patogeneizde suçlanan HLA-B27 peptidlerinin tanınması ve doğal immün sistem hücrelerinin varlığı gerekmektedir (15).

## C. GASTROENTESTİNAL KÖKENLİ BAKTERİLERİN ETKİSİ

HLA-B27 transjenik ratlarda probiyotik ortamda özgül patojen bakteriler olmasada SpA benzeri hastalık geliştiği gösterilmiştir. Tam tersine tamamen mikroorganizmalardan arınmış ortamda B27 transjenik ratlar hastalık geliştirmemektedir (70). İlginç olarak gastroentestinal barsak florası ile kolonizasyonun (*Bacteroides spp*) enflamasyonun tetiklenmesi için yeterli olduğu gösterilmiştir (71, 72). Kolit gelişimi İF- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, MIP2 ve IL-6 artışı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı konuda yapılan diğer bir çalışmada proenflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) ve Th1 kökenli sitokinlerin (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ ) arttığı, Th2 kökenli TGF- $\beta$ 'nın daha az salındığı gösterilmiştir (73, 74). Bu sitokinlerin salınımından sorumlu T hücrelerinin kaynağı tam olarak gösterilememekle birlikte mezenterik lenf nodlarından kaynaklanan T hücrelerinin daha fazla İFN- $\gamma$  sentezlediği gösterilmiştir.

*Shigella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella* gibi gastroentestinal ve genitoüriner kökenli bazı patojenlerin insanda HLA-B27 ilişkili reaktif artrit patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaların DNA'ları, PCR yöntemi ile sinoviyal hücre ve sıvı örneklerinde saptanmıştır. Ayrıca *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*

lipopolisakkaridleri ReA'li eklemde bulunmuştur (75). Eklemde bakteriyel ürünlerin varlığı bağırsak enfeksiyonu ile eklem enflamasyonu arasındaki potansiyel ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Reaktif artrit'de gösterilen bu ilişki AS'te açık değildir. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanlarda intestinal enflamasyonun arttığı saptanmıştır. İntestinal bakterilerle karşı karşıya kalma sonucunda B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve B27'ye bağlı peptid repertuvarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerliği üzerinde durulmaktadır (15).

#### **D. SİTOKİNLERİN ROLÜ**

AS/SpA'li hastalardaki enflamasyonun doğasını açıklayan bir başka yol ise sitokin üretiminin incelenmesidir. Bu yöndeki araştırmalar RA gibi diğer artritlik durumları etkin bir şekilde kanıtlar, ancak SpA'deki veriler çok değişkendir ve yorumlaması zordur (76). Bunun nedeni serum sitokinlerinin yarılanma sürelerinin kısa olması ve birçok sitokinin bir arada bulunmasından kaynaklanan ölçüm zorluklarıdır. Bazı raporlarda TNF- $\alpha$ 'nın önemi vurgulanırken, bazılarında önemsiz bulunmuştur (77). IL-6 düzeyinin periferik artrit aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (78). Ayrıca IL-10 düzeyi ile sabah tutukluğu ve eklem ağrısı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (79). İlginç olarak düşük IFN- $\gamma$  düzeyleri, ReA'in kronisitesi ile ilişkili bulunmuştur. Spondiolartropatili hastalarda yapılan çalışmalarda Th1 sitokin yanıtının artmış olduğu gösterilmiştir (80). Bozulmuş Th1 sitokin yanıtı hücre içi patojenlerin kontrol ve eliminasyonunu engelleyerek kronik düşük aktiviteli enfeksiyona yol açabilmektedir (81).

Doğal immun sistemin bir parçası olan makrofaj ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler edinsel ve kazanılmış immun yanıtta kritik rol oynamaktadır (82). Antijenlerin tanınmasındaki önemli bir sistem de '*Toll-like receptor*' (TLR)'lerdir (83). Bu reseptör grubu hücre yüzeyinde ve endozomda bulunur. Patojen ile TLR ilişkisi moleküler patern olarak adlandırılan mikrobiyal yapı motiflerin tanınmasını sağlamaktadır (84). TLR'ler ayrıca hasarlı hücrelerden salınan ısı şok proteini, fibronektin ve diğer endojen ligandlar ile ilişkide bulunur. Bu yüzden TLR ilişkili doğal immun sistem patojene aşırı duyarlılıktan kaynaklanan doku hasarında kilit rol oynamaktadır. Bu hasar, abartılı ve uygunsuz enflamatuvar yanıt sonucu gelişmektedir (15).

## 2.1.5. Spondilartropati Alt Grupları

### Ankilozan Spondilit

Spondiloartropati grubu hastalıkların prototipi olan AS öncelikle sakroiliak eklemleri (SİE) ve omurgayı tutan, kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Ankilozan spondilit, yunanca eklem arası köprüleşme ‘angkylos’ ve spinal omurlar ‘spondylos’ anlamına gelen sözcüklerden oluşur. Ankiloz kelimesi iki kemiğin kaynaşarak tek bir kemik haline gelmesi anlamına gelir. Mısır mumyaları ile ilgili kazı çalışmalarında ankilozan spondilitli iskeletlerin varlığı gösterilmiş olmasına rağmen hastalığın literatürdeki yerini alması ilk kez 1559 yılında Realdo Colombo tarafından iki ankilozan spondilitli olduğu kabul edilen hastanın iskelet tutulumlarının anatomik olarak tanımlanması ile gerçekleşmiştir. 1893 ve 1898 yılları arasında Rus Vlademir Bechterev, Alman Adolph Strümpel ve Fransız Pierre Marie hastalığın daha ayrıntılı tanımını yapmışlardır (14). Yirminci yüzyılın ilk yarısında ise hastalık romatoid spondilit olarak biliniyordu. 1963 yılında Amerikan Romatoloji cemiyeti tarafından ankilozan spondilit terimi hastalık için uygun bulunmuştur. 1973 yılında ise AS ile HLA-B27 arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir (14).

Ankilozan spondilit (AS), SpA grubu hastalıkların en tipik klinik tablosu ve en sık görülen alt grubudur. AS, primer olabileceği gibi, diğer SpA grubu hastalıklarla birlikte de olabilir ve sekonder AS tanısı alır (85).

AS'in beyazlardaki sıklığı % 0.2- 1.4'dür (1). Erkeklerde kadınlara göre 2.5-3 kat fazla görülen AS'in başlama yaşı, ergenlikten genç erişkin yaşa kadar değişebilir. İlk belirtilerin 45 yaşından sonra başlaması çok nadirdir, bir çok hastada tanı orta yaşlarda konur. İlk semptomların başlaması ile tanı konması arasında uzun yıllar geçmektedir (86, 87).

**Sınıflama Kriterleri;** AS tanısını koymada kullanılan, 1984'te düzeltilmiş New York sınıflama kriterleri Tablo-6'da sunulmuştur (34).

Tablo-6: AS New York Kriterleri

A.Klinik Kriterler	1. En az 3 aydır süren, dinlenme ile geçmeyen, egzersizle düzelen bel ağrısı 2. Lomber omurganın sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normalden azalması
B.Radyolojik Kriterler	1. İki taraflı sakroiliit, 2.- 4. derece 2. Tek taraflı sakroiliit, 3.- 4. derece

1 klinik ve 1 radyolojik ölçütün olması AS tanısı koydurur.

**Klinik Bulgular;** Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastalar, yakınmalarının başladığı yeri ve zamanı tam belirleyemezler. AS'in klinik bulgularını, iskelet ve iskelet dışı olmak üzere iki başlıkta inceleyebiliriz (Tablo-7) (88).

Tablo-7: AS'in Klinik Belirtileri

#### **İskelete ilişkin**

- Sakroiliit ve spondilit
- Kök eklemlerin artrit (omuz, kalça)
- Perifer eklem artrit (nadir) .
- Entesit
- Osteoporoz, vertebral kırık
- Spondilodiskit

#### **İskelet dışı sistemlere ilişkin**

- Akut anterior üveit
- Kardiyovasküler tutulum
- Akciğer tutulumu
- Cauda equina* sendromu
- Enterik mukozal lezyonlar
- Amiloidoz ve diğerleri

AS'in en erken ve en tipik belirtisi uyluğun ön ve arka bölgesinden dize kadar yayılan yer değiştiren, başlangıçta aralıklı, aylar içinde sürekli olan gluteal ağrıdır. Kronik bel ağrısı ve tutukluluğu şeklinde devam edebilir. Bel ağrısının özellikleri önemlidir. Kırk



yaş öncesi genellikle sinsi başlangıçlıdır, uzamış hareketsizlik sonrası artar; bazen gece uykudan uyandırır, sabah tutukluluğu eşlik eder ve egzersiz sonrası düzelme gözlenir.

Aşil tendonu, plantar fasiyanın kemiğe tutunduğu yerlerde, interkostal kas bağlantılarında, kostokondral bileşkelerde, iliak kristada, büyük trokanterde, iskiyal tuberasitazda, tibial tüberkülde ağrı, duyarlılık şeklinde bulgu veren entesit hastalığının önemli bir klinik bulgusudur.

Primer AS'te, kök eklemler dışındaki diğer çevre eklemlerin tutulumu sık değildir. Tutulum olduğu zaman da, genellikle asimetric, hafif, geçici ve noneroziv artrit özellikleri göstermektedir. Boyun omur tutulumu geç dönemde ortaya çıkmasına karşın, bazı hastalar zaman zaman boyun tutukluğu ile başvurabilirler (86, 88).

### **İSKELET DIŞI BELİRTİLER:**

Erken dönemde iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ve ateş gibi hastalığa özgül olmayan bulgular olabilir. Akut ön üveit (akut irit veya iridosiklit), AS'li hastaların yaklaşık %25-30'unda, sıklıkla HLA-B27 pozitif hastalarda, hastalığın herhangi bir döneminde genellikle tek taraflı bazende çift taraflı gelişebilir. Erken tedavi ile iz bırakmadan iyileşir (88).

Çıkan aortit, aort kapak yetmezliği, atrioventriküler bloklar en sık görülen kalp damar problemleridir. Miyokard işlev bozukluğu nadiren görülür. Kardiyovasküler tutulum gösteren hastaların hemen tümünde, HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (86).

Hastalığın başlamasından ortalama 20 yıl sonra, hastaların yaklaşık %'inde, akciğer üst loblarda kronik, infiltratif ve fibrotik değişiklikler (apikal lob fibrozisi) görülür. Bu lezyonlar, daha sonra kaviteleşebilir ve bu kavitelerin içine aspergillus yerleşerek tüberküloz ile karışabilen bir tablo ortaya çıkabilir. Kostovertebral eklemlerin kapanmasına bağlı göğüs ekspansiyonu azalabilir (86).

AS'li hastalarda, serum IgA düzeylerinin yüksekliğine bağlı IgA nefropatisi tanımlanmıştır. Kullanılan SOAİİ veya analjezikler, proteinüriye, böbrek işlev bozukluğuna yol açabilir. AS'li olguların %13'ünde, ikincil amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (85).

Nörolojik olarak AS'te omurga kırıkları, dislokasyonlar, atlanto-aksiyel sublüksasyon ve *cauda equina* sendromu gelişebilir (88).

Fizik incelemede erken dönem sakroiliak eklem ve omurga muayenesi önemlidir. Bel omurlarının hareket kısıtlılığı önemli bir bulgudur. Schober testi, göğüs ekspansiyonun ve oksiput duvar mesafesinin azalması tanı ve izlemde önemli fizik inceleme bulgularıdır.

Yıllar geçtikçe, tüm omurga hareketleri giderek kısıtlanır ve lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir. karın öne doğru çıkar. Ağırlık merkezini oluşturmak zor olduğu için, dizler ve kalçalar hafif fleksiyonda durmaya başlar. Bu dönemde hastanın tipik yürüyüş ve duruşunu, muayene masasına yatış ve kalkışını gözleyerek kolaylıkla tanı konulabilir (85).

Radyolojik görüntüleme hastalığın tanısında ve klinik izlemde yol gösterir. Sakroiliit, genellikle iki taraflı, eklemin sinovyal zar ile kaplı olan alt 1/3 kısmında başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1.derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklemin iki yüzeyinde skleroz; hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma, son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (IV.derece) görülür. AS'te omurga hareketlerinin kısıtlanmasına neden olan patolojiler; sindesmofitlerin gelişmesi, apofizyal eklemlerin kapanması ve spinal ligamanın kemikleşmesidir. İntervertebral disklerin, anulus fibrozis deneni dış tabakasının vertebra köşelerine yapıştığı yerlerdeki entesit ve osteit sonucu gelişen erozyon ile, vertebranın üst ve alt sivri köşeleri erode olunca, normalde bulunan ön kenar konkavitesi kaybolur ve "kare vertebra" oluşur. Ardından, anulus fibrozisin dış kenarı boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler (sindesmofitleri) oluşturur (88).

AS'li hastalarda hareket kısıtlılığında kaynaklanan hareketsizlik ve/veya bölgesel sitokin salınımına bağlı erken osteoporoz gelişir, spinal osteoporoz belirgindir, omurga dışı kemik yapılarda da osteoporoz gelişebilir. AS'li hastalarda %1-28 arasında değişen sıklıkta spondilodiskit (Andersson lezyonları) gelişebilir (88).

Ankilozan spondilite özgül bir laboratuvar testi yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yükselebilir. Aktif hastalıkta trombosit sayısı hafif veya orta derecede artmış olabilir. Kronik hastalık anemisi görülebilir. Bazı AS'li hastalarda kemik kaynaklı serum alkalin fosfataz, serum IgA, kompleman düzeyleri, immün kompleksler hafif ve orta derecede yükselebilir. AS'li hastaların %90-95'inde HLA-B27 varlığı gösterilmiştir (85, 86, 88).

### **JUVENİL SPONDİLARTROPATİ (JSpA)**

Kronik juvenil idiyomatik artrtritlerin %20 kadarını JSpA'lı hastalar oluşturur. HLA-B27 ile bağlantısı vardır ve erkek çocuklarda sıktır. Entesopatili hastaların %30-50'sinde alt ekstremitelerde asimetrik artrit saptanması genel klinik tablodur. Klinik seyir hastaların %80'inde epizodik özellik gösterir. Omurga ankilozu ve destrüktif kalça tutulumu

hastaların %30'unda saptanır. On yıl sonra hastaların %80'inde hafif hareket kısıtlılığı gelişmez veya hafif şiddette bulunur (89).

### **REAKTİF ARTRİT**

Reaktif artrit, vücutta eklem dışı bir odakta özellikle genitoüriner veya gastrointestinal enfeksiyondan bir ay sonra gelişen ve eklemden mikroorganizmanın üretilmediği, akut, aseptik artritir. Reaktif artrit etiopatogenezinde *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *E. Coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Tropheryma whippelli* gibi bir çok enfeksiyöz ajan suçlanmaktadır. Epidemiyolojisi ile ilgili veriler sınırlıdır. ReA, deri, mukoza, göz bulguları (konjunktivit veya uveit), entesit ve tendinit (Aşil tendiniti ve plantar fasiit), daktilit (sosis parmak) gibi eklem dışı özgül bulgularla seyrederek. Eklem tutulumu özellikle alt ekstremitelerde tutan, asimetrik oligoartiküler özelliktedir. Ortalama 4-5 ay süren artrit olabileceği gibi hastaların üçte ikisinde kas iskelet sistemi bulguları bir yıl devam edebilir, tekrarlayan ataklar ve kronikleşme, sakroiliit ve spondilit %15-30 olguda gelişir. Reiter sendromu; artrit, konjunktivit ve üretrit üçlüsünden oluşan bir reaktif artritir (18, 90).

Laboratuvar olarak yüksek ESH ve CRP hastalık başlangıcında ve kronik dönemde saptanır. Orta derecede nötrofili, lökositoz, hafif anemi ve üretrite bağlı aseptik piyüri görülebilir. Sinaviyal sıvıda; hafif veya nötrofilden zengin enflamasyon olabilir, kültürde üreme olmaz (88).

Hastaların %70'inde kemik erozyonları komşuluğunda kemik oluşumu, paravertebral kemikleşme, heterotopik kemik oluşumları gibi bazı radyolojik bazı bulgular gözlenebilir. SpA'lerin genel bir özelliği olan reaktif kemik yapımı, ReA'te lineer periostit şeklinde metakarp, metatars ve falangial kemik şaftlarında görülebilmektedir. Entesopati, özellikle kalkaneal, iskial ve trokanterik bağlarda, sıklıkla tam sınırı belli olmayan veya kopmuş kemik görüntüsü ile birlikte. ReA'in erken döneminde %20-25, çoğunlukla tek, kronik döneminde %70 sıklıkta çoğunlukla iki taraflı sakroiliit saptanır (88).

### **PSORİYATİK ARTRİT**

Psoriyatik artrit (PsA) psoriasis ile ilişkili olarak ortaya çıkan kronik enflamatuvar, RF olumsuz romatizmal bir hastalıktır (Moll and Wright 1973). Eklem tutulum tipine göre monoartrit, oligoartrit, poliartrit, distal interfalagiyal eklemlerin artritisi, artritisi mutilans ve spondilit şeklinde sınıflandırılır. Psoriasis, beyaz ırkta prevalansı % 1-

3 olan yaygın bir hastalıktır. Psoriasisli olguların ortalama % 10'ununda PsA gelişebilir (91). Psoriasis ve PsA'in etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel etkenlerin, enflamatuvar olayın başlamasında payı olduğu düşünülmektedir (16).

Eklem dışı bulgular diğer spondiloartritlere oranla daha azdır. Konjonktivit, irit, episklerit, keratokonjonktivit sika, mitral valv prolapsusu ve aort yetmezliği de bildirilmiştir (19).

Laboratuvar bulgusu olarak özel bir test yoktur. Akut faz göstergeleri (ESH, CRP), aktivasyon ile birlikte artış gösterir. Hastaların %10-20'sinde hiperürisemi olabilir ve deri hastalığı ile ilişkilidir (88).

Radyolojik olarak diğer spondiloartropatilerden daha sık ufak eklem tutulumu görülmektedir. Sık görülen DİF tutulumu PsA'in romatoid artritinden ayrımında önemlidir. Radyolojik bulgular romatoid artritte sinovit ile oluşurken, psoriyatik artritte hem sinovit, hem de entezis ile oluşmaktadır. Psoriyatik artrit için tipik kabul edilen kalem hokka görünümü ("pencil in cup") (distal falanksın genişlemesi ve proksimal falanksın incelerek içine girmesi) entezis sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sindesmofitler ankilozan spondilitten farklı olarak kaba, paramarjinal ve asimetrik olup, entezis sonucunda meydana gelir. Sakroiliak eklem tutulumu ise sinovit ile oluşur ve genellikle asimetriktir (88).

### **ENTEROPATİK ARTRİT**

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülen enflamatuvar artritlere enteropatik artritler denir. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH), enfeksiyöz enterit, intestinal by-pass cerrahisi, çöliak hastalığı sonrası gelişen artritler bu gruba girmektedir.

Toplumda ÜK prevalansı 100.000 de 50-100 arasında değişirken, CH'nın prevalansı 100.000'de 75'tir. İBH'larının (CH veya ÜK) %2-20'sinde artrit gelişmektedir. Ortalama 25-44 yaşlarında görülür, tutulum açısından cinsiyet farkı yoktur. İBH'nda görülen sakroiliit ve spondilit ile HLA-B27 arasında bir ilişki gösterilirken perifer artrit ile ilişki gösterilememiştir (92).

Aksiyel tutulum her iki hastalıkta da benzerdir. Sıklıkla sessizdir ve bağırsak belirtilerinden önce, sonra veya birlikte başlayabilir. Sakroiliit %10-20, spondilit %7-12 sıklıkta görülür, ancak subklinik tutulum nedeniyle bu oranlar daha yüksek olabilir. AS'li hastalarında %4-6 oranında İBH saptanmıştır (92).

Eklem dışı organ tutulumu olarak göz (akut ön üveit, episklerit, konjonktivit), cilt (eritema nodosum, piyoderma gangrenozum, aftöz ülserler), amiloid birikimi ve böbrek taşı en çok görülenlerdir (93).

Laboratuvar bulguları tanı koydurucu değildir. Kronik enflamasyona bağlı olarak ESH, CRP yükselir. Trombositoz ( $>700.000/\text{jmm}^3$ ), lökositoz ve demir eksikliği anemisi görülebilir. Romatoid faktör olumsuzdur. Metakarpal ve metatarsofalangeal eklemlerde nadiren eroziv değişiklikler tanımlanmıştır (88).

### **BELİRLENEMEYEN SpA**

Belirlenemeyen SpA deyimi; klinik ve radyolojik özellikleri SpA'leri düşündüren; ancak, bu gruba giren AS, PsA, ReA, IBH tanı kriterlerini tamamlamayan hastaları tanımlamak için kullanılır. Bu grup olgular; daha sonra tam klinik tablosu gelişecek belirli bir SpA kliniğinin erken dönemi, tam klinik bulgularını geliştirmemiş, belirli bir SpA'in ılımlı bir formu, belirli bir SpA tablosu şeklinde ayrılamayan çakışma sendromu olarak seyredebilir veya henüz bilinmeyen, ileride tanımlanabilecek bir SpA alt grubunu oluşturabilirler (86).

## **2.2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ**

Endoplazmik retikulumun, hücre içi transmembran proteinlerinin sentez ile salınımında, katlanmamış proteinlerin düzgün üç boyutlu yapılarına katlanması, düzenlenmesi ve taşınmasında önemli görevleri vardır. Gıda ve enerji dengesi ile kalsiyum metabolizmasına ilişkin bozukluklar ve hipoksiye maruziyet ER stresine neden olmaktadır. Bu tür olumsuz koşullarda ER'a ulaşan katlanmamış protein miktarı artar ve ER stresine yol açar. ER'un stresi sonucu ER'dan salınan şaperon moleküller enflamatuvar yanıtı başlatan bir takım sitokinlerin salınımını uyarır (8).

ER'da yer alan immünglobülin bağlayan proteinler ve ortamda ER stresi sonucu biriken katlanmamış proteinler transmembran ER proteinlerinin salınımını artırır. Bu transmembran ER proteinleri, ER lümenindeki N-terminali ve sitozoldeki C terminali ile ER membranına çift ayaklı köprü tarzında bağlanırlar ve bu iki kompartmanı birbirine bağlarlar. Normalde bu transmembran proteinlerinin N terminal ucu BİP tarafından tutulur ve proteinlerin kümelenmesi önlenir. Fakat katlanmamış protein miktarı arttığında ayrılır ve ER stresine yol açar. Sonuçta enflamatuvar yanıtı başlatan ve apoptozdan sorumlu genler aktive olur (94).

### **2.2.1 Isı Şok Proteinleri;**

Isı şoku proteinleri (HSP), stres proteinleri olarak da adlandırılır. *Eukaryod* ve prokaryodlarda bulunmaktadır. İlk kez 1962 yılında Ritosso, ısıya maruz bırakılan

drosofilalarda kromozomların şiştiğini gözlemlemiştir (94). On yıl kadar sonra da Mitchell, bu kromozom şişmesinin özgül bir takım proteinlerin sentezi ile birlikte oluştuğunu bildirdi. Isı sonucu sentezleri artan bu proteinlere ısı şok proteini adı verildi. Daha sonra, bu proteinlerin sadece ısı değişikliği ile değil, iskemi, anoksi, enflamasyon ve reaktif oksijen metabolitleri gibi çeşitli etkenlerin uyarısına bağlı olarak da hücrede hızla sentezlendikleri ve stres oluşturan bu etkenlerin yarattığı hasara karşı hücreleri koruduğu Kregel tarafından gösterilmiştir (94). Isı şok proteinlerinin, hücrelerde başlıca moleküler koruyuculuk olmak üzere çok önemli görevleri bulunmaktadır. Bu nedenle bu proteinlere şaperon (*chaperon*)'da denmektedir. Bunun tipik bir örneği olarak BİP molekülleri ER'da immunglobulin ağır zincirine bağlanırlar ve hafif zincirle birleşme olana kadar ağır zincirin kendisi ile olgunlaşmamış veya uygunsuz birleşmeler yapmasını önlerler. (94).

HSP'ler; boy, sekans benzerlikleri, hücredeki yerleşimi ve işlevine göre gruplandırılır. Grup70 ailesi katlanmamış proteinlerin ana stres proteini. Bu ailenin tanımlanmış beş üyesi vardır. Üç tanesi HSP70, HSP72, HSP73'tir. HSP70 basal vücut ısısında salınır. HSP72 ise bazal salınımın azaldığı ve sıcaklığın arttığı durumlarda, HSP73 (HSC70) ise bazal salınımın arttığı ve sıcaklığın azaldığı durumlarda salınır. HSP ailesinin diğer iki üyesi mitokondriyumda bulunan GRP (glukoz düzenleyen protein)75 ve endoplazmik retikulum (ER)'da bulunan BİP olarak adlandırılan GRP78'dir. BİP, bazal salınımın arttığı durumlarda da etkinlik gösterir (5). HSP70 proteinlerinin hem insanda hem de deneysel hayvan modellerinde artrit patogenezinde rol oynadığı (5) ve HSP70'in özgül olarak CD8+T hücrelerini uyardığı gösterilmiştir (6). Ayrıca HSP70 proenflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili bir proteindir (7).

HSP, stres altında olmayan hücrelerde düşük veya orta yoğunlukta bulunur. Sıcaklık artışı, reaktif oksijen metabolitlerinin varlığı, asidoz, anoksi, toksinler ve metabolik bozukluklar gibi stres yaratıcı etkenlerin bulunduğu hücrelerde ise yüksek yoğunlukta bulunur (5).

### **2.2.2 BİP**

İmmünoglobülin ağır zincirlerini bağlayan protein , HSP ailesinin bir alt grubudur ve endoplazmik retikulumda üretilir (6). Yetmiş kDa ağırlığındadır (5). ER'da bulunan BİP, GRP78 olarak da adlandırılır. ER lümeninde protein salınımına yol açmaktadır (3). Yüksek özgülüğü olan BİP, yeni sentezlenen polipeptid zincirlerine geçici olarak bağlanır ve bu şekilde onların düzgün katlanmasına ve kopyalanma sonrası değişimine yardımcı olur (4).

Şaperonlar molekül ağırlıklarına ve hücrede buldukları bölme göre adlandırılırlar. Şaperonlar, hücre proteinlerinin denatürasyonunu engelleyen, hücreyi stresten ve apoptotik ölümden koruyan proteinlerdir. Birinci grupta proenflamatuvar özellikteki şaperon proteinler olan HSP60, HSP70 ikinci grupta antiinflamatuvar özellik taşıyan BİP, HSP27, HSP10 yer alır. BİP antiinflamatuvar sitokin salınımını sağlamaktadır. Şaperonlar hücre dışı sıvıda da bulunabilir ve şaperokin olarak adlandırılır. Buradaki görevleri enflamasyon ve stres süresince oluşan tehlikeli sinyallerin hücreler arasında iletimini sağlamaktır (10).

### **2.2.3. anti-HSP ve anti-BİP Antikorlar**

RA sinovyumunda HSP70'e karşı artmış antikor düzeyleri saptanmıştır (5). RA tanısında anti-BİP antikorlarının %71 özgüllük ve %73 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (95). Ayrıca ER stresinin yüksek olduğu diyabet mellit hastalarında anti-BİP (11, 96) otoimmün tiroidit hastalarında ise anti-HSP antikorları gösterilmiştir (12).

Lehrer ve arkadaşları Behçet hastalığında anti-HSP antikorların varlığını göstermişlerdir (97).

ER stresinin otoimmünite ile ilişkisi konusunda literatürde veri çok sınırlıdır (13). Bu çalışmaların birinde BİP'in, Ro otoantijeni (Sjogren sendromu tip A antijeni) ile ilgili olduğu gösterilmiş ve Ro otoantijeninin otoimmünite ve RA ile ilgili olması nedeniyle ER stresinin de otoimmünite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (98). Diğer bir çalışmada, BİP ekspresyonunun miyozitli hastalar ile ilişkili olduğu, otoimmün miyozitte ER stres yanıtının kas hasarı ve işlev kaybından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (99). Bu konudaki bir başka çalışma ise ERAD ile ilgili E3 ligaz enzimi olan sinovilinin arttığı ve bunun farelerde sinoviyal hiperplazili artropatiye neden olduğu görüşü savunulmuştur (100).

### **2.2.4 HSP'lerin Romatolojik Hastalıkların Patogenezinde Rolü**

HSP'ler mikobakteri içeren çeşitli mikroorganizmaların immün baskınlık gösteren antijenleri olarak da rol oynar. Ratlardaki deneysel artrit ve RA'li hasta verilerinin büyük kısmında mikrobial HSP ile artmış T hücre etkinliği gösterilmiştir. Bu, sıklıkla HSP65 kDa mikobakterilere karşıdır (101-104). İnsanlarda mikobakteriel HSP65'e karşı B hücre etkinliği RA'li hastalarda gösterilmiştir. Bu veriler moleküler benzerliğe bağlı olarak mikrobiyal HSP'ye olan immün toleransın kırılmasını açıklayabilir. Bu da insandaki diğer HSP veya self proteinlere karşı çapraz reaksiyon oluşmasına yol açabilir (7).

HSP70, proenflamatuvar sitokinlerin salınımindan sorumlu bulunmuştur (7, 105). HSP70 proteinleri hem deneysel hem de insan artritlerinin patogenezinde sorumlu tutulmuştur (5). Artritli hayvan modellerinde nazal HSP70 verilerek yapılan immünizasyonun enflamasyon koruyucu etkisi gösterilmiştir (106). HSP70 molekülüne karşı T hücre immun hafızasının bulunması artrite karşı koruyucu etkisini göstermektedir. HSP70'in özgül olarak CD8+ hücreler tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (107).

HSP'lerinin Behçet hastalığı ile mikobakteriyel enfeksiyon ilişkisinde önemli rolü gösterilmiştir. Behçet hastalığına neden olduğu öne sürülen HSV-1, mikobakterium, E.coli R1 gibi farklı ajanların tek ortak noktaları HSP'dir. Mikobakteriyel ve insan HSP amino asit dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır. Örneğin, mikobakterinin 65 kD ağırlıklı HSP'i bu bakterinin en baskın peptidi olup, insandaki karşılığı 60 kD ağırlıklı HSP'dir. İmmünolojik olarak yatkın bireylerde, çeşitli enfeksiyon ajanlarının, özellikle HSP moleküler benzerliği aracılığı ile oluşturdukları otoimmün olayların seyrinde hücrel ve humoral düzeyde CD/CD8 T hücre oranında azalma, Th1 sitokin baskınlığını gösteren IL-2R, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha,\beta$  ve IL-8 düzeyinde artma saptanmıştır (97, 108).

### **2.2.5 BİP ve Anti-BİP'lerin Romatolojik Hastalıkların Patogenezinde Rolü**

Normalde ER'daki transmembran proteinlerinin N terminal ucu BİP tarafından tutulduğu için bu proteinler çökelti oluşturup ortamda birikmezler. ER stresi ile katlanmamış protein miktarı arttığında BİP ayrılır ve transmembran proteinleri serbestleşir ve katlanmamış protein yanıtı yeniden tetiklenir. Böylece sinyal proteinlerinin aktivasyonu sağlanır ve enflamatuvar yanıtı başlatan ve apoptozdan sorumlu genler aktive olur (8).

BİP'in sinoviyal T hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiş ve RA serumunda anti-BİP antikoru varlığı saptanmıştır. Anti-BİP otoantikor oluşumunu tetikleyen mekanizmalar halen tam olarak açıklanamamış değildir. Ancak apoptoz sırasındaki olaylar tarafından tetikleniyor olabilir. BİP'in kendisi de ER'daki stresin tetiklediği protein oluşumunda hücrel yanıtı kontrol eder. BİP, kaspaz aktivasyonunu bloke ederek kaspaz aracılı hücre ölümünü engellemektedir (95).

BİP, romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısındaki CD8+T hücrelerini uyarak T hücre artışına yol açmaktadır. Bodman ve arkadaşları çalışmalarında BİP'in özgül olarak CD8+ T hücrelerini uyaran bir antijen olduğunu ve bu CD8+ T hücrelerin de büyük oranda IL-10 ürettiklerini göstermişlerdir. Bu IL-10 üretimi immun yanıtın yeniden düzenlenmesine (*down regulation*) karşı gelişen normal mekanizmanın bir parçası olabilir.



RA'in sinoviyasında, BİP'e karşı artmış duyarlılık görülmesi enflamasyon varlığını azaltmak için konakçı tarafından yapılan bir karşı saldırı mekanizması olabilir (4).

Anti-BİP antikor oluşumunu tetikleyen mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamasına rağmen romatizmal hatalıklarda yapılan bir çok çalışmada anti-BİP antikorlarının varlığı gösterilmiştir. Bodman ve Corrigan tarafından deneysel RA modellerinde BİP'in otoantijen rolü oynadığı gösterilmiştir (106). Bu otoantikorlar Blass (107) ve Young-Min tarafından da gösterilmiştir (109). Ancak JİA'te bu gösterilememiştir. (109). Bodman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R.A'li 96 hasta ile diğer enflamatuvar eklem hastalığı (Psoriyatik artrit, SLE, Dev Hücreli artrit, PMR, AS, palindromik artrit, seronegatif artrit, belirlenemeyen artrit, poliartrit, reaktif artrit, skleroderma, miks bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı ve enflamatuvar kas hastalığı gibi) olan 51 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, RA'li hastalarda anti-BİP antikor düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Bu çalışmada diğer enflamatuvar artrit grubundaki anti-BİP düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

### 3. METOD VE DENEK SEÇİMİ

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine Ocak 2000 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında başvurup, muayene ve tetkikleri yapıldıktan sonra 1984 Modifiye New York kriterlerine (34) göre Ankilozan Spondilit tanısı alan (18–60 yaşları arası) 30 hasta ile 30 sağlıklı bireyden (19-58) oluşan kontrol grubu alındı.

Hastalardan kan örnekleri pıhtılaşma süresi ardından 3000 rpm de 15 dk santrifüj edildi, serumlar ayrılarak toplu olarak çalışılmak üzere –70 °C de saklandı.

#### **Anti-BİP çalışma yöntemi;**

Hastaların serumlarında ELİSA testi ile Anti BİP antikor düzeyi ölçüldü. Serum Anti-BİP antikor tayininde ELİSA sandviç yöntemi (Bodman ve ark.) kullanıldı. ELİSA plağında her bir kuyucuk pH 8,2 10 ug/ ml BİP içerecek şekilde hazırlanan tampon ile kaplandı. Non-spesifik bağlanmaları önlemek amacıyla %10 ‘goat’ serum eklendi. Plak üstü kapalı şekilde 24 saat oda ısısında bekletildikten sonra 1/100 dilüe edilmiş hasta serumları eklenerek bir gece +4°C de bekletildi. Her bir kuyucuğa %1 ‘bovine’ serum ve %0,05 ‘Tween’ 20 eklenmiş 1/20000 PBS tampon içinde konjugat eklendi. Son aşamada 3,3’,5,5’ tetrametil benzidin eklenmesi ile renk oluşumu gözlemlendi. Plak 450 nm de okutularak hasta ve kontrol örnek absorbanları kaydedildi (95).

Çalışma için gerekli plaklar *Immunosorp*, *Nucn. Denmark*'dan, diğer kimyasallar *Sigma*'dan temin edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen AS'li 30 hastanın 15'i erkek, 15'i kadın olup yaş ortalamaları  $37,0 \pm 11,8$  idi. Kontrol grubu 15'i erkek ve 15'i kadından oluşuyordu ve yaş ortalamaları  $36,3 \pm 11$  idi (Tablo-8). Yaş ortalama ve dağılımları her iki grupta benzerdi ( $p > 0,05$ ).

Tablo-8: Olguların yaş dağılımları

Ankilozan spondilitli grup		Sağlıklı kontrol grubu	
Ortalama yaş	Minimum-Maksimum	Ortalama yaş	Minimum-Maksimum
$37,0 \pm 11,8$	18-60	$36,3 \pm 11$	19-58

AS'li ve sağlıklı kontrol grubunun ölçülen anti-BİP düzeyleri optik dansite oranı (OD) olarak Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: AS'li hasta ve kontrol gruplarının bulunan anti-BİP antikor düzeyleri

	AS'li grup	Kontrol grubu
1	1,537	1,495
2	1,433	1,462
3	1,468	1,497
4	1,502	1,4
5	1,495	1,446
6	1,502	1,535
7	1,52	1,476
8	1,425	1,476
9	1,483	1,518
10	1,488	1,453
11	1,549	1,475
12	1,48	1,433
13	1,485	1,446
14	1,502	1,483
15	1,534	1,486
16	1,426	1,544
17	1,477	1,477
18	1,442	1,453
19	1,549	1,483
20	1,497	1,433
21	1,498	1,446
22	1,5	1,456
23	1,526	1,488
24	1,468	1,538
25	1,433	1,534
26	1,441	1,475
27	1,497	1,41
28	1,563	1,484
29	1,441	1,516
30	1,503	1,475

Anti-BİP antikor düzeyleri AS'li grubunda  $1,488 \pm 0,03$  OD, sağlıklı kontrol grubunda ise  $1,476 \pm 0,03$  OD bulundu. *SPSS for windows V.10* programı ile iki grup arasındaki fark student's t testi ile karşılaştırıldı. p değeri 0,204 bulundu. Bulunan p değeri  $>0,05$  olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

SpA grubu hastalıklardan en sık görülen AS'in patogenezinde HLA-B27'nin rolüne ilişkin çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerin en önemlilerden biri son zamanlarda üzerinde durulan ER stresi ve protein katlanma bozukluğudur. ER stresi görülen durumlarda, ER'da sentezlenen ısı şık proteinleri artrit patogenezinde suçlanmaktadır. Bu ısı şok proteinlerinden biri de BİP'tir. HSP'ne karşı antikor oluşumu RA, Behçet hastalığı, tiroidit, gibi otoimmün enflamatuvar hastalıklarda gösterilmiştir. Yine ER stresinin yüksek olduğu DM hastalarında anti-BİP antikor varlığı gösterilmiştir. Bu antikorlar ile ilgili romatolojik hastalıklarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada antikor varlığının RA tanısında orta derecede yüksek duyarlılık (%73) ve özgüllüğe (%71) sahip olduğunu göstermektedir. AS hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastalanmamıştır. Bu veri eksikliğinden yola çıkarak AS'te anti-BİP antikor varlığını araştırdığımız çalışmada antikor düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı.

Bodman ve Corrigal tarafından deneysel RA modellerinde BİP'in otoantijen rolü oynadığı gösterilmiştir (106). Bu otoantikorlar Blass (107) ve Young-Min tarafından da gösterilmiştir (109). Ancak JİA'te bu gösterilememiştir. (109). Bodman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R.A'li 96 hasta ile diğer enflamatuvar eklem hastalığı (Psoriyatik artrit, SLE, Dev Hücreli artrit, PMR, AS, palindromik artrit, seronegatif artrit, belirlenemeyen artrit, poliartrit, reaktif artrit, skleroderma, miks bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı ve enflamatuvar kas hastalığı gibi) olan 51 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, sadece RA'li hastalarda anti-BİP antikor düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Ancak bu çalışmanın özelliği AS'in ayrı bir grup olarak alınmaması, diğer enflamatuvar hastalıklar arasında değerlendirilmesi ve sadece 8 AS olgusunu içermesidir. Bu sınırlayıcı özelliklerine rağmen sonuçta çıkan veriler çalışmamızı desteklemektedir.

Anti-BİP otoantikor oluşum mekanizmaları halen tam olarak açıklanamamıştır. RA'te anlamlı olan bu antikorlar Juvenil İdiopatik artritte saptanmamıştır.

ER stresi de anti-BİP antikor oluşumu ile otoimmünite arasındaki ilişkinin temelini Ro antijeni ile açıklayan çalışmalar bulunmaktadır. SpA'lerin patogenezinde Ro antijeni ile ilgili veri yoktur.

Yine AS'in patogenezinde suçlanan HLA-B27'nin katlanma bozukluğunun ER'da oluşturduğu stres daha çok artritogenik peptid teorisi ile ilişkilendirilmiş ve kronik

enflamasyonda daha çok sitotoksik T hücre yanıtı suçlanmıştır. Humoral yanıtın çok hücreli yanıtın önemli rol oynaması da otoantikor oluşmasını açıklayabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-Katlanma bozukluğu içeren HLA-B27 dimerlerinin ER stresini arttırdıkları, artmış ER stresinin ise otoimmüniteyi tetiklediği gösterilmiştir. RA, diyabet mellit, otoimmün tiroidit gibi ER stresinin arttığı hastalıklarda anti-BİP, anti-HSP antikorların varlığı saptanmıştır. SpA'lerin HLA-B27 ile güçlü ilişkisi bilinmektedir. SpA etiyopatogenezinde katlanma bozukluğu gösteren veya katlanmamış HLA moleküllerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda anti-BİP antikor varlığını araştırmaya yönelik yaptığımız çalışmada AS'te anti-BİP antikor düzeyinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu daha önce Bodman ve arkadaşlarının homojen olmayan sadece 8 AS'li hastayı içeren heterojen bir enflamatuvar romatolojik hasta grubu ile yaptıkları çalışmanın sonucu ile benzerdir.

2-ER stresinin otoimmünite ile ilişkisi konusunda yayınlanan raporlardan birinde BİP'in klinik anlamlılığı olan Ro otoantijeni ile ilgili olduğu gösterilmiştir. AS patogenezinde ER stresinin rolü kabul edilmesine Ro antijeni ile ilişki gösterilememiştir.

3-Artritogenik peptid teorisinde HLA-B27 ağır zincir/ $\beta_2$  mikroglobulin kompleksinin oluşturduğu '*self-peptid*'in CD8+ T hücrelerinin hedefi haline geldiği ve bu peptidlerin oluşturduğu CD8+ T hücre yanıtının kronik enflamasyon sürecinde sitotoksik sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. AS'li hastalarda anti-BİP antikor düzeyinde artış saptanmaması AS patogenezinde T hücre yanıtının hümorale yanıtta daha önemli olduğunu düşündürülebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):401-417.
2. Boyle LH, Hill Gaston JS. Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD4+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(3):404-412.
3. Oda A, Miyata M, Kodama E, Satoh H, Sato Y, Nishimaki T. Antibodies to 65Kd heat-shock protein were elevated in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):261-264.
4. Bodman-Smith MD, Corrigall VM, Kemeny DM, Panayi GS. BiP, a putative autoantigen in rheumatoid arthritis, stimulates IL-10-producing CD8-positive T cells from normal individuals. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(5):637-644.
5. Hayem G, De Bandt M, Palazzo E, Roux S, Combe B, Eliaou JF. Anti-heat shock protein 70 kDa and 90 kDa antibodies in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(5):291-296.
6. Blachere NE, Li Z, Chandawarkar RY, Suto R, Jaikaria NS, Basu S. Heat shock protein-peptide complexes, reconstituted in vitro, elicit peptide-specific cytotoxic T lymphocyte response and tumor immunity. *J Exp Med* 1997;186(8):1315-1322.
7. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 2000;6(4):435-442.
8. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005;115(10):2656-2664.
9. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol* 2005;175(4):2438-2448.
10. Panayi GS, Corrigall VM. BiP regulates autoimmune inflammation and tissue damage. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):140-142.
11. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(10):1213-1217.
12. Paggi A, Di Prima MA, Paparo BS, Pellegrino C, Faralli AR, Sinopoli MT. Anti 70 kDa heat shock protein antibodies in sera of patients affected by autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *Endocr Res* 1995;21(3):555-567.
13. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007;274(3):630-658.
14. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl3):8-18.
15. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):571-591.
16. Khan MA. Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
17. Gladman D. Clinical aspects of the spondyloarthropathies (Review). *Am J Med Sci* 1998; 316(4):234-238.
18. Leirisalo-Repo M, Sieper J. Reactive spondyloarthrtis: epidemiology, clinical features and treatment. In: M IvdHDW, editor. *Ankylosing Spondylitis*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 53–64.
19. Gladman D. Psoriatic arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1998;24:829–844.
20. Russel MG, Stockbrugger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(5):417-427.



21. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:274–278.
22. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:720–734.
23. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):850-855.
24. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. [Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years]. *Z Rheumatol* 1977;36(9-10):294-298.
25. van der Linden SM, 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 and Rheumatism* 1984;27:241–249.
26. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, Wordsworth BP, Cornelis F. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55:268-270.
27. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1823-1828.
28. Bhatia K, Prasad ML, Barnish G, Koki G. Antigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci (HLA-A, -B, -C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *Am J Phys Anthropol* 1988;75(3):329-340.
29. Khan MA, Braun WE, Kushner I, Grecek DE, Muir WA, Steinberg AG. HLA B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl* 1977;3:39-43.
30. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(4):263-269.
31. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-1227.
32. Reville J. The genetic basis of ankylosing spondylitis. current opinion in rheumatology 2006;18:332-341.
33. Amor B, Dougados M, Lustrat V, Menkes CJ, Dubost JJ, Roux H. [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142(2):85-89.
34. 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(4):361-368.
35. Granfors K, Mr-HE, De Keyser P, Khan MA, Veys EM, Yu, DT. The cutting edge of spondyloarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum* 2002;46:606-613.
36. Bollow M, FT, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis—cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:135-140.
37. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136(12):896-907.
38. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1:904-907

39. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N.Eng J Med* 1973;288:704-706.
40. Brown MA, Laval S, Brofy SH. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000;59:883-886.
41. van der Linden SM, Khan MA. The risk of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a reappraisal. *The Journal of Rheumatology* 1984;11:727-728.
42. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jong BM, Cats A. The risk developing ankylosing spondylitis in population. *Arthritis and Rheumatism* 1984;27:361-368.
43. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T-cells from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993;342:646-650.
44. Kuon W, Holzhutter HG, Appel H, Grolms M, Kollnberger S, Traeder A, Henklein P, Weiss E, Thiel A, Lauster R, Bowness P, Radbruch A, Kloetzel PM, Sieper J. Identification of HLA-B27-restricted peptides from *Chlamidia trachomatis* proteome with possible relevance to HLA-B27-associated disease. *Journal of Immunology* 2001;167:4738-4746.
45. Ugrinovic S, Mertz A, Wu P. A single nonamer from the yersinia 60-kDa heat shock protein is the target of HLA-B27-restricted CTL response in yersinia-induced reactive arthritis. *Journal of Immunology* 1997;159:5715-5723.
46. Duchmann R, Lambert C, May E. CD4C and CD8C clonal T-cell expansions indicate a role of antigens in ankylosing spondylitis; a study in HLA-B27C monozygotic twins. *Clinical and Experimental Immunology* 2001;123:315-322.
47. Frauendorf E, von Goessel H, May E, Marker-Hermann E. HLA-B27-restricted T-cells from patients with ankylosing spondylitis recognize peptides from B\*2705 that are similar to bacteria-derived peptides. *Clinical and Experimental Immunology* 2003;134:351-359.
48. Scofield RH, Kurien B, Gross T. HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995;345:1542-1544.
49. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R. CD8CT-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted selfpeptide correlates with ankylosing spondylitis. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;106:47-53.
50. Hulsmeyer M, Fiorillo MT, Bettosini F. Dual, HLA-B27 subtype-dependent conformation of a selfpeptide. *The Journal of Experimental Medicine* 2004;199:271-281.
51. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. HLA-B27 can form a novel b2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *Journal of Immunology* 1999;162:5045-5048.
52. Malik P, Klimovitsky P, Deng LW. Uniquely conformed peptide-containing beta 2-microglobulinfree heavy chains of HLA-B2705 on the cell surface. *Journal of Immunology* 2002(169):4379-4387.
53. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277:23459-23468.
54. Kollnberger S, Bird LA, S M-Y. Cell surface expression and immune receptor recognition of HLAB27 homodimers. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:2972-2982.
55. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *Journal of Immunology* 2004;173:1699-1710.

56. Boyle LH, Goodall, Opat SS, Gaston JSH. The recognition of HLA-B27 by human CD4CT lymphocytes. *Journal of Immunology* 2001;167:2619–2624.
57. Laitio P, Virtala M, Salmi M, Pelliniemi LJ, Yu DT, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells. *Eur J Immunol* 1997;27(6):1331-1338.
58. Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, DeLay ML, Colbert RA, Sistonen L. Enhanced intracellular replication of *Salmonella enteritidis* in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2255-2263.
59. Saarinen M, Ekman P, Ikeda M, Virtala M, Gronberg A, Yu DT. Invasion of *Salmonella* into human intestinal epithelial cells is modulated by HLA-B27. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):651-657.
60. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163(12):6665-6670.
61. Antoniou AN, Ford S, Taurog JD, Butcher GW, Powis SJ. Formation of HLA-B27 homodimers and their relationship to assembly kinetics. *J Biol Chem* 2004;279(10):8895-8902.
62. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002;277(26):23459-23468.
63. Tran TM, Satumtira N, Dorris ML, May E, Wang A, Furuta E. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP. *J Immunol* 2004;172(8):5110-9.
64. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 2005;74:739-789.
65. Harding HP, Calton M, Urano F, Novoa I, Ron D. Transcriptional and translational control in the Mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2002;18:575-599.
66. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;108(7):949-955.
67. Gu J, Rihl M, Marker-Hermann E, Baeten D, Kuipers JG, Song YW. Clues to pathogenesis of spondyloarthritis derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles. *J Rheumatol* 2002;29(10):2159-2164.
68. Breban M HR, Richardson JA & Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLAB27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *The Journal of Experimental Medicine* 1993;178:1607–1616.
69. Breban M, Fernandez-Sueiro JL, Richardson JA. T-cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. *Journal of Immunology* 1996;156:794–803.
70. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of Experimental Medicine* 1994;180:2359–2364.
71. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS. Normal luminal bacteria, especially bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human b2 microglobulin transgenic rats. *The Journal of Clinical Investigation* 1996;98:945–953.
72. Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infection and Immunity* 1999;67:2969–2974.

73. Sartor R. Colitis in HLA-B27/beta 2 microglobulin transgenic rats. *International Reviews of Immunology* 2000;19:39–50.
74. Taurog JD, Maika SD, Satumtira N. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunological Reviews* 1999;169:209–223.
75. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clinical Microbiology Reviews* 2004;17:348–369.
76. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:1128–1132.
77. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint, Bone, Spine* 2002;69:463–467.
78. Gratacos J, Collado A, Filella X. 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. *British Journal of Rheumatology* 1994;33:927–931.
79. Claudepierre P, Rymer JC, Chevalier X. IL-10 plasma levels correlate with disease activity in spondyloarthropathy. *The Journal of Rheumatology* 1997;24:1659-1661.
80. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z. Low T-cell production of TNF $\alpha$  and IFN  $\gamma$  in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60:36–42.
81. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T-cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:561–564.
82. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology* 2004;5:987–995.
83. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews. Immunology* 2004;4:499-511.
84. Corr M. The tolls of arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2233–2236.
85. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. *Clin North Am* 1998;24:663-915.
86. Oliveri I, Salvani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondylarthritis: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:280-284.
87. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondylarthropathies. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:107-113.
88. Calin A. Spondylarthritides. New York: Oxford Univ Pr; 1998.
89. Job-Deslandre C. Juvenile spondylarthropathy. Paris: Presse Med; 2000.
90. Sieper J, Rudveilet M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002;46:319-327.
91. Höhler TM-H, E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:273-279.
92. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860-2865.
93. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, Figueroa M. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000;19:445-449.
94. Kılıçturgay K. İmmunoloji İstanbul: Motif Matbaacılık; 2003.

95. Bodman-Smith MD, Corrigan VM, Berglin E, Cornell HR, Tzioufas AG, Mavragani CP. Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1283-1287.
96. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115(5):1111-1119.
97. Emmi L, Salvati G, Brugnolo F, Morchiono T. Immunological aspects of Behcet's Disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:687-691.
98. Purcell AW, Todd A, Kinoshita G, Lynch TA, Keech CL, Gething MJ. Association of stress proteins with autoantigens: a possible mechanism for triggering autoimmunity? *Clin Exp Immunol* 2003;132(2):193-200.
99. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, Rawat R, Cutting S, Thapliyal R. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1824-1835.
100. Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Nishioka K, Nakajima T. Rheumatoid arthritis as a hyper-endoplasmic-reticulum-associated degradation disease. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):181-186.
101. Holoshitz J, Klajman A, Drucker I, Lapidot Z, Yaretzky A, Frenkel A. T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* 1986;2(8502):305-309.
102. Kaufmann SH. Heat-shock proteins: a link between rheumatoid arthritis and infection? *Curr Opin Rheumatol* 1990;2(3):430-435.
103. Ottenhoff TH, Torres P, de las Aguas JT, Fernandez R, van Eden W, de Vries RR. Evidence for an HLA-DR4-associated immune-response gene for *Mycobacterium tuberculosis*. A clue to the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Lancet* 1986;2(8502):310-313.
104. Schultz DR, Arnold PI. Heat shock (stress) proteins and autoimmunity in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(6):357-374.
105. Breloer M, Fleischer B, von Bonin A. In vivo and in vitro activation of T cells after administration of Ag-negative heat shock proteins. *J Immunol* 1999;162(6):3141-3147.
106. Corrigan VM, Bodman-Smith MD, Fife MS, Canas B, Myers LK, Wooley P. The human endoplasmic reticulum molecular chaperone BiP is an autoantigen for rheumatoid arthritis and prevents the induction of experimental arthritis. *J Immunol* 2001;166(3):1492-1498.
107. Blass S, Union A, Raymackers J, Schumann F, Ungethüm U, Müller-Steinbach S. The stress protein BiP is overexpressed and is a major B and T cell target in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):761-771.
108. Erlich G. *Behcet's Disease*. St Luis: Mosby; 1996.
109. Young-Min SA HJ, Heycook C, Kelly C. Anti-BiP antibody levels in juvenile idiopathic arthritis (JKA). *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(Letters to the editor.):1305-1306.