

Bir Üniversite Hastanesinde Anti-DFS70 Antikor Pozitif Olguların İki Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi

Two-Year Retrospective Evaluation of Anti-DFS70 Antibody Positive Cases in a University Hospital

Rahime Aksoy*¹, Ebru Us**²

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji-1 Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Aksoy R, Us E. Bir üniversite hastanesinde Anti-DFS70 antikor pozitif olguların iki yıllık retrospektif değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):393-99.

Öz

Amaç: Anti-nükleer antikorların (ANA) varlığı sistemik bağ dokusu hastalıklarının önemli göstergelerindedir. Anti-DFS70 otoantikorunun sağlıklı bireylerde de görüldüğü bilinmektedir ve hastalıklarla ilişkisi henüz belirlenmemiştir. Çalışmamızda, İndirekt İmmün Floresan-ANA (IIF-ANA) ve İmmünoblot yöntemi ile anti-DFS70 antikor pozitifliği saptanmış hastaların klinik yakınma, tanıları ve inflamasyon parametreleri [C-reaktif protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ve Romatoid Faktör (RF)] ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, 4–90 yaş aralığında 412 (%91.5) kadın, 38 (%8.5) erkek, 450 hasta dâhil edildi. Hastaların klinik tanıları ve inflamasyon parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yakinmalar, ağrı (126/136) ve döküntü, nefes darlığı, kaşıntı (10/136) idi. Ağrı yakınması olan hastaların 81'inde (%64.3) inflamasyon belirlenemezken, 45'inde (%35.7) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). İnfamasyon, bağ dokusunun sistemik tutulumu olan hastaların 106'sında (%67.9) negatif, 50'sinde (%32.1) pozitif ($p<0.001$), ürtikerli hastaların 19'unda (%95) negatif, 1'inde (%5) pozitif bulundu ($p<0.001$). Kesin tanı alan 60 hastanın 10'unun bağ dokusunun sistemik tutulumu, 10'unun ürtiker, 40'ının ise farklı tanıları vardı.

Sonuç: Çalışmamızda, DFS70 pozitifliğinin kadınlarda daha yüksek olduğu ve bu paternin pek çok hastalığa eşlik edebileceği sonucuna varıldı. Çalışmamız ağrı yakınmasının nedeninin inflamasyon parametreleri de elendiğinde DFS70 antikoruna olabileceğini ve ürtiker ile DFS70 otoantikorları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-nükleer antikorlar, DFS70, IIF-ANA, immünoblot, enflamasyon

ABSTRACT

Objective: The presence of anti-nuclear antibodies (ANA) are important indicators of systemic connective tissue diseases. Anti-DFS70 autoantibody is also known to be found in healthy individuals and has not yet been identified in relation with diseases. The aim of our study was to investigate the relationship between clinical complaints, diagnoses and inflammation parameters [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and rheumatoid factor (RF)] of patients with anti-DFS70 antibody positivity detected by Indirect Immune Fluorescent-ANA (IIF-ANA) and Immunoblot method.

Method: A total of 450 patients, 412 (91.5%) women and 38 (8.5%) men, between the ages of 4–90, were included in the study. The clinical diagnoses and inflammation parameters of the patients were evaluated retrospectively.

Results: Complaints were pain (126/136) and rash, dyspnea, pruritus (10/136). While inflammation was not detected in 81 (64.3%) of the patients with pain complaints, it was found in 45 (35.7%) and was found to be statistically significant ($p=0.001$). Inflammation was found to be negative in 106 (67.9%) patients with systemic involvement of connective tissue, positive in 50 (32.1%) patients ($p<0.001$), negative in 19 (95%) and positive in 1 (5%) patients with urticaria ($p<0.001$). Ten of the 60 patients with a definitive diagnosis had systemic involvement of the connective tissue, 10 had urticaria, and 40 had different diagnoses.

Conclusion: It was concluded that DFS70 positivity was higher in women and this pattern may accompany many diseases. Our study suggests that the cause of pain may be the DFS70 antibody when inflammation parameters are eliminated, and that there may be a relationship between urticaria and DFS70 autoantibodies.

Keywords: Anti-nuclear antibodies, DFS70, IIF-ANA, immunoblot, inflammation

Alındığı tarih / Received:
12.04.2021 / 12.April.2021

Kabul tarihi / Accepted:
02.08.2021 / 02.August.2021

Erken çevrimiçi / First Published:
23.09.2021 / 23.September.2021

ORCID Kayıtları

R. Aksoy 0000-0001-8433-3627
E. Us 0000-0001-9705-1792

✉ rahimeaksoy77@yahoo.com

GİRİŞ

Anti nükleer antikorlar (ANA); hücre çekirdeğindeki yapılara karşı oluşan antikorlardır ve çoğunlukla sistemik otoimmün hastalıkların teşhisinde kullanılır^(1,2). Otoantikorların saptanması; tanı, prognoz ve bazı durumlarda bu hastalıkların klinik takibi ve tedavisine yardımcı olurlar⁽³⁾. Yoğun ince benekli (DFS70) olarak tanımlanan bir antinükleer antikor ilk olarak 1994 yılında, Ochs ve ark.⁽⁴⁾ tarafından interstisyel sistitli hastalarda rapor edilmiştir. Yoğun ince benekli (DFS70-LEDGF) boyanma modelinde antikor, 70-kDa'luk lens epitelyum kaynaklı büyüme faktörüne (LEDGF) karşı olup, mitotik hücrelerin kromozomunun ve interfazdaki nükleusun yoğun ince benekli boyanma göstermesi ile karakterizedir^(5,6).

Anti-DFS70 antikorları, çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklar, kanser, HIV pozitifler, alopesi areatali ve atopik dermatitli hastalarda pozitif bulunurken, sağlıklı bireylerde de değişken oranlarda pozitif bulunduğu bilinmektedir^(2,7). Anti-DFS70 otoantikorlarının koruyucu, patojenik veya sensör rollerinden hangilerine sahip olduğu hâlâ bilinmemektedir. Nükleer yoğun ince benekli boyanma modelinin gözlenmesi genellikle ANA-ilişkili romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde karşılaşılan bir olgudur. Tek başına anti-DFS70 antikor pozitifliği ANA ilişkili romatizmal hastalığı olanlarda %1'den daha az, sağlıklı bireylerde ise %22'ye kadar saptanabilmektedir^(6,8).

Akut faz yanıtı; enfeksiyon, inflamasyon ve travmaya karşı ortaya çıkan özgün olmayan bir süreçtir. Temelde enfeksiyonun vücuda olan zararlarının kontrol edilmesi amaçlanır. ESR, CRP, akut faz yanıtının birer parçasıdır ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında sıklıkla kullanılan indirekt tanı yöntemleridir^(9,10).

İnflamasyon biyobelirteçlerinden CRP, ESR ve genellikle romatizmal hastalıkların tanısında kullanılan RF sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir. RF testi aynı zamanda romatoid artrit, karışık bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz mononükleoz gibi bazı viral

hastalıklar ve bazı akut iltihabi hastalıklarda da pozitif bulunduğu için seçilmiştir^(11,12). ANA, RF ve akut faz reaktanları potansiyel otoimmüniteyi tanımlamak için kullanılan laboratuvar testlerindedir. Bu çalışmada, DFS70 antikor pozitifliği ile hastalık ilişkisini ortaya koyabilmek için hastaların klinik yakınma, ön tanı ve kesin tanıları ve inflamasyon parametreleri olan CRP, RF ve ESR değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (12.09.2019 tarih ve 13-64-19 karar No.) onaylanmıştır.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji-1 Laboratuvarı'na 11.08.2017-12.09.2019 tarihleri arasında IIF-ANA testi istemi ile gönderilen ve indirekt immunfloresan ve İmmünoblot yöntemi ile Anti-DFS70 otoantikor pozitifliği tespit edilen 450 hasta dâhil edilmiştir. DFS70 varlığının saptanması için "Antibodies against cell nuclei"-IgG (Euroimmun, Lübeck, Almanya) test kitleri kullanılmış, hasta serumları 1/100 oranında dilüe edilerek çalışılmıştır. Üretici firmanın test prosedürleri doğrultusunda çalışılan IIF testinin, değerlendirilmesinde floresan mikroskop (Zeiss, Almanya) kullanılmıştır. Yoğun ince benekli (Anti-DFS70) patern, HEp-2 hücrelerinin nükleoplazmalarının ve metafaz safhasındaki hücrelerin kromozomal alanlarının yoğun, heterojen benekli boyanması, beneklerin büyüklük, parlaklık ve yoğunluklarının farklılıklar göstermesi ile tanımlanmıştır. Mikroskopik değerlendirmede 40x objektifler kullanılmış ve iki bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. HEp-2 substratlarında bu paternin tanınması, diğer nükleer paternlerle karıştırılabileceği için zordur. Bu nedenle, anti-DFS70 otoantikorlarının varlığı pozitif bir DFS70 IIF-ANA sonucunun ardından immünoblot yöntemi ile doğrulanmıştır. İmmünoblot testi Euroline ANA Profile 3 plus DFS70 (IgG) (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kiti ile üretici firma prosedürlerine uyularak çalışılmıştır. Beraberinde farklı ANA paterni belirlenen örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Anti-DFS70 antikor pozitifliği saptanan tarihte CRP, RF ve ESR

Tablo 1. DFS 70 paterni tespit edilen hastaların yaş dağılımları.

Yaş	Sayı	%
4-20	49	10.9
21-40	180	40
41-60	145	32.2
61-80	73	16.2
81-90	3	0.7
Toplam	450	100

değerleri de taranmıştır. Yaş ve cinsiyet bilgileri bulunan hastaların klinik bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.

İstatistiksel analiz: Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 11.5 (ABD) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde n (%) olarak verilmiş, p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen yaş aralığı (4-90) (Tablo 1) olan 450 hastanın 412'si (%91.5) kadın, 38'i (%8.5) erkektir. Kırk yaş üzerinde otoimmün hastalık görülme sıklığı arttığından hastaları 40 yaş üzeri, 40 yaş ve altı olarak iki kategoriye ayrılarak yaş ve inflamasyon parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 2). İnfamasyon parametrelerinin 40 ve altı yaş hastaların 184'ünde (%80.3) negatif, 45'inde (%19.7) pozitif olduğu ($p<0.001$), 40 yaş üstündeki hastaların 133'ünde (%60.2) negatif, 88'inde (%39.8) pozitif olduğu ($p=0.005$) tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yakınması olan 136 hastanın 126'sı ağrı, 10 hasta ise döküntü, nefes darlığı ve kaşıntı yakınmaları ile başvurduğu belirlendi. Yakınması olan 136 hastadan 88'inde (%64.7) inflamasyon bulgusu yokken, 48'inde (%35.3) inflamasyon bulgusuna rastlandı. Ağrı yakınması olan hastaların 81'inde (% 64.3) inflamasyon bulgusu negatifken 45'inde (%35.7) inflamasyon bulgusu pozitif ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Diğer yakınmaları ise 7 hastada (%70) inflamasyon bulgusu negatif bulunurken, 3 hastada (%30) inflamasyon bulgusu pozitif olarak saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. DFS 70 paterni belirlenen hastaların yakınma, ön tanı, kesin tanılarına göre enfeksiyon bulguları.

	ESR, CRP, RF		Toplam	p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)		
YAŞ	317 (70.5)	133 (29.5)	450	<0.001
<=40	184 (80.3)	45 (19.7)	229	0.005
>40	133 (60.2)	88 (39.8)	221	
YAKINMA	88 (64.7)	48 (35.3)	136	0.001
Ağrı	81 (64.3)	45 (35.7)	126	0.206
Diğer	7 (70.0)	3 (30.0)	10	
ÖN TANI	264 (70.6)	110 (29.4)	374	
BDST	106 (67.9)	50 (32.1)	156	<0.001
Eklemler ağrısı	42 (67.7)	20 (32.3)	62	0.005
EDB	37 (71.2)	15 (28.8)	52	0.002
Ürtiker	19 (95.0)	1 (5.0)	20	<0.001
Diğer	60 (71.4)	24 (28.6)	84	<0.001
KESİN TANI	40 (66.7)	20 (33.3)	60	
BDST	7 (70)	3 (30)	10	0.317
Ürtiker	8 (80.0)	2 (20)	10	0.058
Diğer	25 (62.5)	15 (37.5)	40	0.086

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C Reaktif Protein, RF: Romatoid faktör, BDST: Bağ dokusunun sistemik tutulumu, EDB: Eklemin diğer bozuklukları

olmadığı görüldü ($p=0.206$) (Tablo 2).

Ön tanı alan hastaların 156'sı bağ dokusunun sistemik tutulumu (BDST), 62'si eklem ağrısı, 52'si eklemin diğer bozuklukları (EDB), 20'si ürtiker, 84'ü farklı tanıları aldıkları saptandı. Üç yüz seksen altı hastadan 264'ünde (%70.6) inflamasyon bulgusu yokken, 110'unda (%29.4) inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır. İnfamasyon bulgularına bakıldığında ise BDST'li hastaların 106'sı (%67.9) negatif, 50'si (%32.1) pozitif ($p<0.001$) olarak belirlendi. Eklem ağrısında, 42'si (%67.7) negatif, 20'si (%32.3) pozitif ($p=0.005$), EDB'li hastaların 37'si (%71.2) negatif, 15'i (%28.8) pozitif ($p=0.002$), ürtikerli hastaların 19'u (% 95) negatif, 1'i (%5) pozitif ($p<0.001$), diğer hastaların 60'ı (%70.6) negatif, 24'ü (%28.6) pozitif bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2).

Kesin tanı alan hastaların 10'u BDST, 10'u ürtiker, 40'ı farklı tanıları (Tablo 3) aldığı görüldü. Altmış hastadan 40'ında (%66.7) inflamasyon bulgusu yokken, 20'sinde (%33.3) inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır. İnfamasyon bulgularına bakıldığında ise BDST'li hastaların 7'si (%70) negatif, 3'ü (%30) pozitif ($p=0.317$), ürtikerli hastaların, 8'i (%80) negatif, 2'si (%20) pozitif ($p=0.058$) bulundu. Diğer hastaların 25'i (%62.5) negatif, 15'i (%37.5) pozitif bulundu (Tablo 2).

Tablo 3. DFS 70 paterni saptanan hastaların klinik kesin tanıları.

Tanı	Sayı	%
Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)	2	3.3
Alerjik rinit	2	3.3
Amiloidozis	1	1.7
Anjionörotik ödem	1	1.7
Ankilozan spondilit	4	6.6
Astım	3	5
Bağ dokusunun sistemik tutulumu	10	16.6
Behçet hastalığı	2	3.3
Dermatit	1	1.7
Eklem ağrısı	4	6.6
Eklem diğer bozuklukları	2	3.3
Fibromiyalji	3	5
Gonartroz	1	1.7
Karaciğer hastalığı	1	1.7
Kronik böbrek yetmezliği	1	1.7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1	1.7
Lupus eritematozus	1	1.7
Morphea	1	1.7
Poliartroz	1	1.7
Reynaud sendromu	2	3.3
Romatoid artrit	3	5
Sarkoidoz	1	1.7
Sjögren sendromu	1	1.7
Takayasu arteriti	1	1.7
Ürtiker	10	16.6
Toplam	60	100.0

TARTIŞMA

Çalışmamızda, anti-DFS70 antikor pozitiflikleri altın standart test olan IIF-ANA ile belirlenen ve immüno-blot yöntemi ile onaylatılan hastaların, klinik yakınma, ön tanı ve kesin tanıları ve inflamasyon parametreleri olan CRP, RF ve ESR değerleri ile anti-DFS70 antikor pozitiflikleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

DFS70 boyama paterni mitotik hücrelerin kromozomunun ve interfazdaki nükleusun yoğun ince benekli boyanma göstermesi ile karakterizedir^(5,6). Son zamanlarda, düşük seviyeli bir DFS paterni tanımlanmış ve International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP) sınıflandırma algoritmasına bir “yalancı DFS” örüntüsü olarak dâhil edildi⁽¹³⁾. IIF-ANA testi ile belirlenen DFS70 paterleri immüno-blot yöntemi ile doğrulandı.

Çalışmamızda, DFS70 paternindeki ANA pozitifliğinin kadın (n=412) hastalarda, erkek (n=38) hastalara göre sık görüldüğü saptandı. Bu sonuç, otoimmün hastalıkların kadınlarda erkeklere göre daha sık

görüldüğünü bildiren daha önceki çalışmalarla uyumlu bulundu^(14,15). Hastaların dekatlara göre yaş dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. Oranların kadın hastalarda oldukça yüksek olması bu hastaların otoimmün hastalık yönünden taranması gerekliliğini düşündürmektedir. Buna karşılık, çalışmamızdaki anti-DFS70 pozitif erkek sayısının kesin sonuçlara varmak için yetersiz olduğu düşünülebilir.

DFS70 paterni en sık 21–40 yaş (179 hasta, %39.8) ve 41–60 yaş (146 hasta, %32.5) aralığında, en az 81–90 yaş (3 hasta, %0.6) aralığındaki hastalarda belirlenmiştir. Otoimmün hastalıkların 20–60 yaş arasında kadınlarda daha fazla görülmesi bulgularımızla da uyumludur⁽¹⁶⁾. Watanabe ve ark.⁽⁸⁾ anti-DFS70 antikorlarının 35 yaşın altındaki bireylerde 35 yaşın üzerindeki bireylere göre anlamlı olarak daha sık olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda, 40 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalarda DFS70 antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda, ileri yaşlarda DFS70 paterni görülme sıklığının azaldığı saptandı ve bu bulgu diğer çalışmalarla uyumlu bulundu⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. İnflamasyonun 40 yaş altı hastaların 184’ünde (%80.3) negatif, 45’inde (%19.7) pozitif olduğu (p<0.001) 40 yaş üstü hastaların 133’ünde (%60.2) negatif, 88’inde (%39.8) pozitif olduğu (p=0.005) görüldü. Bu sonuçlar bize yakınma, ön tanı, kesin tanı yönünden değerlendirilen hastaların hastaneye başvuru nedeninin DFS70 antikoru neden olduğu semptomlar olduğunu düşündürdü. Başvuru yapan hastaların ağrı yakınmasının inflamasyon kaynaklı olmadığı belirlendi.

Takeichi ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada, DFS70 aktivasyonu ve inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu ve DFS70’in keratinositlerden TNF ve IL-8 sitokinlerinin salınmasını uyardığını gösterdiler. Proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlaması DFS70 antikorları ile birlikte bir inflamasyonun da gerektiğini düşündürmektedir. Bulgularımız DFS70 ve inflamasyon arasında bir ilişki olmadığını düşündürdü. Sağlıklı popülasyonda yüksek DFS70 otoantikor prevalansı ve ANA ile ilişkili otoimmün romatizmal hastalıklar arasında negatif ilişki bildiren çalışmalar söz konusudur^(3,8). Ayrıca DFS70’in, stres, antioksidan ve diğer koruyucu genleri transkripsiyonel olarak aktive ederek çevre-

sel stres faktörlerine karşı hücrel korumayı teşvik ettiği varsayılmaktadır⁽²¹⁾. Bulgularımız bu otoantikorumun 40 yaş altında koruyucu rolleri olabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastalarda en sık rastlanan yakınmaların ağrı olduğu görülmüştür (126 hasta, %92.6). Bu hastalar ağrı kaynağı olabilecek inflamasyon parametresi yönünden değerlendirildiğinde ise hastaların 81'inde (%64.3) inflamasyon bulgusu negatifken, 45'inde (%35.7) inflamasyon bulgusu pozitif bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.001$). Bu sonuçlar bize ağrı kaynağının DFS70 antikoruna olabileceğini düşündürmektedir. Jeong ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları bir çalışmada, DFS70 antikorunun fibromiyalji (FM), hastalarında diğer SLE hastalarına oranla daha fazla bulunduğunu göstermişlerdir. Bilindiği üzere FM tanısı koymak için spesifik bir biyobelirteç yoktur. Çalışmamızda, fibromiyalji kesin tanı almış 60 hastanın 3'ünde mevcuttu. Çalışma grubumuzdaki hastaların bu yönden değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda ön tanı alan hastaların 156'sı BDST, 62'si eklem ağrısı, 52'si EDB, 20'si ürtiker ön tanısı almışlardı. BDST'li hastaların inflamasyon parametrelerine bakıldığında, 106'sı (%67.9) negatif, 50'si (%32.1) pozitif olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 62'sinde (%16.6) eklem ağrısı olduğu belirlendi. Eklem ağrısı belli bir hastalığa spesifik değildir, inflamasyonla seyreden çok farklı hastalık gruplarında görülebilmektedir. Çalışmamızda, inflamasyon parametreleri eklem ağrısı bulunan hastaların, 42'sinde (%67.7) negatif, 20'sinde (%32.3) pozitif olarak saptandı. ($p=0.005$). Farinotti ve ark.⁽²³⁾ yaptıkları çalışmada, antikorların, belirgin doku hasarı veya iltihabı olmayan koşullarda da ağrı nöronlarını etkileyebildiğini göstermişlerdir. Ağrı olgusu duyuşsal, bireysel ve çevresel birçok öğeden etkilenen subjektif bir duygudur. Psikososyal faktörler, ruh hâli ve yaş da ağrı algısını etkileyebilmektedir. Son araştırmalar, otoantikorların da doğrudan ağrı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. IgG aracılı ağrı bozukluklarının, krampolar, spazmlar, yanma, parestezi, delici ağrı ve kaşıntı gibi örtüşen ağrı semptomlarına sahip olduğu

bilinmektedir⁽²⁴⁾. RA hastalarından veya artrit farelerden sağlıklı farelere saflaştırılmış antiserüline protein antikorları (ACPA) gibi IgG otoantikorların intravenöz enjeksiyonu, iltihaplanmaya neden olmadan ağrıya ve artan ısı ve soğuga duyarlılığa neden olmuştur. Bu durum, otoantikorların ağrıya özgü bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda (CRPS) dolaşımdaki antikor düzeylerini önemli ölçüde azaltan plazma değişimi, otoantikorların hastalık semptomlarına neden olmadaki rolünü de desteklemektedir⁽²⁵⁾. Nöroblastomun disialoganglioside'a karşı antikorlarla tedavisinde, bir yan etki olarak şiddetli ağrı gelişmiştir. Bu durum bazı IgG'lerin ağrıyı indükleyebileceğini göstermektedir⁽²⁶⁾. Bu sonuçlar, eklem ağrılarının DFS70 otoantikoru kaynaklı olabileceğini düşüncemizi desteklemektedir. Yine de DFS70 otoantikorumun ağrı etiolojisindeki rolünün araştırılması ve anlaşılması için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Ürtiker kısa süreli, eritemli, geçici dermal ödem ve vazodilatasyona bağlı deri kabarıklıklarının görüldüğü kaşıntılı bir dermatolojik hastalıktır. ANA'nın etki mekanizması ve alerjik hastalıklarla ilişkisi iyi anlaşılmamıştır. Otoimmün bir temelin, kronik spontan ürtiker olgularının yaklaşık yarısından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İsrail'de ürtiker tanısı konan 12.778 hastaya ilişkin veriler toplanarak yapılan bir çalışmada, ANA, ürtikerli kadın ve erkeklerde kontrol grubundan daha yaygın bulunmuştur. Hangi otoantikorun pozitif bulunduğu ile ilgili bir bilgi verilmemiştir. RA, ürtikerli hastalarda en sık görülen ikinci otoimmün hastalık olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonda RA'nın görülme sıklığı %0.5 ile %1.1 arasında bildirilmişken, ürtikerli kadın hastaların %1.9'unda bulunmuştur. Hastaların çoğuna (%82.9) ürtiker tanısından sonraki 10 yıl içinde RA tanısı konmuştur ve %3.9'u ürtiker tanısından sonraki ilk 6 ayda tanı almıştır⁽²⁷⁾. Erişkin kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %40-50'sinde kendi dokularına karşı oluşmuş otoantikorların rol oynadığı bilinmektedir⁽²⁸⁾. Çalışmamızda, ürtikerli 20 hastanın inflamasyon parametrelerine bakıldığında, 19'unda (%95) negatif, 1'inde (%5) pozitif olduğu belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). DFS70 otoantikoru dermatolojik hastalıklar yönünden de değerlendirildi-

rilmelidir. Bizim sonuçlarımız da ürtiker oluşturan nedenin inflamasyondan bağımsız olarak DFS70 otoantikoruna kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür.

Otoimmünite ile ilgili olarak, son kanıtlar bu antiko- run, sistemik otoimmün hastalığa ilerlemeyen pozitif ANA'lı bireylerin ayırt edilmesinde yararlı bir biyolo- jik belirteç olarak önemini göstermiştir⁽³⁾. Çalışmamızda, DFS70 otoantikoruna bulunan, farklı sis- temleri ve farklı organları ilgilendiren pek çok hasta- lık saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki hastalarda en çok konulan kesin tanı 10 (%16.6) hasta ile ürtiker olmuştur ve bu da bize ürtiker ile DFS70 otoantikor- ları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmekte- dir.

Bizzaro ve ark.⁽²⁹⁾ yaptığı çalışmada, neoplastik hasta- lığı olan hasta grubunda 334 kişiden 6'sında (%1.8) DFS70 antikor pozitifliği gösterilmiştir. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz DFS70 pozitifliği olan hiçbir hastada kanser tanısı saptanmadı. Çalışmaya aldığımız 450 hastanın yalnızca 60'ına kesin tanı konulmuş olması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hasta dosya- larının detaylı bir şekilde tutulması gerektiğini ve bu hastaların uzun yıllar takip edilmesi gerektiğini gös- termektedir.

Etik Kurulu Onayı: Bu çalışma, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafın- dan (12.09.2019 tarih ve 13-64-19 karar No.) onay- lanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conduc- ted with the approval of Ankara University, Human Research Ethics Committee (09.12.2019/13-64-19).

Conflict of Interest: No conflict of interest was decla- red by the authors.

KAYNAKLAR

- Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:347-53. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.011>
- Sugiura K, Muro Y, Nishizawa Y, et al. LEDGF/DFS70, a major autoantigen of atopic dermatitis, is a component of kerato hyalin granules. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):75-80. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700487>
- Aragón C-C, González JD, Posso-Osorio I, et al. Anti-DFS70 antibodies: A new useful antibody in the exclusion of auto-immune diseases. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(2):104-11. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.01.003>
- Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol.* 1994;151(3):587-92. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35023-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35023-1)
- Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol.* 2015; 6: 412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>
- Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):202-16. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8564-5>
- Okamotoa M, Ogawaa Y, Watanabe A, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun.* 2004;23(3):257-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.07.004>
- Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):892-900. <https://doi.org/10.1002/art.20096>
- Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında laboratuvar bulguları. *JOPP Derg.* 2011;3(1):5-11.
- Long SS, Nyquist AC. Laboratory manifestations of infectious diseases. In: Long SS, Pickering LK and Prober CG (eds) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2008:1368-81.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
- Sáez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(1):83-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-199301000-00017>
- Infantino M, Bizzaro N, Grossi V, Manfredi M. The long-awaited 'pseudo-DFS pattern'. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):445. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1596801>

14. Owen JA, Punt J, Stranford SA. *Kuby Immunology*. 7th ed. New York:W.H. Freeman and Co, 2013:517-52.
15. Carbone T, Pafundi V, Tramontano G, et al. Prevalence and serological profile of anti-DFS70 positive subjects from a routine ANA cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):2177. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38686-5>
16. Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis*. 2012; 2012: 251730. <https://doi.org/10.1155/2012/251730>.
17. Türkoğlu G, Berkem R, Karakoç AE. Investigation of the diagnostic value of anti-dense fine speckled 70/lens epithelium derived growth factor p75 autoantibody for autoimmune diseases. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52(4): 413-24. <https://doi.org/10.5578/mb.67385>
18. Kang SY, Lee WI. Clinical significance of dense fine speckled pattern in anti-nuclear antibody test using in direct immuno fluorescence method. *Korean J Lab Med*. 2009;29(2):145-51. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.2.145>
19. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 494356. <https://doi.org/10.1155/2012/494356>
20. Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Ogawa Y, Akiyama M. LEDGF/DFS70 activates the MK2/IL6/STAT3 pathway in HaCaT. *J Dermatol Sci*. 2011;63(3):203-5. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.05.004>
21. Ochs RL, Mahler M, Basu A, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):273-93. <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0367-0>
22. Jeong J, Kim DH, Park G, Park S, Kim HS. Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):426-33. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.276>
23. Bersellini Farinotti A, Wigerblad G, Nascimento D, et al. Cartilage-binding antibodies induce pain through immune complex-mediated activation of neurons. *J Exp Med*. 2019;216(8):1904-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20181657>
24. Xu M, Bennett DLH, Querol LA, et al. Pain and the immune system: emerging concepts of IgG-mediated autoimmune pain and immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(2):177-88. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318556>
25. Dawes JM, Vincent A. Autoantibodies and pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(2):137-42. <https://doi.org/10.1097/spc.0000000000000211>
26. Raoof R, Willemsen HJLM, Eijkelkamp N. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):429-40. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex308>
27. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.043>
28. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):138-44. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3829>
29. Bizzaro N, Tonutti E, Visentini D, et al. Antibodies to the lens and cornea in anti-DFS70-positive subjects. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1107: 174-83. <https://doi.org/10.1196/annals.1381.019>