

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI



ANKİLOZAN SPONDİLİT ÖN TANILI HASTALARDA *HLA*
***B27* GEN POZİTİFLİĞİ VE NEGATİFLİĞİNİN SIKLIĞI İLE**
HASTALARIN BİYOKİMYASAL LABORATUVAR
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE GÜVEN PURTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ARSLAN

BOLU, NİSAN - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hatice GÜVEN PURTAŞ koyu karakterde yazınız tarafından hazırlanan “Ankilozan Spondilit Ön Tanılı Hastalarda *HLA B27* Gen Pozitifliği Ve Negatifliğinin Sıklığı İle Hastaların Biyokimyasal Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 25/04/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ARSLAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. M. İsmail VAROL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Görkem DÜLGER
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/08/2023 tarih ve 2023/250 karar no'lu yazısı ile etik izin alınmıştır.

HATİCE GÜVEN PURTAŞ

ÖZET

**ANKİLOZAN SPONDİLİT ÖN TANILI HASTALARDA HLA B27 GEN
POZİTİFLİĞİ VE NEGATİFLİĞİNİN SIKLIĞI İLE HASTALARIN
BİYOKİMYASAL LABORATUVAR BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
HATİCE GÜVEN PURTAŞ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ OSMAN ARSLAN)
BOLU, NİSAN - 2024
XI + 70**

Araştırmamız ile Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında *HLA B27* gen pozitif ve negatifliğinin biyokimyasal kan sayımı parametreleri üzerindeki olası etkilerini tespit etmeyi amaçladık ve sonuçları istatistiksel bir değerlendirmeye tabi tutmak suretiyle, bahse konu kan sayımı parametrelerinin Ankilozan Spondilit hastalığında ön bir belirteç olup olamayacağı konusunu değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızın örneklem grubu AS ön tanısı almış olan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya; genetik analiz sonucunda, *HLA B27* pozitif doku tipine sahip 136 AS ön tanılı hasta ile *HLA B27* negatif doku tipine sahip 136 AS ön tanılı hasta dâhil edilmiştir. Hastaların poliklinik takip dosyaları taranarak, demografik özellikleri, genetik soyağacı bilgileri, biyokimyasal laboratuvar bulguları ve *HLA B27* test sonuçları kaydedilip çalışma tasarlanmıştır. İlgili biyokimyasal parametreler ve *HLA B27* gen analizi sonuçları retrospektif olarak kayıt altına alınarak analiz edilmiştir. Çalışma hastalarının, CRP, RDW, MPV, WBC, Nötrofil, Lenfosit, NLR, ESH, PLT ve PCT gibi biyokimyasal ölçüm değerleri retrospektif olarak Tıbbi Genetik ABD polikliniği hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların mevcut olan *HLA B27* genetik analizleri, Real Time PCR aracılığıyla çalışılmıştır. İstatiksel analizler SPSS ver. 20.0.0 kullanılarak yapılmıştır. Demografik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin gruplar arası farklılıkları dağılıma göre Student's t testi ya da Mann-Whitney U analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak alınmıştır. Sonuç olarak, *HLA B27* pozitif hastaların biyokimyasal parametrelerinin tamamının medyan değerleri negatif gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur ($p < 0,05$).

ANAHTAR KELİMELELER: Ankilozan Spondilit, *HLA B27*, Tam kan sayımı parametreleri, Spondiloartrit

ABSTRACT

COMPARISON OF THE FREQUENCY OF *HLA B27* GENE POSITIVITY AND NEGATIVITY AND BIOCHEMICAL LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH PREDIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

MSC THESIS

HATİCE GÜVEN PURTAŞ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS

(SUPERVISOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ OSMAN ARSLAN)

BOLU, APRIL 2024

XI + 70

With our study, we aimed to determine the possible effects of *HLA B27* gene positivity and negativity on biochemical blood count parameters in patients with Ankylosing Spondylitis (AS) and to evaluate whether these blood count parameters can be a preliminary marker in Ankylosing Spondylitis by subjecting the results to a statistical evaluation. The sample group of our study consisted of patients with a preliminary diagnosis of AS. As a result of genetic analysis, 136 patients with AS with *HLA B27* positive tissue type and 136 patients with AS with *HLA B27* negative tissue type were included in the study. The outpatient follow-up files of the patients were scanned and demographic characteristics, genetic pedigree information, biochemical laboratory findings and *HLA B27* test results were recorded, and the study was designed. The relevant biochemical parameters and *HLA B27* gene analysis results were retrospectively recorded and analyzed. Biochemical measurements such as CRP, RDW, MPV, WBC, neutrophils, lymphocytes, ESR, PLT and PCT were obtained retrospectively from the patient files of the Medical Genetics Department outpatient clinic. *HLA B27* genetic analysis of the patients was performed by Real Time PCR. Statistical analyzes were performed using SPSS version 20.0.0. Intergroup differences in demographic data and biochemical parameters were evaluated by Student's t test or Mann-Whitney U analysis according to the distribution. The significance level was taken as $p \leq 0.05$. As a result, the median values of all biochemical parameters of *HLA B27* positive patients were statistically significantly higher than those of the negative group ($p < 0.05$).

KEYWORDS: Ankylosing Spondylitis, *HLA B27*, Complete blood count parameters, Spondyloarthritis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
TEŞEKKÜR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Otoimmunité ve Otoimmun Hastalık Kavramı	5
2.2 Spondilartropatiler.....	5
2.3 Ankilozan Spondilit.....	6
2.3.1 Tanımı	6
2.3.2 Tarihçe	7
2.3.3 Sınıflandırma.....	8
2.3.4 Epidemiyoloji.....	10
2.3.5 Etyopatogenezi.....	11
2.3.6 Ankilozan Spondilit ve Risk Faktörleri	11
2.3.7 Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri	14
2.3.8 Ankilozan Spondilit’de İnflamatuvar Mekanizma.....	16
2.3.9 Ankilozan Spondilit ve Genetik.....	17
2.3.10 AS ve Laboratuvar Bulguları	20
2.3.11 AS’de Tedavi ve Güncel Gelişmeler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1 Hastaların Cinsiyet ve Yaş Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	29
4.2 HLA B27 Negatif ve Pozitif Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
4.3 Erkek ve Kadın Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER.....	70

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Antijen İşleme ve MHC Sınıf 1 Antijen Yolu	13
Şekil 2.2. HLA Gen Bölgesi	14
Şekil 2.3. HLA B27 ile AS Arasındaki İlişkiyi Açıklayan En Bilinen Hipotezler	18
Şekil 2.4. HLA B27 Patogenezdeki Rolü	20
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	29
Şekil 4.2. Negatif ve Pozitif Gruplarda Cinsiyet Dağılımı	30
Şekil 4.3. Pozitif Ve Negatif Grupların Yaş Ortalamaları	31
Şekil 4.4. Pozitif ve Negatif Grupların Yaş Ortalamaları	32

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Spondilartropatilerin epidemiyolojik verileri	6
Tablo 2.2. Ankilozan Spondilit tanısı için modifiye NewYork ölçütleri	8
Tablo 2.3. ASAS aksiyal SpA kriterleri	9
Tablo 2.4. ASAS periferik SpA kriterleri	10
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 4.2. HLA B27 sonucunun cinsiyete göre dağılımı	30
Tablo 4.3. HLA B27 pozitif ve negatif gruplarda yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri	30
Tablo 4.4. Erkek ve kadınlarda yaşa ait tanımlayıcı istatistikler.....	31
Tablo 4.5. HLA B27 negatif ve pozitif hastaların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma.....	32
Tablo 4.6. Erkek ve kadınlarda biyokimyasal parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma.....	35
Tablo 4.7. HLA B27 pozitif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma.....	38
Tablo 4.8. HLA B27 negatif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma.....	41

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AS	: Ankilozan Spondilit
CRP	: C-Reaktif Protein
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu
HLA B27	: İnsan Lökosit Antijeni B27
IBD	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
IMID	: Immün Aracılı İnflamatuar Bozukluk
Med.	: Medyan
MHC	: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi
mNY	: Modifiye New York Tanı Kriterleri
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	: Hasta Sayısı
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NSAİ	: Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
p	: Anlamlılık Düzeyi
PCT	: Prokalsitonin
PLT	: Trombosit
PsA	: Psoriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
ReA	: Reaktif Artrit
SA	: Ankilozan Spondilit
SpA	: Spondiloartropatiler
ss.	: Standart Sapma
TNR-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TEŞEKKÜR

Başta, benim için geç kalmış bir hayal olan yüksek lisans eğitimim boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, ilgili tüm soru ve sorunlarda sabrını hissettiğim, güler yüzünü ve içtenliğini daima koruyan, yol gösterici ve öğretici kişiliğine çok saygı duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ARSLAN'a

Bir hocadan çok ağabey gibi; her zaman güler yüzü, nezaketi, içtenliği ve fikirleriyle tüm bu süreçte desteğini asla esirgemeyen ve tezimin özellikle istatistik analizi kısmında çok büyük emeği ve katkısı bulunan Dr. Öğr. Üyesi Murat DIRAMALI'ya

İlk dersimizde sorduğu bir soruya verdiği cevap üzerine 'bu soruya pek az öğrenci doğru cevap verdi, umut var' demesiyle motivasyonuma en büyük katkıyı sağlayan, espirili ve dikkat kesilmemizi sağlayan örneklemeleriyle ders anlatımına büyük hayranlık duyduğum, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı kıymetli Hocam Prof. Dr. Muhammed İsmail VAROL'a

Derslerinin ciddiyetiyle beraber hoş sohbetiyle bize tecrübelerini tüm samimiyetiyle aktaran değerli hocam Doç. Dr. Selma DÜZENLİ'ye

Samimi ve içtenliğiyle bize zamanlarını ayıran değerli hocalarım Doç. Dr. Selçuk ÇEKER ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ANAKÖK'e

Ve,

Yüksek Lisans Başlangıcımdan şu ana kadar sonsuz sevgisi, anlayışı ve sabrı ile hep yanımda olan, 2 çocuklu çalışan bir anne olarak öğrencilik yaptığımı hissettirmeyen, her konuda desteğim, sevgili eşim Tuncay PURTAŞ'a, rahatsız etmemek için ihtiyaçlarından kısmen de olsa vazgeçen canım çocuklarım Zeynep Ada ve Can Alp'e

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım... Siz olmasaydınız başaramazdım...

Hatice Güven PURTAŞ

1. GİRİŞ

Spondiloartrit (SpA) kavramı, kronik inflamatuvar hastalıkları temsil eden ve sakroileit, üveit, entezit, daktilit, artrit gibi bazı bir dizi ilişkili klinik tabloyu içeren, ortak klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır. Bu grup içinde bulunan ankilozan spondilit (AS), seronegatif spondiloartropatilerin prototipik bir örneğidir ve genellikle sakroiliak eklem ile omurgayı etkileyen kronik bir durumdur (1-3)

Hastalığın endikasyonları ve prevalansı, yaş, cinsiyet ve ırka göre farklılık göstermekte olup (4) dünya genelindeki prevalansı %0.1-%1.4 dolaylarındadır (1).

AS'in patogenezi ve katkıda bulunan etiyolojik faktörler net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak, hastalığın patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (5). AS hastalarında, Hastalığın patogenezinde rol alan en önemli genetik faktörlerden birinin insan lökosit antijen *HLA-B27* olduğu bilinmektedir (6). İnsan lökosit antijeni *HLA-B27*'nin AS kalıtsallığının ~%20.1'ine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (4). Yapılan çalışmalarda, AS ile Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) üyesi olan *HLA B27* arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur ve farklı popülasyonlarda farklı dağılımlar raporlanmıştır (7). *HLA B27* pozitifliği genel popülasyonun %5'inde görülürken, *HLA B27* pozitif kişilerin sadece %1-5'inde AS görülmektedir. *HLA B27* sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde %95, Japonya'da %83, Türkiye'den yapılan birçok çalışmada ise %70-90 arasında rapor edilmiş ve Türk popülasyonunda AS hastalarının %70'inde *HLA B27* pozitifliği saptanmıştır (8).

Sistemik inflamasyon, dolaşımdaki kan hücrelerinde meydana gelen değişikliklerle bağlantılıdır ve dolayısıyla inflamatuvar aktivite, dolaşımdaki kan hücresi bileşenlerinin özellikleri kullanılarak değerlendirilebilir (9). Daha önce yapılan bazı çalışmalar, *HLA B27* pozitifliğinin daha yüksek sedimentasyon ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle birlikte olabileceğini göstermiştir (10). Literatürdeki bazı yayınlarda *HLA B27* pozitif AS hastalarında semptomların *HLA B27* negatif hastalara göre daha ciddi olduğunu savunmuş ve bunu da özellikle akut faz reaktanlarındaki (ESH, CRP) artış ile göstermişlerdir (11-13).

Yapılan araştırmalar, beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ile Ankilozan Spondilit arasındaki ilişkinin karmaşık ve çok yönlü olduğunu göstermiştir. Bir çalışma, *HLA B27* pozitif olan AS hastalarının önemli ölçüde daha yüksek sayıda

WBC'ye ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek değerlerine sahip olduğunu bulmuştur (14). Genel olarak, tam kan sayımı parametreleri AS ile ilişkili olarak giderek daha fazla çalışılırken, WBC sayısı ile AS arasındaki ilişki karmaşık olmaya devam etmekte ve daha fazla araştırma gerektirmektedir (15).

Ankilozan spondilit için birincil tanı araçlarından biri, hastanın kanındaki ortalama trombosit hacmi (MPV) seviyelerini ölçmektir. Kısacık ve ark. ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi diğer romatolojik hastalıkların aktif vakalarında düşük MPV düzeylerini belirlenmiş ve ankilozan spondilitin uygun tedavisi ile MPV düzeylerinin artarak normale döndüğü gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada, artan MPV düzeylerinin AS'li hastalarda hastalık aktivite indeksleri ile korele olduğu bulunmuştur (17).

RDW veya Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği, kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki değişimi ölçen hematolojik bir indekstir. RDW; AS, Romatoid Artrit (RA) ve Osteoartrit (OA) gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (18). Araştırmalar AS ve OA hastalarında RDW düzeyinin artmadığını ancak RA hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak, artan RDW, hemoglobin seviyelerindeki (Hb) azalmayla ilişkili olabilir. RDW ile C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) arasındaki korelasyon yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada; RDW ve Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR)'nin AS dahil otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

Trombosit sayısı (PLT) değerlerinin AS hastalarında değişebileceği bulunmuştur. Ancak bu değişikliğin AS hastalığının patofizyolojisi ile nasıl bağlantılı olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır (21, 22).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), tam kan sayımı, trombosit sayısı, nötrofiller, lenfositler, trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar belirteçlerinin AS hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı bulunmuştur, bu da bunların teşhis araçları ve hastalık şiddetinin öngörücüleri olarak potansiyel kullanımlarını göstermektedir (23).

Prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında prokalsitonin (PCT), romatolojinin tanılmal önemini değerlendirmek için kullanılabilecek en kullanışlı laboratuvar belirteci olarak ortaya çıkmıştır (24). Yapılan bir çalışmada SA (Ankilozan Spondilit) grubunun PCT düzeyleri OA (Osteoartrit) grubuna göre anlamlı derecede

yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (25). Ayrıca PCT düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyonun da SA grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (26). Başka bir Çalışma aynı zamanda PCT ile romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoimmün hastalıklar arasındaki korelasyona da odaklanmış ve bulgular PCT'nin Ankilozan Spondilitli hastalarda septik artrit tanısı için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (27,28).

Nötrofil, AS'nin patogeneğinde, özellikle T hücreleri, B hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki etkileşimde immün aracılı mekanizmaların da rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığında AS'de doğuştan gelen bağışıklık sistemi daha baskın bir role sahiptir. Özellikle nötrofillerin AS patogeneğinde çok önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (29,30). Başka bir çalışmada Nötrofil aktivasyonunun AS patogeneğine katkıda bulunan oksidatif strese yol açmasının muhtemel olduğu bildirilmiştir (31).

Lenfositler, bağışıklık sisteminde çok önemli bir rol oynayan bir tür beyaz kan hücresidir. Özellikle bakteri, virüs ve kanser hücreleri gibi yabancı istilacıları tanıtmaktan ve bunlara yanıt vermekten sorumludurlar. Son araştırmalarda, omurgayı ve eklemleri etkileyen inflamatuvar bir durum olan AS hastalarında lenfosit sayısı ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada, aktif AS'li hastalar ile inaktif hastalığı olan hastalar arasında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi açısından anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir. Lenfosit oranı, AS hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılan bir ölçümdür ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi gibi diğer oranlarla birlikte kullanılır (32).

NLR, Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), AS de dahil olmak üzere romatizmal hastalıklarda inflamatuvar durumu yansıtan bir biyobelirteç olarak dikkat çekmiştir. NLR, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında AS'li hastalarda anlamlı derecede yüksektir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (33) AS hastalarında sistemik inflamasyonu saptamak için makul bir ölçüm olduğu bildirilmiştir (34). Nötrofillerin, monositlerin ve lenfositlerin, AS de dahil olmak üzere çeşitli immün aracılı romatizmal hastalıkların patogeneğinde aktif olarak rol oynadığı rapor edilmiştir (33).

Araştırmamızın sonucunda, Ankilozan Spondilit hastalarında *HLA B27* gen pozitif ve negatifliğinin biyokimyasal kan sayımı parametreleri üzerindeki olası etkilerini tespit etmeyi amaçladık ve sonuçları istatistiksel bir değerlendirmeye tabi tutmak suretiyle, bahse konu kan sayımı parametrelerinin Ankilozan Spondilit hastalığında n bir belirteç olup olamayacağı konusunu değerlendirmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Otoimmunité ve Otoimmun Hastalık Kavramı

Bağışıklık sisteminin kritik işlevi, benliğı benlik olmayandan ayırt etmektir. Kendi kendine antijenlere karşı tolerans oldukça düzenlenmiş bir süreçtir (35). Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immun cevap oluşturmalarına otoimmunité denir (36). Otoimmünite, kendi kendine tepki veren adaptif bağışıklık bileşenlerinin varlığı olarak düşünülebilir. Otoimmün hastalık ise, otoimmünitenin klinik olarak belirgin bir patolojiye dönüştüğü durumdur (37). Otoimmun hastalıklar, genomik alt yapı ile birlikte çeşitli bileşenlerin bir hastalık riskine yol açabildiğı multifaktöriyel hastalıklardır. Örneğın, *HLA B27*, Ankilozan spondilite (AS) yatkınlık genlerinden biri olarak bilinmektedir. *HLA B27* pozitif insanların sadece %1 ile %5 inde AS gözlenmesi, bu hastalığın oluşumunda başka genlerin de rol aldığını düşündürmektedir (38).

Birçok otoimmün bozukluk bireysel olarak nadir ve heterojen durumlar sergilemektedir. Bununla beraber değışen etnik, ırksal ve coğrafi dağılımların sonuçlarından dolayı tam teşhis edilememeleri sonucunda gerçek sayılarına ilişkin mevcut tahminleri hesaplamada zorluk meydana getirmektedir.(37). Bir insan hastalığının otoimmun kökenli olduğunu belirlemek için üç tür kanıt başvurulabileceğı öne sürölmektedir Bunlar; patojenik antikor veya patojenik T hücrelerinin transferinden elde edilen doğrudan kanıtlar; deney hayvanlarında otoimmün hastalığın üremesine dayalı dolaylı kanıtlar; ve klinik ipuçlarından ikinci dereceden kanıtlar olarak sıralanabilmektedir (39).

2.2 Spondilartropatiler

Spondiloartropatiler (SpA), ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalığı (IBD) ile ilişkili ve reaktif artrit (ReA) dahil olmak üzere bir grup kronik, inflamatuvar otoimmün hastalığı kapsar. Bunlar sıklıkla negatif romatoid faktör nedeniyle “seronegatif spondiloartropatiler” olarak adlandırılır. Seronegatif spondiloartropatiler %1.3-%1.7 prevalansı ile aksiyal iskeleti etkilemekle beraber sırt ve boyun ağrısının ayırıcı tanısında yer almaktadır (40,41). Seronegatif inflamatuvar ve metabolik spondiloartropatilerin epidemiyolojisi, patofizyolojisi, prezentasyonu, radyografik bulguları ve yönetiminin kendi içinde benzer yanları ve farklılıkları bulunmaktadır (42). Spondiloartritlerin ortak özellikleri sakroiliit, ailesel geçiş, spondilit, alt

ekstremitelerde daha sık görülen asimetrik artrit ve üveit gibi ekstraartiküler bulgulardır. Spondiloartropatiler grubundaki hastalıkların çoğu *HLA B27* geni ile bağlantılıdır (43). Alt tipleri: ankilozan spondilit, psoriatik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit veya juvenil başlangıçlı spondiloartrit olarak sıralanabilir (44).

Ankilozan spondilit seronegatif inflamatuvar spondiloartropatinin en yaygın tipidir ve sıklıkla bel veya boyun ağrısı, tutukluk, kifoz ve başlangıçta gözden kaçan kırıklarla kendini gösterir; ancak, benzer şekilde ortaya çıkabilen ve doğru tanıyı koymayı zorlaştıran başka spondiloartropatiler de vardır. Psoriatik artrit, reaktif artrit gibi seronegatif inflamatuvar spondiloartropatiler, yaygın idiyopatik iskelet hiperostozu gibi inflamatuvar olmayan spondiloartropatiler ve alkaptonüriden kaynaklanan okronotik artrit aksiyal iskeleti etkileyebilir ve ankilozan spondilitinkine benzer semptomlar gösterebilir (42).

Tablo 2.1. Spondilartropatilerin epidemiyolojik verileri (1)

Hastalık	İnsidans (100 000'de)	Yaygınlık (100 000'de)	Erkek /Kadın
Ankilozan Spondilit	0,5-14	200-500	3:1
Enteropatik (IBD* ile ilişkili) eksenel artrit	Bilinmeyen	50-250	1:1
Psoriatik artrit	6,59	12,5	1:1
Reaktif artrit	0,6-27	30-40	1-3:1
Alkaptonüri (okronik spondiloartropatinin nedeni)	0,1-0,4	0,4-1	1:1

* IBD: İnflamatuvar barsak hastalığı.

2.3 Ankilozan Spondilit

2.3.1 Tanımı

Ankilozan spondilit (AS) spondilartropatiler grubunda yer alır ve başlangıçta sinsi olan, birkaç yıl içinde radyolojik sakroiliite ilerleyen, omurgayı tutarak oynar eklemlerin hareket kabiliyetinde azalmaya (ankiloz) sebep olan, karmaşık yangısal bir hastalık olarak tanımlanabilir (2).

Ankilozan spondilit baskın olarak omurga eklemlerini etkileyen artrit belirtileri ile tanımlanan kronik ve inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır (3). Bir immün aracılı inflamatuvar bozukluk (IMiD) olarak sınıflandırılır ve diğer IMiD'lerle kronik inflamasyonun özelliklerini paylaşır (4). AS, göz, kalp, akciğer

ve bağırsak gibi eklem dışı özellikleri etkileyebilir ve doğası gereği otoimmünden daha çok “otoinflamatuar” olarak kabul edilir (4).

AS’nin kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, AS ile *HLA B27* adı verilen bir genetik belirteç arasında güçlü bir ilişki vardır. *HLA B27*, spesifik bir gen tarafından üretilen ve AS’li bireylerin %95’inden fazlasında bulunan bir proteindir. Bu ilişki kapsamlı bir araştırmaya konu olmuştur ve *HLA B27*’nin AS’deki rolünün anlaşılması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir (5).

Omurga ve sakroiliak eklemlerde anormal kemikleşmeye ve ankiloza yol açan AS’nin karakteristik klinik belirtisi kronik inflammatuar bel ağrısıdır (6). AS’li hastaların başlıca şikayetleri ağrı, sabah tutukluğu, omurga ve periferik eklemlerdeki hareket kısıtlılıklarıdır.

Hastalığın teşhisi ve izlenmesi genellikle; MRG gibi görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra AS’ye özgü klinik özellikler ve CRP veya ESR gibi akut faz reaktanlarının seviyeleri ile takip edilmektedir (7). Bunlara ek olarak, anti-Klebsiella antikorlarında spesifik bir artış, *HLA B27* pozitiflik, en az üç ay süren inflammatuar sırt ağrısının olması ve laboratuvar kanıtlarının bulunması AS tanısını doğrulayabilir (8).

2.3.2 Tarihçe

Günümüzde kullanılan ‘Ankylosing Spondylitis’ kelimesi Yunanca ‘ankylos’ (eğilmiş) ve ‘spondylos’ (omurga diski) kelimelerinden türetilmiştir (9).

Ankilozan spondilit, omurga eklemi etkileyen kronik inflammatuar bir hastalıktır. AS’nin keşfinin tarihsel bağlamını anlamak için, zaman içinde hastalara uygulanan tanı kriterlerini ve tedavi seçeneklerini göz önüne almak oldukça önemlidir. AS’nin geçmişine bakıldığında, 1970’lerin AS’nin keşfi ve *HLA B27* ile ilişkisi için önemli bir zaman olduğu ortaya çıkmaktadır (10). İrlandalı Doktor Bernard Connor tarafından 1691 senesinde ilk Ankilozan Spondilit tanımlaması yapılmıştır. Benjamin Brodie 1841 tarihinde AS ile birlikte görülen üveite dikkat çekerek, hastalığın omurga dışı organları da etkileyebildiğine dair ilk işaretleri vermiştir. Hastalığın klinik anlamda daha ayrıntılı şekilde tanımlandığı dönemlere gelindiğinde, 1893’te Von Bechterew, 1897’de Pierre Marie ve 1898 senesinde Adolf Strumpell tarafından bu konuda önemli adımlar atılmıştır. Radyografik olarak sakroilit varlığının ilk keşfi ise 1930 yılında Alman radyolog Krebs tarafından gerçekleştirilmiştir (11).

AS'nin doğal seyri yıllar boyunca incelenmiştir. Tarihsel incelemeler, mobilite derecelendirmesinin son zamanlarda iyileştiğini ve hastaların tıbbi tedavilerdeki gelişmeler sayesinde daha iyi sonuçlar bildirdiğini göstermiştir (12). Plöropulmoner tutulumun bir zamanlar AS seyrinde nadir ve geç bir olay olduğu düşünülmekteydi, ancak son araştırmalar bu inanın doğru olmadığını göstermektedir (13). Zamanla Ankilozan Spondilitin anlaşılması ve tedavisi önemli ölçüde gelişmiştir. MRI gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, AS hastalarında inflamasyon ve yapısal hasarın teşhis edilmesi ve izlenmesinde önemli bir kaynak haline gelmiştir (7).

2.3.3 Sınıflandırma

SpA kategorisi içinde yer alan hastalıkların sınıflandırılmasında kullanılan kriterler uzun bir süredir varlığını sürdürmektedir. Bu bağlamda, 1961 yılında Roma'da AS için ilk kriter seti oluşturulmuştur. Ancak 1966 yılında, Roma kriterlerinin düşük duyarlılık taşıması ve radyografik sakroiliit şart koşması nedeniyle, New York kriterleri formüle edilmiştir (14).

SpA için, 1991 yılında Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler çok sayıda popülasyon grubunda doğrulanmıştır ve halen de birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmanın temeli olmaya devam etmektedir (15). AS için "altın standart" olmaya devam eden Modifiye New York tanı kriterleri (mNY) ise 1966'da NY tanı kriterleri olarak geliştirilmiş olup ve 1984'te modifiye edilmiştir (16). Modifiye New York kriterlerinin erken aksiyal Spondilartropati hastalarında duyarlılık sağlamadığı, ancak grade 2 sakroiliit durumunda özgüllüğünün sınırlı olduğu saptanmıştır (17).

Tablo 2.2. Ankilozan Spondilit tanısı için modifiye New York ölçütleri

Klinik Kriterler
1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
Radyolojik Kriterler
4. Bilateral evre 2 ya da 4 sakroiliit
5. Bilateral evre 3 ya da 4 sakroiliit

* Bir klinik ve bir radyolojik kliniğin olması ankilozan spondilit tanısı için yeterlidir.

1990 yılında ESSG kriterlerine paralel olarak, Amor ve arkadaşları, sayısal değerlendirmeye dayalı bir set kriteri oluşturmuştur (92). Bu kriterler, daha fazla detay içermelerine rağmen, entezopati, daktilit, üveit, *HLA B27* pozitifliği gibi sık rastlanan eklem dışı belirtileri de içerdiğinden, aksiyal ve/veya periferik eklem tutulumu olmayan ve bu nedenle ESSG kriterlerine uymayan hastaların tanısının yapılmasına yardımcı olma amacını taşımaktadır(18).

Amor ve ESSG kriterlerinin aksiyel ve periferik SpA ayırımını gerçekleştirememesi, bunun yanı sıra bu kriterlerin geliştirildiği dönemde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) geniş ölçüde kullanılmaması, bu kriterlerin önemli kısıtlamalarını oluşturmaktadır (21). Bu nedenle 2004 yılında The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS grubu, aksiyal ve periferik SpA'nın sınıflandırılması için bir uluslararası proje başlatmış ve 2009 yılında aksiyal SpA'ların erken tanısı için ASAS sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 2.3 ve Tablo 2.4) (19) .

Tablo 2.3. ASAS Aksiyal SpA kriterleri (20)

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda		
Görüntülemeye Sakroileit ≥ 1 SpA bulgusu	veya	HLA-B27 pozitifliği ≥ 2 SpA bulgusu
SpA Bulguları		
Enflamatuvar bel ağrısı		Psöriazis
Artrit		Crohn/ Kolit
Entezit (topuk)		NSAİİ iyi yanıt
Üveit		SpA için aile öyküsü
Daktilit		HLA-B27
		Artmış CRP

Tablo 2.4. ASAS periferik SpA kriterleri (20)

Artrit veya Entezit veya Daktilit +	
≥1 SpA bulgusu	≥2 SpA bulgusu
Üveit Psöriazis Crohn/ Kolit Öncül enfeksiyon HLA-B27 Görüntülemelerde sakroileit	Artrit Entezit Daktilit İnflamatuvar bel ağrısı (geçmişte) SpA için aile öyküsü

Radyografik sakroiliit varlığı New York ve mNY kriterlerini yerine getirmek için zorunlu bir koşuldur. Ancak birçok değerlendirmede New York mNY kriterlerine eleştirel bir bakış açısıyla yaklaşımış ve yetersiz olduğu vurgulanmıştır (21).

2.3.4 Epidemiyoloji

Hastalık prevalansı genel popülasyonda %0.1-%0.2 olarak saptanmıştır. Prevalans Kuzey Avrupa ülkelerinde daha yüksek bildirilmiştir. Hastalık prevalansı popülasyonlar arası geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Ankilozan spondilit genç yaş popülasyonunu etkilemektedir. Hastalık genellikle 2. veya 3. dekada başlar. Hastaların %90'ında semptomlar 15 - 40 yaşları arasında başlar, az bir kısmında 40 yaşından sonra başlangıç göstermektedir (2).

Erkekler, kadınlara oranla 2-3 kat daha çok etkilenmektedir (22). Erkeklerde genellikle leğen kemiği ve omurga tutulumu gözlenmektedir ve ayrıca göğüs kafesi, kalça, omuz ve ayak bileği eklemleri de etkilenebilmektedir. Kadın bireylerde ise omurga tutulumunun şiddeti sıklıkla erkek bireylerden daha düşük düzeydedir. Leğen kemiği, kalça, el ve ayak bileği eklemlerinde ise daha fazla tutulma görülebilmektedir (23).

AS yaygınlığı beyaz Amerikalı popülasyonda %0,2 iken, Kuzey Avrupa'da %1,4 olarak rapor edilmiştir. AS yaygınlığı, siyahi ırk ve Japon popülasyonlarında düşük iken, Anglosakson kökenli topluluklar ve Eskimolar gibi bazı etnik gruplarda ise yüksek bulunmuştur (2). AS, spondiloartritolarak bilinen bir grup inflamatuvar eklem hastalığının bir parçasıdır ve genel popülasyondaki prevalansı erkeklerde %0,54 iken kadınlarda %0,44'tür (24).

AS prevalansına ilişkin rapor edilen tahminlerde geniş bir coğrafi çeşitlilik vardır. Genel olarak belirli bir popülasyonda *HLA B27* gen pozitiflik prevalansı ile SpA'ların prevalansı arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir (2). AS'de prevalans analizleri için en önemli faktörlerden biri, *HLA B27* geni ve bu genin farklı alt tiplerinin dağılımıdır. *HLA B27* geni, çeşitli etnik gruplar arasında değişen sıklıklara sahip olduğu gözlemlenen bir durumdur (25). Kuzey Avrupalı topluluklarda AS hastalarında *HLA B27* gen varlığı oranı genellikle %90 seviyelerindedir. Buna karşılık, Türk toplumunda bu oran %70 civarında belirlenmiştir. Bu farklılık, Türkiye'de AS'nin etiyolojisinin muhtemelen farklı genetik ve/veya çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (26).

2.3.5 Etiyopatogenezi

Spondiloartropatiler genetik olarak yatkın bireylerde çevresel etkenlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. *HLA B27* geninin hastalığa yatkınlıkta doğrudan bir rol oynadığı bilinmesine rağmen, bu hastalıkların temel moleküler temeli hala tam olarak anlaşılamamıştır (27,6). Özellikle omurgadaki inflamasyon ve yeni kemik oluşumunun nedenleri konusu belirsizliğini korumaktadır (28).

Hastalığın patogenezinde, hem genetik faktörlerin hem de çevresel etkenlerin önemli roller oynadığı düşünülmektedir (29). Hastalığın gerçek nedeni bilinmemekle birlikte bakteriyel enfeksiyon, makrofaj aktivasyonu, sitokinler, *HLA B27*'nin yanlış katlanması ve otofaji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (30). Özellikle hücresel süreçler immünolojik açıdan ilişkilendirilmiş olan Ankilozan Spondilit patogenezinde önemli katkılarda bulunmaktadır. Örneğin, T hücreleri gibi spesifik immüne hücre tiplerinin, AS hastalarının kıkırdak dokularındaki enflamatuvar yanıtta sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca hastalığın seyri boyunca ortaya çıkan kronik enflamasyonun, kemiklerin anormal bir şekilde birleşmesine neden olduğu bildirilmiştir (31,32).

2.3.6 Ankilozan Spondilit ve Risk Faktörleri

2.3.6.1 Çevresel Faktörler

AS gelişimine katkıda bulunabilecek kesin çevresel faktörler belirsiz olsa da araştırmalar bazı çevresel tetikleyicilerin ve genetik faktörlerin bağışıklık sisteminin vücudun kendi dokularına saldırmasına neden olabileceğini ve bu durumun AS'nin gelişimi için zemin hazırlayabileceğini göstermektedir. Örneğin,

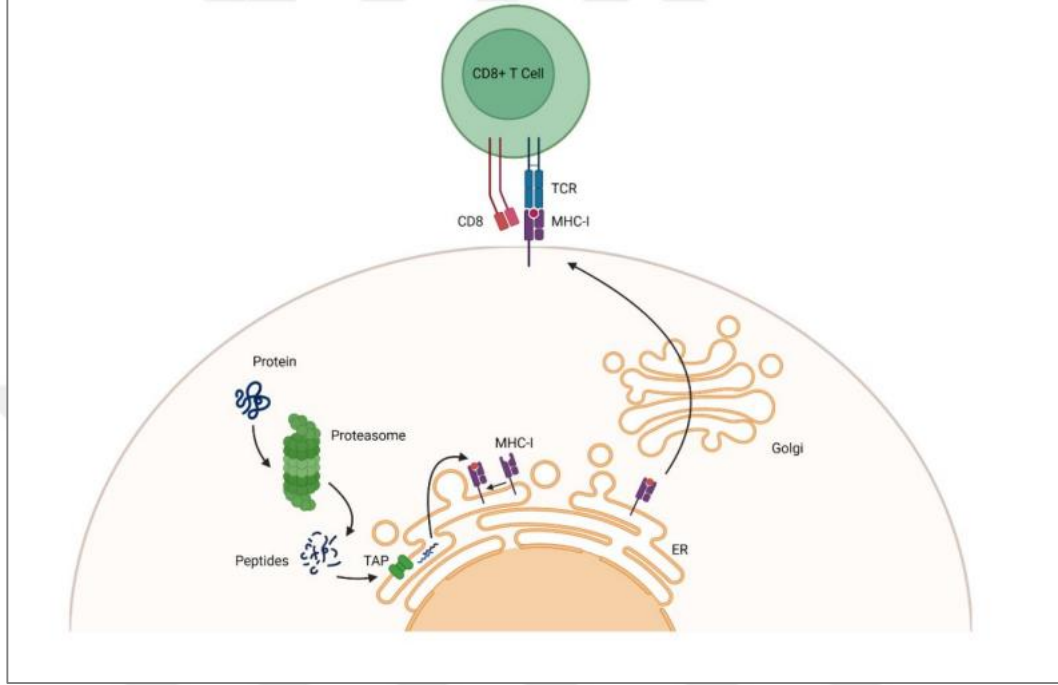
belirli enfeksiyonlara, toksinlere ve kirletici maddelere maruz kalmak, Ankilozan Spondilit gelişme riskini artırabilmektedir. Ayrıca hem bağırsak iltihabı hem de kolondaki bakterilerdeki değişiklikler AS gelişme riskini etkileyebilmektedir. Ek olarak, etkilenen eklemlerdeki yaralanmanın Ankilozan Spondilite katkıda bulunan çevresel bir faktör olduğu gözlemlenmiştir (33). Bunlar arasında belirli enfeksiyonlara maruz kalma, toksinler, kirleticiler, mekanik stres ve yaralanma, kolondaki bakterilerdeki değişiklikler ve bağırsak iltihabı yer almakla birlikte hava kirliliği ve beslenme de bu hastalığın gelişimini etkileyebilecek çevresel faktörlerdendir (34). Bunların yanı sıra araştırmalar, genetik olarak duyarlı *HLA B27*-transgenik farelerin, yalnızca bir patojene maruz kaldıklarında AS hastalığı fenotipini sergilediklerini bulmuştur. Demografik çalışmalar, aktif hastalığı olan AS'li ve farklılaşmamış spondiloartropatili hastalarda daha yüksek enterik enfeksiyon oranları önermiştir. Ek olarak, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* ve *Klebsiella* dahil olmak üzere *HLA B27* ile yerleşik bir ilişkisi olan spesifik bakteriyel ajanlar vardır. Son olarak, kemikteki mekanik stres AS'deki osteitis çizgisini takip eder. Tüm bu bulgular Ankilozan Spondilite hem genetik hem de çevresel faktörlerin inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (8).

2.3.6.2 İmmunolojik Faktörler

Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC), bütün omurgalılarda bulunan ve bağışıklık ile ilgili önemli işlevlere sahip olan bir gen grubunu ifade eder (35). İnsan genomunda, 6. kromozomun kısa kol bölgesinde konumlanmış olan MHC gen bölgesi, yaklaşık 4000 kb boyutunda olan ve birçok geni içeren bir bölgedir. Bu bölgede, *HLA* genleri dışında henüz immune yanıtla ilişkilendirilememiş farklı genler de bulunur. Hücre yüzeyinde bulunan MHC moleküllerinin görevi, tanınmayan antijenleri bağlamak ve immün sistem hücrelerine sunmak suretiyle ve immün cevabın başlamasını sağlamaktır (36).

HLA B27 ile AS arasındaki ilişki, hastalık oluşumunda immün sistemin rol oynadığını düşündürmektedir (37). Bugüne kadar, *HLA B27* alt tiplerinin AS ile ilişkisinin bir hiyerarşi içinde olduğu düşünülmektedir (38). *HLA B2704* en güçlü ilişkiyi gösterirken, *HLA B2705*, *HLA B2702* ve *HLA B2707* bunu takip eder ve *HLA B2706* ve *HLA B2709* ise hastalıkla en zayıf ilişkiyi gösterir. *HLA B27*, vücutta antijen bağlayıp onları T hücrelerine sunmakla görevli bir protein ailesi olan MHC üyesidir. *HLA* genindeki allelic varyasyonlarının (farklı MHC

genotiplerinin), timusta T hücre reseptörleri oluşurken, oto antijenik molekülleri otoreaktif T hücrelere sunarak otoimmünite oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (39).

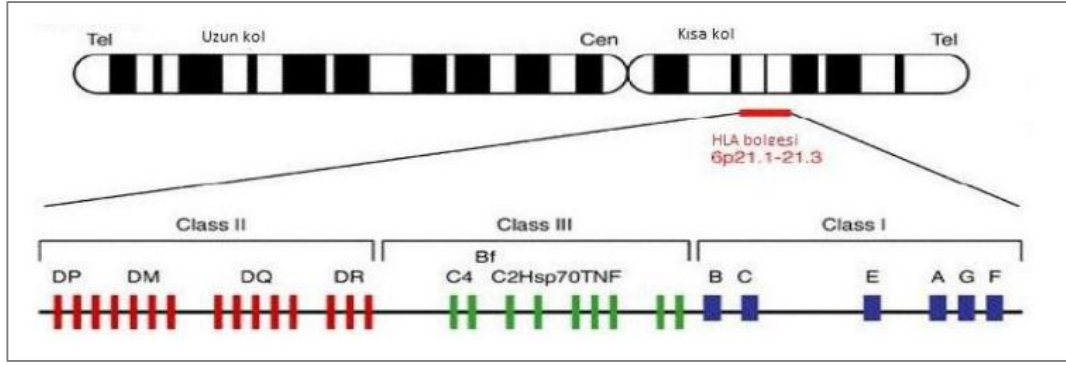


Şekil 2.1. Antijen İşleme ve MHC Sınıf 1 Antijen Yolu (BioRender.com adresinden oluşturulmuştur)

2.3.6.3 Genetik Faktörler

AS tanısı alan bireylerde *HLA B27* gen polimorfizmi sıklıkla mevcuttur (40). Bir çalışmadan elde edilen bulgular, daha önce AS tanısı alan hastalarda kontrollere kıyasla *HLA B27* gen polimorfizm prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koyduğundan, bu genin olası potansiyel bir risk faktörü olabileceğini ima etmektedir (41). *HLA B27* gen pozitifliğinin yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden ne kadar etkilendiği yeterince çalışılmadığından tam olarak belirlenememiştir (5). Romatoid artrit hastalarının aksine, AS hastalarında tanı öncesi dönemler daha uzundur (42). Bu nedenle tanı için güvenilir bir biyobelirteç AS'nin erken tespiti ve tanınması için uygun tedaviyi garanti etme açısından çok önemlidir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, *HLA B27*, *ERAP1* ve *ERAP2* gibi antijen sunumunda rol oynayan genler dahil olmak üzere AS ile ilişkili 100'den fazla lokus tanımlamıştır (39)



Şekil 2.2. HLA Gen Bölgesi (43)

2.3.7 Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri

Ankilozan Spondilit öncelikle omurgayı etkileyen, sertlik ve ağrıya neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık aşamalar halinde ilerler; erken aşamalar, özellikle sabahları ve hareketsizlik dönemlerinden sonra bel ağrısı ve sertlik ile karakterize edilir. Hastalık ilerledikçe ağrı ve sertlik sırtın orta kısmına ve boyna doğru yayılarak esneklik ve hareketliliğin azalmasına yol açabilir. Son araştırmalara göre Ankilozan Spondilit üç evreye ayrılabilir: erken evre, ikinci evre ve ileri evre. Hastalığın ilerlemesini anlamak, semptomları yönetmek ve komplikasyonları önlemek için önemlidir. Ankilozan Spondilit hastalığına sahip bireylerde klinik belirtiler, iskeletsel ve iskelet dışı semptomlar olarak sınıflandırılmaktadır (44).

Sinsi seyir gösteren ve 3 aydan uzun süren kronik sırt ağrısı, Ankilozan Spondilit hastalarında ilk olarak gözlemlenen bir belirtidir. Ağrı genellikle gece saatlerinde daha fazla hissedilir ve hareketsizlik sonucu, özellikle istirahat anında artış gösterir. Sabahları ise hareketsizlik kaynaklı bir sertlik hissi gözlenir ve bu sertlik egzersiz ile hafifler. Bu tür ağrıya “inflamatuvar sırt ağrısı” adı verilmektedir. Ağrının temel nedeni genellikle sakroiliak eklem bölgelerinde başlayan inflamasyondur; hastalığın ilerleyişi ile bu inflamasyon omurganın diğer bölgelerine yayılabilir (45). Hastalığın kronik evrelerinde, sindesmofit formasyonu ve faset eklemlerin ossifikasyonu nedeniyle omurga hareketlerinde kısıtlılık meydana gelebilir (46). Hastalığın en belirgin özelliği, kasların kemiklerle birleşim noktalarında görülen inflamasyondur (47).

Entezit AS'ye spesifik bir bulgu olarak kabul edilir ve bu durum, ligamentlerin, tendonların ve eklem kapsüllerinin kemiklere tutunduğu yerlerde görülen inflamasyonla karakterize edilir (48).

Lumbosakral bölgedeki tutulumun ötesinde, özellikle solunum fonksiyonları üzerindeki etkisinden dolayı torakal bölge tutulumu da özellikle önemlidir. Torakal omurlarla birlikte, kostovertebral, kostosternal, kostotransvers, manibriosternal ve sternoklaviküler eklemlerin etkilenmesi sonucunda dorsal kifozda yükselme meydana gelir, sonrasında bu durum torakal rijiditeye yol açmaktadır (49). AS hastalarında lumbal omurganın düzleşmesi ve torakal kifozun artması bir dizi duruş bozukluğuna yol açar. Lumbal lordozda artış, karın bölgesinin daha belirgin hale gelmesine neden olurken; kifotik duruşun gelişmesi, vücut ağırlığını dengelemek için kalça ve dizlerde zamanla fleksiyon pozisyonunun gelişmesine yol açar (50).

Ankilozan Spondilit'li hastalarda servikal bölgede de tutulum görülür. Yaşlı ve hastalık süresi uzun olan AS'li bireylerde genellikle servikal bölge tutulumu radiolojik muayenede gözlemlenir (51). Kalça tutulumu hastaların %50'sinde görülebilir ve periferik eklem tutulumundan daha sık bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir (52).

Servikal ve kostovertebral tutulumla ilişkili öksürükle ağırlaşan göğüs ve sırt ağrısı, bazen plörezi olabilir. Omurganın dikey bağlarında osteofitler, omurların iltihaplanmasına bağlı olarak gelişir ve hastalık ilerledikçe hastalarda radyografilerde bastonlar, sınırlı vertebral hareket ve göğüs genişlemesi ve omurga yapısında kifoz gelişebilir (53).

Omuz ekleminde eklem aralığı daralır ve humerus başında erozif değişiklikler meydana gelir, erozyonlar ve ankiloz daha sonra görülür (54).

Genellikle non steroid anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt iyidir ve anti-inflamatuvar ilaçlara 48 saat içinde verilen ağrı yanıtı, inflamasyonun doğasının önemli belirteçlerindendir (28).

Üveit (İritis veya iridosiklitis) Akut anterior üveit AS'nin en yaygın ekstra-artiküler tutulumu olup hastaların %15-33'ünde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Bazı hastalarda üveit hastalığın ilk bulgusu olabilir (55). Hastaların %50-60'ında histolojik olarak ileal ve kolonik mukozal ülserasyon, inflamasyon saptanır. Bu durum genellikle asemptomatiktir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı AS'li hastaların %5-10'unda oluşur (56). AS'nin diğer bir ekstra-artiküler bulgusu

akciğer tutulumudur. Daha önce yapılan bir çalışmada, AS'nin başlamasından on yıl sonra hastaların %1'inde bu akciğer lezyonlarının gözlemlendiği belirtilmiştir (57). AS'nin dilate kardiyomiyopati ve kardiyak iletim bozuklukları dahil olmak üzere bir dizi kardiyovasküler komplikasyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (58, 59).

AS hastalığı; modifiye New York Kriterlerine göre aşama I ve aşama II olarak sınıflandırılmıştır. AS hastalarında sık görülen fiziksel bulgular egzersiz sırasında inspiratuar kas yorgunluğu, maksimal oksijenin kısıtlanması, günlük aktivitenin azalması, yaşam kalitesinin düşmesi ve spinal mobilitenin kısıtlanmasıdır (60). Ayrıca, entezofitler, kalsifikasyonlar, kalınlaşma ve hipoekojenite AS hastalarının entezlerinde en sık görülen ultrason anormallikleridir. Entezitin değerlendirilmesinde kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (USG) ve Power Doppler Ultrasonografi (PDUS) kullanılmış olup, AS hastalarında entezitin saptanmasında US'nin fizik muayeneden daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Ek olarak, anormal vaskülarizasyon sadece SpA hastalarında bulunur ve sağlıklı kontrollerde yoktur. Ayrıca, topuk ağrısı veya diğer iyi tanımlanmış entezopatik ağrı SpA için sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir (61). Ankilozan spondilit, hastanın duruşunu ve hareketliliğini etkileyen ciddi bir tıbbi durumdur. Modifiye Schober Fleksiyon Testi (MSFT), oksiput-duvar mesafesi, parmak-taban mesafesi, çene-göğüs mesafesi ve göğüs genişlemesi gibi hareketlilik bozukluğunun derecesini değerlendirmek için çeşitli klinik ölçümler kullanılmaktadır (60).

2.3.8 Ankilozan Spondilit'de İnflamatuar Mekanizma

Ankilozan spondilit, seronegatif spondiloartropatiler olarak bilinen bir gruba ait inflammatuar ve kronik bir kas-iskelet hastalığıdır. Tendonların veya bağların kemiğe yapışma yerinde iltihaplanma ile karakterize edilir. Bu gruba ait olan durumlar arasında psoriatik artrit, kolitik artrit ve reaktif artrit vardır. AS'de inflamasyona yol açan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır, ancak artmış proinflammatuar sitokin seviyeleri de dahil olmak üzere sitokin ağının düzensizliği gelişimine katkıda bulunabilir. Serum sitokinleri IL-6, TNF-alfa, IL-1 beta ve IFN-gamma, AS'deki inflamasyon ile ilişkilidir. Ayrıca serum IL-6 ile hastalığın aktivitesi ve şiddeti arasındaki yakın korelasyon, IL-6'nın anahtar bir rol oynadığını düşündürür (62, 63). *HLA B27*, antijenik peptitlerin anormal işlenmesini içeren bir mekanizma yoluyla AS'de işlerken, ERAP1'in polimorfizmleri yalnızca *HLA B27*-pozitif bireylerde AS riskine ve enflamasyona katkı sağlar (64).

AS hastalığındaki enflamasyon yollarında sitokinlerin önemi büyüktür. IL-6 ve Annexin A2, ankilozan spondilitin inflamatuvar yollarında kritik bir rol oynadığı görülen iki sitokindir. IL-6, ankilozan spondilitte yukarı regüle edilen proinflamatuvar bir sitokindir. Diğer sitokinlerin üretimini uyardığı ve inflamatuvar yanıtı kolaylaştırdığı için hastalığa önemli bir katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Öte yandan Annexin A2, ankilozan spondilitte artmış bağ ossifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu, Annexin A2'nin omurgadaki ve vücudun diğer bölgelerindeki bağların kalınlaşmasına ve kemikleşmesine katkıda bulunduğu için hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, son araştırmalar, Ankilozan Spondilitin inflamatuvar yollarında TNF- α , IL-17 ve IL-23 gibi diğer sitokinlerin rolünü de tanımlamıştır (63).

AS'de inflamasyona dahil olan hücreler hala tam olarak anlaşılamamıştır (65). Ancak yine de yapılan çalışmalarda birtakım sonuçlara ulaşılabilmektedir. Örneğin; IL-17/IL-23 bağışıklık yolunun, AS'nin kalıtsallığının bir parçasını oluşturduğu düşünülen iltihabı düzenleyen genlerdeki polimorfizmlerle ankilozan spondilitte iltihaplanmada rol oynadığı da tanımlanmıştır (66, 67).

AS'li hastalarda inflamasyonu değerlendirmek için kinürenin yolu metabolitleri ölçülebilir ve artmış proinflamatuvar sitokinlerin dahil olduğu bulunmuştur. İnterferon-gama, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 gibi bu sitokinlerin, T-lenfositler, B-lenfositler tarafından üretilen IL-6 ile AS'nin patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (68).

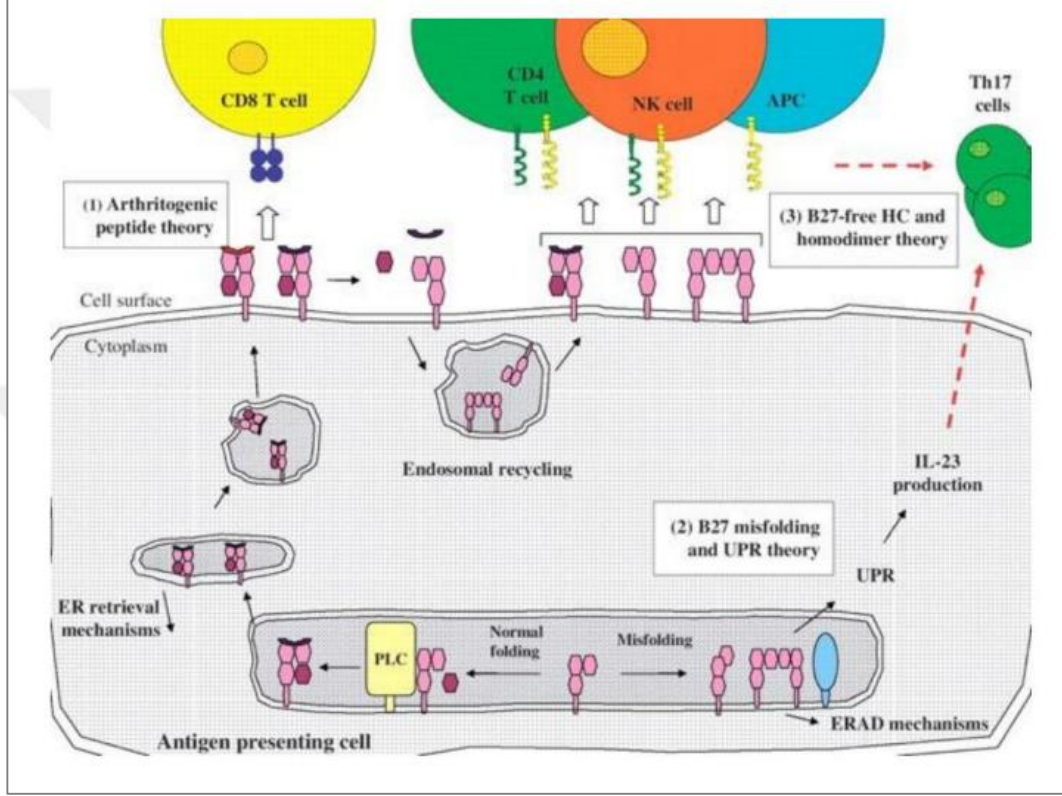
HLA B27 ve *ERAP 1* ve *2*'nin ankilozan spondilitin patogenezinde yer aldığı, bağırsak mikrobiyotası ve IL-23/IL-17 yolağının spondiloartritlerin patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı da kaydedilmiştir (66).

2.3.9 Ankilozan Spondilit ve Genetik

2.3.9.1 HLA B27 ve Ankilozan Spondilit

Ankilozan Spondilit'in *HLA B27* ile ilişkisi hakkındaki mevcut teoriler, anormal otoimmün stimülasyondan anormal mikrobiyal toleransa kadar değişmektedir (8). *HLA B27* geninin patogenezdaki yeri tam olarak anlaşılamamış olsa da, üç önemli hipotez önerilmiştir. Bunların yanında, 4. β 2m (β 2-mikroglobulin) biriktirme, 5. β 2m içermeyen/peptit içermeyen *HLA-I* ağır zincirleri, 6. *HLA*'da bazı mikropların daha iyi hayatta kalması -*B27* hücreleri, 7. *ERAP1/ERAP2* (endoplazmik retikulum aminopeptidazları 1 ve 2) ve Tapasinişlevi, 8. β 2m aşırı ekspresyonu] hipotezler arasında (38) olsa da

Artritojenik peptit hipotezi, yanlış katlanma hipotezi, moleküler taklit hipotezi ve ayrıca hücre yüzeyi HLA B27 homodimeri hipotezi dahil olmak üzere mekanizma ile ilgili teoriler hala en geçerli hipotezler arasında yer almaktadır (69).



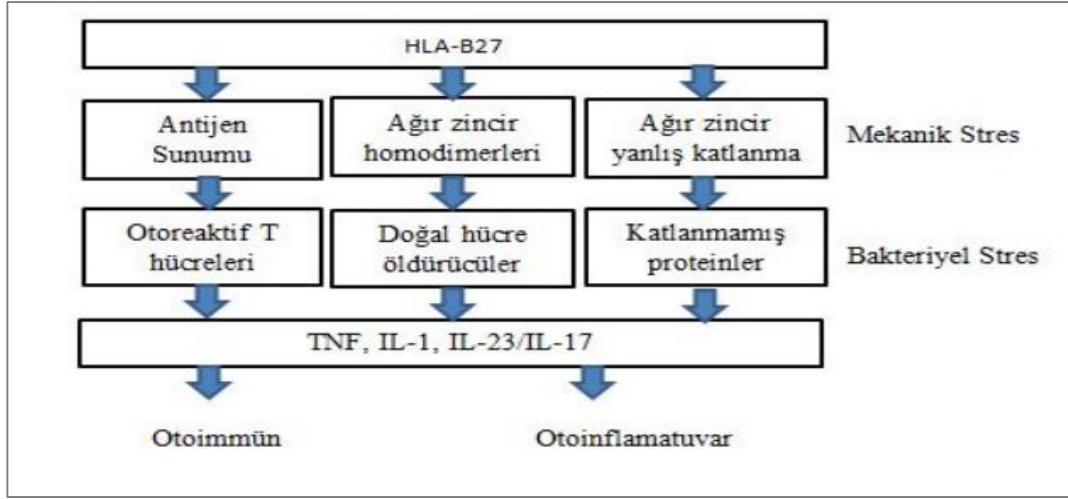
Şekil 2.3. HLA B27 ile AS Arasındaki İlişkiyi Açıklayan En Bilinen Hipotezler (70)

Artritojenik peptit hipotezi: HLA sınıf I moleküllerinin antijenik peptit sunum rolüne dayanan artritojenik peptit hipotezi, yapısal olarak özel peptit-MHC komplekslerinin, HLA B27'ye özgü otoimmün tepkileri başlatabileceğini varsayar (38). Moleküler taklit mekanizması sonucu, HLA B27-peptid komplekslerine karşı CD8+T lenfositlerinin reaktivitesi artabilir; bu durum, otoantijenlere karşı tepkinin başlamasına ve ardından artrit ve spondilit gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir. HLA B27'nin peptit bağlanma motifine yönelik kapsamlı araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, henüz artritojenik peptitlerin keşfi gerçekleştirilememiştir (71). Bu hipotez HLA B27 moleküllerinin vücuda bakteriyel peptidlere benzeyen moleküller sunduğunu ve vücudun bağışıklık sisteminin böylece harekete geçirildiğini savunur (72).

Yanlış katlanma hipotezi: Proteinlerin büyük çoğunluğu sitozolde yapılıp veya zara bağlı ve salgılanan proteinler durumunda Endoplazmik Retikulum (ER)'ye kotranslasyonel olarak eklenir. Bu iki bölmede, düzgün işlev görebilen proteinlerin aslına uygun üretimini sağlamak için katlama işlemine yardımcı olan ve izleyen paralel moleküler şaperon sistemleri vardır. Amino asit dizisini değiştiren mutasyonlar veya polimorfizmler veya şaperon sistemlerinin bileşenlerindeki anormallikler nedeniyle protein katlanması ters gittiğinde, yanlış katlanma meydana gelebilmektedir (73). HLA B27 ağır zincirlerinin ER olarak bilinen hücre içi bölmede yanlış katlanma eğilimi HLA B27'nin hücre içi etkilerinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceği fikrine yol açmıştır. Yanlış katlanmanın, katlanmamış protein tepkisi (UPR) olarak bilinen bir hücre içi stres yanıt yolunun aktivasyonuna yol açacağı varsayılmıştır. HLA B27'nin immüno biyolojisinin yalnızca bir hipotezinin veya bir yönünün sonunda patogenezdaki rolüne bağlanacağını varsayma eğilimi olmuştur. Bununla birlikte, özellikle reaktif artrit, üveit, AS ve farklılaşmamış SpA'nın diğer formları gibi *HLA B27* ile ilişkili hastalıklardaki fenotipik farklılıklar düşünüldüğünde bu doğru olmayabileceği düşünülmektedir (74).

HLA B27 homodimer formasyonu: Çalışmalar *HLA B27* ağır zincirli homodimer oluşumunun Ankilozan Spondilit gelişiminde rol oynayabileceğini bulmuştur. Bu homodimerler, anahtar antijen sunan hücreler ve memeli bağışıklık tepkilerinin düzenleyicileri olan insan dendritik hücrelerinde oluşur; bu, *HLA B27* homodimerlerinin AS'nin gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (75). KIR3DL2'nin *HLA B27* homodimerleri ile bağlanmasının, SpA hastalarında KIR3DL2+CD4+ T lenfositlerinin hayatta kalmasını ve farklılaşmasını uyardığı ortaya çıkmıştır (69). Bununla birlikte, hem AS'li hem de AS'siz *HLA B27* pozitif bireylerde ağır zincir dimer oluşumuna ilişkin kapsamlı bir çalışma şu anda mevcut değildir (76).

İntraselüler invazyon/öldürme farklılıkları: Artritojenik organizmaların hücre içinde bulunması Reaktif Artrit (ReA)'nın hücresel temelini gösterebilir. Bununla birlikte sinovisitlerde bakterisidal mekanizmaların moleküler temeli tam anlamıyla çözülememiştir. *HLA B27* ile bağlantılı sitokin cevabın düzenlenmesi ReA patogenezinde önemli bir rol oynayabilmektedir (77) (78).



Şekil 2.4. HLA B27 Patogenezdaki Rolü (119)

2.3.10 AS ve Laboratuvar Bulguları

Son on yılda bilim insanları Ankilozan Spondilit üzerinde yoğunlaşmışlardır. AS patogenezinin oldukça kompleks ve karmaşık olmasının yanında tanısı da oldukça zordur. Dikkatli bir klinik muayene gerektirir ve her zaman kolayca teşhis edilemez. AS spondilartropatinin önemli bir alt tipidir ve tedavisi oldukça uzun sürmektedir (79)

Hastalık aktivitesinin tanısını veya izlenmesini desteklemede AS için özel bir tanısal laboratuvar parametresi yoktur. Ancak hastalık sürecinde inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarında (AFR) artış görülebilmektedir. Takipte tipik olarak en sık C-reaktif protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) kullanılır (80). Aktif hastalık dönemlerinde C-reaktif protein, AS aktivitesinin izlenmesinde yararlı bir araç görevi görür (81). Bu süre zarfında hastaların %50-70'inde hem eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hem de C-reaktif protein (CRP) yükselme eğilimi gösterirken, normal göründükleri durumlar da vardır. Ancak bu mutlaka hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmez. Aslında hastaların kabaca %75'inde artmış ESR veya CRP seviyeleri görülür (82). AS'li hastalarda sitokin ve nitrik oksit düzeylerinde hafif değişiklikler gösterilmiştir (88). Ayrıca vakaların %15'inde hafif normokromik normositik anemi görülür. Alkalen fosfataz ve kreatin kinaz, hastalık süresine veya aktivitesine bağlı olmayan hafif artışlar gösterebilir. Hastaların çoğunda serum IgA düzeyleri yüksektir ve bu düzeyler akut faz reaktanlarına karşılık gelir. Normal veya artmış serum kompleman seviyeleri gözlenir (90).

2.3.10.1 Tam Kan Sayımı Parametreleri ve Biyokimya Testleri

TKS parametreleri sıklıkla hasta değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılır. TKS parametreleri yirminci yüzyılın ilk yarısından itibaren tıbbi kullanıma açılmış ve farklı yöntemlerle (periferik yayma sitometrisi ve morfolojik değerlendirme, hematokrit santrifüjleme vb.) tek tek değerlendirilmektedir. Zamanla teknolojik gelişmeler çok kısa sürede birçok parametrenin aynı anda değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (83). Ankilozan Spondilit'te hastalık aktivitesini değerlendirmenin bir yöntemi, bir hastalığın varlığını veya derecesini gösteren maddeler olan biyobelirteçlerin kullanılmasıdır. Bu biyobelirteçler arasında Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Test Parametrelerinin de olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan çalışmamıza dahil ettiğimiz ilgili parametreler ve AS ile ilişkilerinden aşağıda bahsedilmektedir.

Beyaz Kan Hücresi Sayımı (WBC); Ankilozan Spondilit'te (AS) hastalık aktivitesinin ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde beyaz kan hücresi sayımı etkili bir araç olarak kullanılabilir. Nötrofiller ve monositler, AS hastalarının kanında en yüksek oranda bulunur ve hastalık aktivitesi ve şiddetinin en güvenilir belirteçlerindendir. AS hastalarında monositler de artış göstermekte ve nötrofillerle bağışıklık tepkisi gibi bazı benzer işlevleri paylaşmaktadır (84, 85). Nötrofiller immün yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. AS hastalarında nötrofil-lenfosit ve nötrofil oranının kontrol grubundan kayda değer oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur ve AS hastalarında bunların aktivasyonu, migrasyonu ve degranülasyonunda artış gözlenmiştir (84).

Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, tedavilerin etkinliğini teşhis etmek ve izlemek için kullanılabildiğinden Ankilozan Spondilit için yararlı bir biyobelirteçtir. Aynı zamanda AS ile ilişkili olan trombositlerin (PLT) ve C-reaktif proteinin (CRP) sayısı da bağlantılıdır (86, 87). Genellikle hastalık aktivitesini ve durumun ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır. Beyaz kan hücreleri (WBC'ler) ve sayıları sistemik inflamasyonda değişir, dolayısıyla bunların ölçülmesi Ankilozan Spondilitin ciddiyetini değerlendirmek için kullanılabilir. Çalışmalar, daha yüksek beyaz kan hücresi sayısının daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (88, 89).

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV); Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), kandaki trombositlerin boyutunu ölçmek için kullanılan hematolojik bir indekstir (90). MPV, yakın zamanda ankilozan spondilit dahil olmak üzere çeşitli

hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak incelenmiştir. Çalışmalar alevlenmiş AS ve romatoid artritli hastalarda tedavi sonrasında düşük MPV değerlerinin normal değerlere yükseldiğini bildirmiştir (4). Ek olarak MPV, AS dahil aksiyal spondiloartritli Asyalı hastalarda hastalık kontrolünün değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (91, 92).

Başka bir çalışmada MPV'nin AS hastalarında inflamatuvar yanıtın potansiyel yeni bir biyolojik belirteci olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, MPV'nin AS hastalarında Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve C-reaktif protein (CRP) ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (93, 94). MPV'nin AS patogenezinde doğrudan rol oynayıp oynamadığı belli olmasa da, çalışmalar bu hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini öne sürmektedir (95)

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW); Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) olarak da bilinen RBC değerinin ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ve ciddiyeti için bir biyobelirteç olarak potansiyeli araştırılmaktadır. Özellikle, çalışmalar kırmızı hücre dağılım genişliği ile AS aktivitesi/şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. RDW, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), sedef hastalığı, RA ve AS dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. RDW'nin otoimmün hastalıklar için bir gösterge olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (96, 89).

Yapılan bir çalışmada AS ile RDW, trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, AS ile RDW veya MPV düzeyleri arasındaki ilişki tutarsızdır; bazı çalışmalar pozitif bir korelasyon gösterirken diğerleri hiçbir ilişki göstermemektedir. Yapılan araştırmalar AS'li hastaların daha yüksek RDW düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir ki bu, altta yatan inflamasyonun bir göstergesi olarak bilinmektedir (93, 97). Bir çalışmada AS hastalarında serum RDW ve MPV düzeyleri arasındaki korelasyon ve bunların hastalık aktivite indeksi (BASDAI) ve APR'ler (CRP, ESR) ile korelasyonu araştırılmış ve RDW'nin AS hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek ve bunun BASDAI skoru ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle çalışma, RDW'nin AS hastalarında hastalık aktivitesini yansıtmak için yararlı bir biyobelirteç görevi görebileceği sonucuna varmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda NLR, PLR ve MPV ile

birlikte RDW'nin AS hastalarında inflamatuvar yanıt veya hastalık aktivitesinin yeni biyobelirteçleri olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (98, 93).

Trombosit sayısı (PLT), Trombosit düzeyleri ile Ankilozan Spondilit arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışma tam kan sayımı parametrelerini ve bunların AS şiddeti ile ilişkisini araştırmış ve AS hastalarında trombosit düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu sonuç trombosit sayımının hastalık aktivitesinin klinik bir belirteci olma potansiyelini ortaya koymaktadır (88). Başka bir çalışmada AS hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve MPV arasındaki korelasyon araştırılmış ve AS hastalarında RDW, PLR ve MPV anlamlı bir artış göstermiştir. Tüm bu sonuçlar bu parametrelerin AS için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini göstermiştir (99, 93).

Prokalsitonin Seviyesi (PCT); Prokalsitonin (PCT), özellikle bulaşıcı süreçlerin ve hastalık aktivitesinin potansiyel bir belirteci olarak AS ile ilişkili olarak araştırılan bir proteindir.

PCT, kalsiyum düzenleyici hormon kalsitoninin 116 amino asitli polipeptit öncüsüdür ve sentezi, tiroit bezinin C hücresi, kromozom-11 üzerinde bulunan Calc-1 geni tarafından düzenlenir. Dolaylı olarak PCT ayrıca IL-6, TNF-a, IL-1 vb. gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerden ve bakteriyel enfeksiyonlar sırasında doğrudan mikrobiyal toksinden salınır, dolayısıyla sistemik PCT sıklıkla inflamatuvar yanıtın akut faz biyobelirteçleri olarak kabul edilir. Serumda tespit edilebilir ve enfeksiyon başladıktan sonra 25-30 saat içinde toplama düzeyine ulaşır, enfeksiyon kontrol altına alındığında azalır ve normal durumda stabil kalır (<0,05ng) (100).

Enfeksiyöz artrit gut artriti (GA), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi aseptik artritlerden erken dönemde ayırt edilmesi çok önemlidir ve çoğu zaman romatologlar için zorludur (100). Çalışmaların çoğu enfeksiyöz artrit tanısında, serum PCT (101-103) serum CRP (C-reaktif protein), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), sinoviyal sıvı WBC sayıları ve polimorfonükleer (PMN) yüzdelerinin önemli olduğunu göstermiştir (104). Yine başka birkaç çalışmada, PCT ve trombosit parametrelerinin AS ve diğer romatizmal hastalıkların doğrulanmış tanıları arasında anlamlı derecede farklı olduğunu ayrıca PCT'nin AS hastalarında hastalık aktivitesinin değerini tahmin etmek için kullanılabileceği savunulmaktadır (105, 106).

Nötrofil Sayısı; Nötrofiller, özellikle iltihaplanma ile ilgili olarak vücudun bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynayan bir tür beyaz kan hücresidir. Çalışmalar nötrofil sayısının ankilozan spondilit patogenezi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (107). AS'li hastalarda remisyon sağlanmasına rağmen inflamasyon devam edebilir ve AS dahil romatizmal hastalıkların sessiz fazlarında subklinik inflamasyon devam edebilir. Nötrofil-lenfosit oranı (N/L) AS'li hastalarda subklinik inflamasyonu izlemek için potansiyel biyobelirteçler olarak önerilmiştir (108). Araştırmalar, AS hastalarında nötrofil sayısı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR) hastalık şiddetinin yararlı bir göstergesi olabileceğini bulmuştur (40). Ancak AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NLR açısından farklılıklar olabilirken, nötrofil ve lenfosit sayıları açısından anlamlı farklılıklar olmayabileceği yapılan bir diğer çalışmada vurgulanmıştır (108). Beyaz Kan Hücreleri ve bunların alt tipleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise AS hastalarındaki nötrofil sayısının, artan inflamasyon seviyeleriyle ilişkili olan bozulmuş nötrofil apoptozuyla açıklanabileceği belirtilmiştir (107).

Lenfosit Sayısı; Romatoid artrit ve AS gibi otoimmün hastalıklarda mutlak lenfosit sayısında ve farklı lenfosit alt popülasyonlarında bir değişiklik gözlemlenmiştir (109). Lenfosit sayıları ile Ankilozan Spondilit (AS) arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, AS'li hastalarda mutlak lenfosit sayısının, BASDAI ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) tarafından ölçülen hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110) (89). Ayrıca araştırmacılar, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranını belirtmek için sırasıyla nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranını (PLR) kullanmışlar ve bu oranların; AS'de mortalite ve hastalık şiddetinin yararlı belirleyicileri olabileceğini bildirmişlerdir (107). Ayrıca, T lenfosit alt grubu değişiklikleri, AS'nin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir; sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AS hastalarında belirli proteinlerin daha yüksek seviyeleri gözlemlenmiştir (32).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH); Eritrosit sedimentasyon hızı veya ESR/ESH, çeşitli inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesini ölçmek için kullanılan bir laboratuvar belirtecidir. Spesifik olarak ESR, ankilozan spondilit, psoriatik artrit (PsA) ve SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) olan hastalarda laboratuvar aktivitesini değerlendirmek için kullanılır (111). Bir

inflamasyon belirteci olan serum IL-6 ile spondiloartritli hastalarda serum ESR ile ölçülen hastalık aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (112). Yapılan bir çalışmada periferik eklem tutulumu varlığına göre CRP ve ESR düzeylerinin değiştiği, AS'li hastalarda BASDAI skorlarının nispeten yüksek olduğu saptanmıştır (113).

C-reaktif protein (CRP); C-reaktif protein (CRP), yaygın olarak kullanılan bir inflamasyon belirtecidir ve ankilozan spondilitte (AS) inflamasyonu ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Çalışmalar, AS hastalarının %50-70'inde CRP düzeylerinin arttığını ve inflamasyonun derecesinin, hastalık aktivitesinde zaman içinde meydana gelen değişikliklerin ve prognozun belirlenmesinde faydalı olduğunu bulmuştur. Ancak CRP'nin AS tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. İmmun-türbidimetrik test, CRP düzeylerini ölçmek için kullanılır ve CRP gibi laboratuvar testleri, AS'li hastaların taranmasında ek faydalar sağlayabilir (80). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hastalık aktivitesinin bir ölçüsü olarak bu yöntemin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, ankilozan spondilitli hastalardan oluşan bir numunenin üçüncü C-reaktif protein değerleri (ASDAS-CRP) değerlendirilmiştir. sonuçlar, CRP'nin ankilozan spondilitte inflamasyonun güvenilir bir ölçüsü olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca ankilozan spondilitte periferik eklem inflamasyonunda serum CRP seviyeleri artmaktadır (114).

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR); NLR, mutlak nötrofil sayısının periferik kandaki mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve AS'li hastaları yaş ve tedaviye bağlı yan etkilerin ciddiyetine göre gruplandırmak için kullanılabilir (115). Ankilozan spondilitin prognozuyla ilgili yapılan bir çalışmada, $NLR \geq 5$ olan hastaların ölüm oranının $NLR < 5$ olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116). NLR araştırmaları temel olarak ailesel Akdeniz ateşi (FMF) hastalarında amiloidoz ve inflamasyona odaklanırken diyabet (DM) hastalarında komplikasyonlar ve hastalık kontrolüne odaklanmaktadır (117). Kronik hastalıkları olan hastalarda ise yüksek duyarlılıklı CRP ile diğer inflamatuvar belirteçler ve sitokinler arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (118). Ancak son yıllarda AS ile NLR değeri üzerine yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile AS hastası grupta NLR açısından farklılık olmadığı saptanmasına (108) karşın, kontrol grubuna göre yüksek bulunan ve CRP ile de korelasyon gösterdiği belirlenen çalışmalar da mevcuttur (110). Ayrıca, RDW ile inflamasyon ve hastalık aktivitesinin diğer

biyobelirteçleri, NLR'nin AS'de kullanımına ilişkin daha fazla bilgi sağlayabilir (119).

2.3.11 AS'de Tedavi ve Güncel Gelişmeler

Ankilozan Spondilit, esas olarak omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir artrittir. AS için geleneksel tedaviler şu anda en iyi ihtimalle palyatiftir ve sıklıkla uzun vadede semptomları kontrol etmekte başarısız olmaktadır (120). Geleneksel olarak tedavide ilk basamak olarak antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılır ancak hastalık zamanla bu ilaçlara direnç kazandığından 2. basamak tedavi olan antiromatizmal ilaç tedavisine geçilir. Fizik tedavi, ilaç tedavisine destek olarak uygulanır. Eklem içine kortikosteroid enjeksiyonu ağrıyı dindirmek için başka bir yol olarak seçilebilir. AS'li hastalarda intravenöz bifosfonat (pamidronat) tedavisinin anlamlı etkinliği doğrulanmıştır (120).

AS tedavisinde etkili tedavi yolları hızla gelişmektedir. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) inhibitörlerinin, aktif AS'nin tedavisinde oldukça etkili olduğu ve hastalık aktivitesinde 2 yıl boyunca devam eden önemli iyileşmenin olduğu bulunmuştur. TNF- α inhibitörlerinin uygulanmasının masrafı ve zahmeti, bunların hastalığın dirençli formlarında kullanımını sınırlandırabilmektedir. AS hastalarında radyografik ilerlemeyi azaltma yetenekleri konusunda da tartışmalar devam etmektedir (121). İmmünomodülatör özelliklere sahip yeni bir NSAİİ olan Guluronik asit (G2013), AS tedavisinde deneme çalışması için güvenli bir seçenek olarak kabul edilmektedir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın örneklem grubu Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik ABD'na yönlendirilen veya doğrudan başvuran ve Ankilozan Spondilit ön tanısı almış olan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya; genetik analiz sonucunda, *HLA B27* pozitif doku tipine sahip 136 AS ön tanılı hasta ile *HLA B27* negatif doku tipine sahip 136 AS ön tanılı hasta dâhil edilmiştir. Çalışma hastaları; Tıbbi Genetik polikliniğinin aktif olarak çalıştığı 2018 ve 2020 yılları arasında Tıbbi Genetik ABD' gelen ve genetik sonucu bulunan hastalar arasından seçilerek temin edilmiştir.

Tüm hastaların yazılı bilgilendirilmiş onam formları mevcuttur. Hastaların poliklinik takip dosyaları taranarak, demografik özellikleri, genetik soyağacı bilgileri, biyokimyasal laboratuvar bulguları ve *HLA B27* test sonuçları kaydedilip çalışma tasarlanmıştır. İlgili biyokimyasal parametreler ve *HLA B27* gen analizi sonuçları retrospektif olarak kayıt altına alınarak analiz edilmiştir. Çalışma hastalarının, CRP, RDW, MPV, WBC, Nötrofil, lenfosit, NLR, ESH (Sedimentasyon), PLT ve PCT gibi biyokimyasal ölçüm değerleri retrospektif olarak Tıbbi Genetik ABD polikliniği hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların mevcut olan *HLA B27* genetik analizleri, Real Time PCR aracılığıyla çalışılmıştır.

Çalışmamızı planlarken, hasta dosyalarında mevcut olan biyokimya sonuçlarının yorumlanması, eksik olanların temini ve analizi için BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD'dan destek alınmıştır. Çalışmada yer alan AS hastalarının ön-tanı, hasta verileri, analizi ve klinik bulgularının belirlenmesi ve tartışılması gibi konularda da BAİBÜ Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'ndan destek alınmıştır.

Çalışma öncesinde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/08/2023 tarih ve 2023/250 karar no'lu yazısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- ASAS/EULAR sınıflama kriterlerine göre AS tanısı/ön tanısı almış olmak
- 2- Çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar
- 3- Taranılan hastalar içinden; istenilen verileri tam olan

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- Ağır sistemik hastalıklarının bulunması
- 2- Malignite, aktif enfeksiyon varlığı
- 3- Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek düzenli NSA , steroid gibi ilaç kullanması
- 4- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar
- 5- Bilinen malignite veya öyküsünün olması

İstatistiksel Metod

Örneklem Hesaplaması: Grupların eşit dağıldığı düşünülerek, etki büyüklüğü 0,5, güç 0,95 değerleri üzerinden GPower 3.1.9.7 yazılımı ile örneklem genişliği hesaplandığında gerekli minimum total örnek sayısının 210 olduğu görülmüştür. Her grup için minimal 105 katılımcıya gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır. Bunun neticesinde her grup için çalışmaya 136 bireyin dâhil edilmesine karar verilmiştir.

İstatiksel analizler SPSS ver. 20.0.0 kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayanların ki ise ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak gösterilmiştir. Demografik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin gruplar arası farklılıkları dağılıma göre Student's t testi ya da Mann-Whitney U analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak alınmıştır.

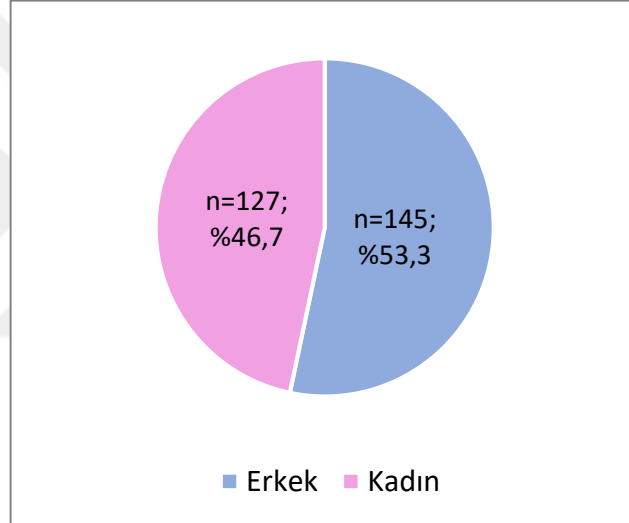
4. BULGULAR

4.1 Hastaların Cinsiyet ve Yaş Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen toplam 272 AS hastasının %53,3'ü (n=145) erkek ve %46,7'si (n=127) kadını (Tablo 4.1; Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

	n	%
Erkek	145	53,3
Kadın	127	46,7
Toplam	272	100,0



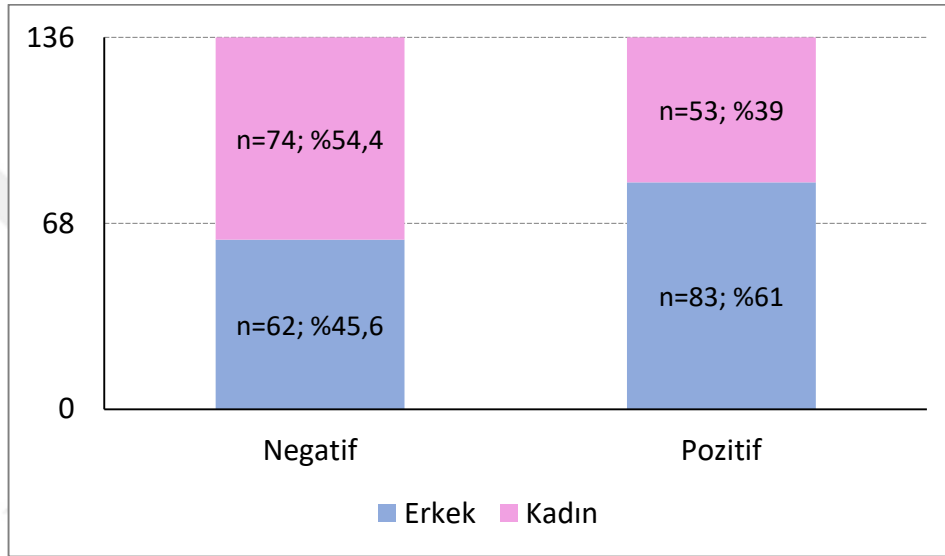
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

HLA B27 negatif gruptaki (n=136) hastaların %45,6'sı (n=62) erkekti, *HLA B27* pozitif grupta ise (n=136) hastaların %61'i (n=83) erkekti.

Kadınların oranı ise *HLA B27* negatif grupta %54,4 (n=74) iken pozitif grupta %39 (n=53) idi (Tablo 4.2; Şekil 4.2).

Tablo 4.2. *HLA B27* sonucunun cinsiyete göre dağılımı

<i>HLA B27</i> Sonucu	Cinsiyet	n	%
Negatif	Erkek	62	45,6
	Kadın	74	54,4
	Toplam	136	100,0
Pozitif	Erkek	83	61,0
	Kadın	53	39,0
	Toplam	136	100,0



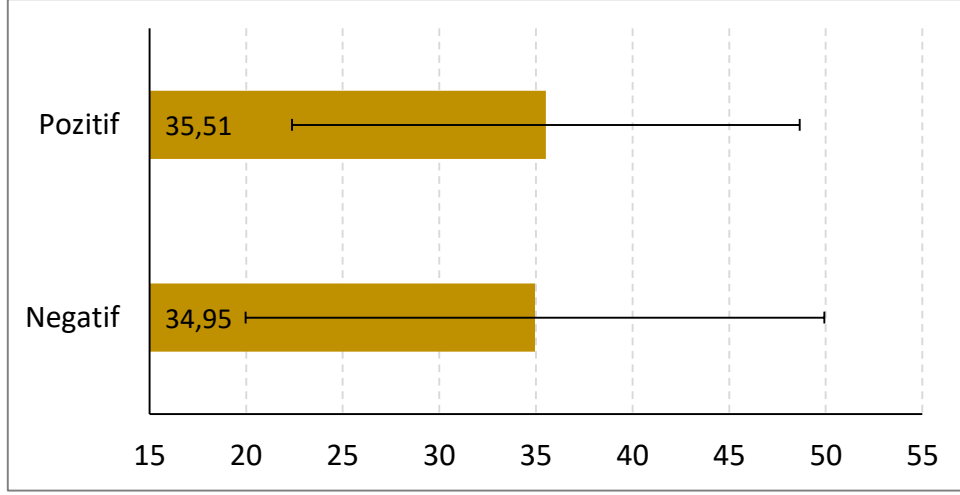
Şekil 4.2. Negatif ve Pozitif Gruplarda Cinsiyet Dağılımı

HLA B27 pozitif gruptaki hastaların yaşları 1-69 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $35,51 \pm 13,14$ olarak saptandı. *HLA B27* negatif gruptaki hastaların yaşları ise 3-75 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $34,95 \pm 14,97$ olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif ve negatif grupların yaş ortalamalarında anlamlılık tespit edilemedi ($p=0,741$) (Tablo 4.3; Şekil 4.3).

Tablo 4.3. *HLA B27* pozitif ve negatif gruplarda yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri

<i>HLA B27</i>	n	Min.	Maks.	Ort.	ss.	t	p*
Pozitif	136	1	69	35,51	13,14	0,331	0,741
Negatif	136	3	75	34,95	14,97		

* Bağımsız Gruplar t Testi.



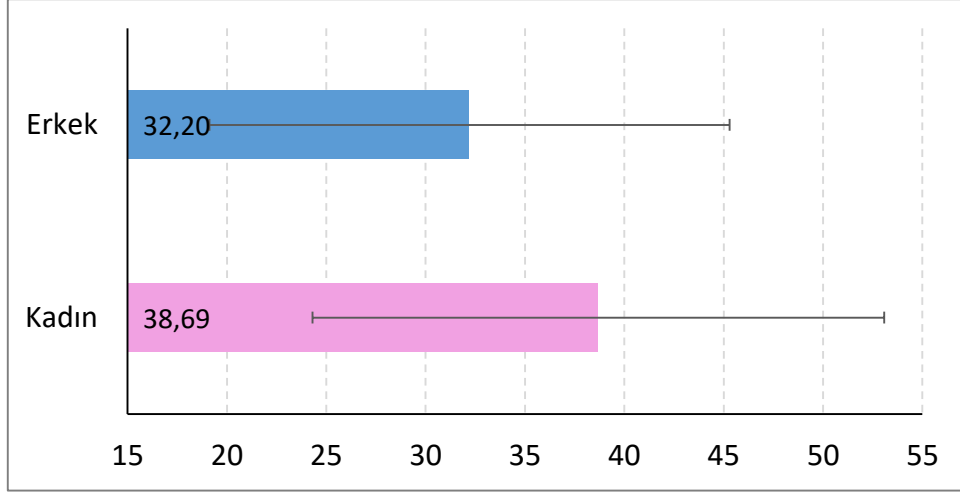
Şekil 4.3. Pozitif Ve Negatif Grupların Yaş Ortalamaları

Ayrıca cinsiyete göre toplam çalışma hastalarının yaş analiz sonuçlarına bakıldığında; Erkeklerin yaşları 1-63 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $32,20 \pm 13,09$ olarak saptandı. Kadınların yaşları ise 4-75 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $38,69 \pm 14,39$ olarak saptandı. Erkek ve kadınların yaş ortalamaları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,001$). Kadınların yaş ortalamaları erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.4; Şekil 4.4).

Tablo 4.4. Erkek ve kadınlarda yaşa ait tanımlayıcı istatistikler

Cinsiyet	n	Min.	Maks.	Ort.	ss.	t	p*
Erkek	145	1	63	32,20	13,09	-3,896	<0,001
Kadın	127	4	75	38,69	14,39		

* Bağımsız Gruplar t Testi.



Şekil 4.4. Pozitif ve Negatif Grupların Yaş Ortalamaları

4.2 HLA B27 Negatif ve Pozitif Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.5'te HLA B27 negatif ve pozitif hastaların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve grupların karşılaştırılması sonucunda ulaşılan bulgular verilmiştir.

Tablo 4.5. HLA B27 negatif ve pozitif hastaların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma

	HLA B27 Negatif				HLA B27 Pozitif				U*	p
	Min	Maks.	Med.	ÇAA	Min	Maks.	Med.	ÇAA		
WBC	2,350	16,70	7,00	3,43	4,38	15,45	7,99	2,73	6.638,0	<0,001
MPV	1,04	10,50	7,75	1,54	5,83	16,600	8,17	1,56	6.828,0	<0,001
RDW	10,90	19,00	15,00	2,65	8,00	21,00	15,80	2,67	6.451,0	<0,001
PLT	62,20	431,00	250,00	88,75	135	541	266	87,50	7.915,5	0,040
PCT	0,054	0,386	0,206	0,074	0,139	0,620	0,236	0,101	6.723,5	<0,001
NEU	0,012	0,890	0,1065	0,051	0,046	0,219	0,121	0,054	4.760,5	<0,001
LYM	31,00	49,50	40,00	5,30	40,90	55,60	46,55	3,925	1.983,0	<0,001
CRP	0,100	75,60	3,50	6,60	0,100	87,32	5,435	6,605	7266,5	0,002
ESH	4,00	78,00	17,00	16,75	4,00	84,00	21,50	21,00	6.627,0	<0,001
NLR	0,012	0,890	0,10650	0,051	0,046	0,219	0,12100	0,054	7.157,0	0,001

* Mann-Whitney U

Sonuçlarımıza göre *HLA B27* negatif hastalarda WBC'nin minimum ve maksimum değerleri 2,350-16,70 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,00 ve ÇAA (Çeyrekler Arası Aralık) değeri 3,43 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise WBC minimum ve maksimum değerleri 4,38-15,45 arasında değişirken, medyan değeri 7,99 ve ÇAA değeri 2,73 olarak bulundu. Pozitif grubun WBC medyan değeri, negatif gruba göre belirgin olarak daha fazla tespit edildi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=6.638,0$; $p<0,001$).

MPV'nin *HLA B27* negatif hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 1,04-10,50 arasında yer almaktadır. Medyan değeri 7,75 ve ÇAA değeri 1,54 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise MPV minimum ve maksimum değerleri 5,83-16,600 arasında değişirken, medyan değeri 8,17 ve ÇAA değeri 1,56 olarak tespit edildi. Pozitif grubun MPV medyan değeri, negatif gruba göre belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=6.828,0$; $p<0,001$).

RDW parametresinin minimum ve maksimum değerleri, *HLA B27* negatif hastalarda 10,90-19,00 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 15,00 ve ÇAA değeri 2,65 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise RDW minimum ve maksimum değerleri 8,00-21,00 arasında değişirken, medyan değeri 15,80 ve ÇAA değeri 2,67 olarak elde edildi. Pozitif grubun RDW medyan değeri, negatif gruba göre belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=6.451,0$; $p<0,001$).

PLT için minimum ve maksimum değerleri, *HLA B27* negatif hastalarda 62,20-431,00 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 250,00 ve ÇAA değeri 88,75 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise PLT'nin minimum ve maksimum değerleri 135-541 arasında değişirken, medyan değeri 266 ve ÇAA değeri 87,50 olarak tespit edildi. Pozitif grubun PLT medyan değeri, negatif gruptan daha fazla olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=7.915,5$; $p=0,040$).

HLA B27 negatif hastalarda PCT minimum ve maksimum değerleri 0,054-0,386 arasında yer alırken medyan değeri 0,206 ve ÇAA değeri 0,074 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise PCT'nin minimum ve maksimum değerleri 0,139-0,620 arasında değişirken, medyan değeri 0,236 ve ÇAA değeri 0,101 olarak elde edildi. Pozitif grubun PCT medyan değeri, negatif gruba göre daha yüksek

olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=6.723,5$; $p<0,001$).

NEU ise *HLA B27* negatif hastalarda minimum ve maksimum değerleri 0,012-0,890 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,1065 ve ÇAA değeri 0,051 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise NEU değerleri 0,046-0,219 arasında değişirken, medyan değeri 0,121 ve ÇAA değeri 0,054 olarak saptandı. Pozitif grubun NEU medyan değeri, negatif gruba göre belirgin olarak daha fazlaydı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=4.760,5$; $p<0,001$).

LYM incelendiğinde; *HLA B27* negatif hastalarda LYM'nin minimum ve maksimum değerleri 31,00-49,50 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 40,00 ve ÇAA değeri 5,30 olarak saptandı. *HLA B27* pozitif hastalarda ise LYM değerleri 40,90-55,60 arasında değişirken, medyan değeri 46,55 ve ÇAA değeri 3,925 olarak tespit edildi. Pozitif grubun LYM medyan değerinin, negatif gruba göre daha fazla olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=1.983,0$; $p<0,001$).

CRP parametresinin, *HLA B27* negatif hastalarda minimum ve maksimum değerleri 0,100-75,60 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 3,50 ve ÇAA değeri 6,60 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise CRP değerleri 0,100-87,32 arasında değişirken, medyan değeri 5,435 ve ÇAA değeri 6,605 olarak saptandı. Pozitif grubun CRP medyan değeri, negatif gruba göre daha fazla olmakla beraber gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=7.266,5$; $p=0,002$).

HLA B27 negatif hastalarda, ESH parametresinin minimum ve maksimum değerleri 4,00-78,00 arasında yer almaktadır. Medyan değeri 17,00 ve ÇAA değeri 16,75 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise ESH değerleri 4,00-84,00 arasında değişirken, medyan değeri 21,50 ve ÇAA değeri 21,00 olarak tespit edildi. Pozitif grubun ESH medyan değeri, negatif gruba göre daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=6.627,0$; $p<0,001$).

Son olarak NLR'nin minimum ve maksimum değerleri ise *HLA B27* negatif hastalarda 0,012-0,890 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,10650 ve ÇAA değeri 0,051 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif hastalarda ise NLR değerleri 0,046-0,219 arasında değişirken, medyan değeri 0,12100 ve ÇAA değeri 0,054

olarak elde edildi. Pozitif grubun NLR'nin medyan değeri, negatif gruba göre belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmış olup, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=7.157,0$; $p=0,001$).

Sonuç olarak, *HLA B27* pozitif hastaların biyokimyasal parametrelerinin tamamının medyan değerleri negatif gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Gruplar açısından değerlendirildiğinde, *HLA B27* pozitif sonuca sahip olan bireylerde, biyokimyasal parametrelerde belirgin bir anlamlılık düzeyinin olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak çalışma sonuçlarımızda yüksek oranlarda anlamlılık içermektedir.

4.3 Erkek ve Kadın Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.6'da erkek ve kadın hastaların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve cinsiyetin karşılaştırılması sonucunda ulaşılan bulgular verilmiştir.

Tablo 4.6. Erkek ve kadınlarda biyokimyasal parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma

	Erkek				Kadın				U*	p
	Min	Maks.	Med.	CAA	Min	Maks.	Med.	CAA		
WBC	2,35	16,10	7,77	3,01	2,83	16,70	7,18	2,99	7.828,5	0,033
MPV	1,04	16,60	7,90	15,56	5,37	13,60	8,030	1,63	9.337,0	0,841
RDW	10,90	19,40	15,40	3,10	8,00	21,00	15,50	2,70	10.003,5	0,219
PLT	135,00	479,00	251,00	80,50	62,200	541,00	268,00	93,00	10.818,5	0,013
PCT	0,119	0,600	0,210	0,083	0,054	0,620	0,226	0,087	10.760,5	0,016
NEU	0,012	0,890	0,110	0,054	0,012	0,418	0,118	0,055	9.388,5	0,780
LYM	31,00	55,60	44,00	24,60	32,90	53,200	43,50	6,500	7.807,0	0,030
CRP	0,100	87,32	5,37	6,97	0,100	58,400	4,00	6,300	8.359,0	0,190
ESH	5,00	78,00	18,00	17,00	4,00	84,00	19,00	16,00	9.422,5	0,740
NLR	0,012	0,890	0,110	0,054	0,012	0,418	0,118	0,055	9.822,5	0,342

* Mann-Whitney U

Analiz sonuçlarımıza göre, erkeklerde WBC'nin minimum ve maksimum değerleri 2,35-16,10 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,77 ve CAA değeri

3,01 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise WBC değerleri 2,83-16,70 arasında değişirken, medyan değeri 7,18 ve ÇAA değeri 2,99 olarak saptandı. Erkeklerde WBC medyan değeri, kadınlara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=7.828,5$; $p=0,033$).

MPV'nin minimum ve maksimum değerlerine baktığımızda, erkeklerde 1,04-16,60 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,90 ve ÇAA değeri 15,56 olarak elde edildi. Kadınlarda ise MPV değerleri 5,37-13,60 arasında değişirken, medyan değeri 8,030 ve ÇAA değeri 1,63 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki MPV medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=9.337,0$; $p=0,841$).

RDW parametresinin minimum ve maksimum değerleri, erkeklerde 10,90-19,40 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 15,40 ve ÇAA değeri 3,10 olarak elde edildi. Kadınlarda ise RDW değerleri 8,00-21,00 arasında değişirken, medyan değeri 15,50 ve ÇAA değeri 2,70 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki RDW medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=10.003,5$; $p=0,219$).

PLT parametresi için minimum ve maksimum değerleri, erkeklerde 135,00-479,00 arasında yer alırken, medyan değeri 251,00 ve ÇAA değeri 80,50 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise PLT değerleri 62,200-541,00 arasında değişirken, medyan değeri 268,00 ve ÇAA değeri 93,00 olarak saptandı. Kadınlarda PLT medyan değerinin, erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=10.818,5$; $p=0,013$).

PCT için minimum ve maksimum değerleri, erkeklerde 0,119-0,600 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,210 ve ÇAA değeri 0,083 olarak bulundu. Kadınlarda ise PCT minimum ve maksimum değerleri; 0,054-0,620 arasında yer alırken, medyan değeri 0,226 ve ÇAA değeri 0,087 olarak tespit edildi. Kadınlarda PCT medyan değerinin, erkeklere göre daha yüksek olduğu saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=10.760,5$; $p=0,016$).

Erkeklerde NEU parametresinin minimum ve maksimum değerleri 0,012-0,890 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,110 ve ÇAA değeri 0,054 olarak elde edildi. Kadınlarda ise NEU değerleri 0,012-0,418 arasında değişirken, medyan

değeri 0,118 ve ÇAA değeri 0,055 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki NEU medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=9.388,5$; $p=0,780$).

LYM'nin minimum ve maksimum değerleri erkeklerde 31,00-55,60 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 44,00 ve ÇAA değeri 24,60 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise LYM değerleri 32,90-53,200 arasında değişirken, medyan değeri 43,50 ve ÇAA değerinin 6,500 olduğu saptandı. Erkeklerde LYM medyan değeri, kadınlara göre belirgin bir şekilde yüksek bulundu ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($U=7.807,0$; $p=0,030$).

CRP'nin minimum ve maksimum değerleri, erkeklerde 0,100-87,32 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 5,37 ve ÇAA değeri 6,97 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise CRP değerleri 0,100-58,400 arasında değişirken, medyan değeri 4,00 ve ÇAA değeri 6,300 olarak saptandı. Bunun yanı sıra gruplar arasındaki CRP medyan değeri farkına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($U=8.359,0$; $p=0,190$).

Diğer bir biyokimya parametremiz olan ESH'nin minimum ve maksimum değerleri için, erkeklerde 5,00-78,00 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 18,00 ve ÇAA değeri 17,00 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise ESH değerleri 4,00-84,00 arasında değişirken, medyan değeri 19,00 ve ÇAA değerinin 16,00 olduğu görüldü. Gruplar arasındaki ESH değeri farkına bakıldığında istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($U=9.422,5$; $p=0,740$).

Son olarak, erkeklerde NLR parametremizin minimum ve maksimum değerleri 0,012-0,890 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,110 ve ÇAA değeri 0,054 olarak saptandı. Kadınlarda ise NLR değerleri 0,012-0,418 arasında değişirken, medyan değeri 0,118 ve ÇAA değeri 0,055 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki analizde NLR'nin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($U=9.822,5$; $p=0,342$).

Sonuç olarak, erkek ve kadın hastaların MPV, RDW, NEU, CRP, ESH ve NLR değerleri birbirine benzer, ancak erkeklerin WBC ve LYM değerleri kadınlardan; kadınların PLT ve PCT değerleri erkek bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.7'de ise *HLA B27* pozitif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma bulguları verilmiştir.

Tablo 4.7. *HLA B27* pozitif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma

	Erkek				Kadın				U*	p
	Min	Maks.	Med.	CAA	Min	Maks.	Med.	CAA		
WBC	4,70	13,100	7,980	2,650	4,380	15,450	8,100	2,955	2.006,0	0,388
MPV	5,83	16,60	8,190	1,710	6,210	13,600	8,160	1,475	2.242,5	0,848
RDW	11,60	19,40	15,600	2,600	8,000	21,00	16,100	2,90	2.528,5	0,142
PLT	135,00	479,00	256,00	77,000	174,00	541,00	288,00	109,50	2.673,0	0,035
PCT	0,144	0,60	0,227	0,085	0,139	0,620	0,250	0,118	2,711,0	0,022
NEU	0,046	0,219	0,126	0,055	0,046	0,198	0,119	0,058	2.070,0	0,563
LYM	40,900	55,600	47,00	4,500	41,00	53,20	45,90	3,50	2.150,5	0,827
CRP	0,100	87,320	5,700	6,210	0,110	58,40	5,00	6,50	2.153,5	0,837
ESH	6,00	77,00	22,00	19,00	4,00	84,00	21,000	21,00	2.343,5	0,520
NLR	0,046	0,219	0,126	0,055	0,046	0,198	0,119	0,058	2.083,0	0,603

* Mann-Whitney U

Çalışmamızın sonuçlarına göre; *HLA B27* pozitif erkek hastalarda WBC parametresinin minimum ve maksimum değerleri 4,70-13,10 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,980 ve CAA değeri 2,650 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise WBC değerleri 4,38-15,45 arasında değişirken, medyan değeri 8,100 ve CAA değeri 2,955 olarak saptandı. Gruplar arasında WBC medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=2.006,0$; $p=0,388$).

MPV'nin *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 5,83-16,60 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 8,190 ve CAA değeri 1,710 olarak bulundu. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise MPV değerleri 6,210-13,600 arasında değişirken, medyan değeri 8,160 ve CAA değeri 1,475 olarak saptandı. Gruplar arasında MPV medyan değeri farkına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($U=2.242,5$; $p=0,848$).

RDW parametresinin *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 11,60-19,40 arasında değişirken medyan değeri 15,600 ve CAA değeri ise 2,600 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise RDW değerleri 8,000-21,00 arasında değişirken, medyan değeri 16,100 ve CAA

değeri 2,90 olarak saptandı. Gruplar arasındaki RDW'nin medyan değeri farkına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($U=2.528,5$; $p=0,142$).

PLT'nin *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerlerine baktığımızda 135,00-479,00 arasında değiştiği görülmektedir. Medyan değeri 256,00 ve ÇAA değeri ise 77,000 olarak bulundu. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise PLT değerleri 174,00-541,00 arasında değişirken, medyan değeri 288,00 ve ÇAA değeri 109,50 olarak tespit edildi. Kadınlarda PLT medyan değeri, erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.673,0$; $p=0,035$).

Bir başka biyokimya parametremiz olan PCT'nin *HLA B27* pozitif erkek hastalarda minimum ve maksimum değerleri 0,144-0,60 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,227 ve ÇAA değeri ise 0,085 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise PCT değerleri 0,139-0,620 arasında değişirken, medyan değeri 0,250 ve ÇAA değeri 0,118 olarak saptandı. Kadınlarda PCT medyan değeri, erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek olmakla beraber gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.711,0$; $p=0,022$).

Bir diğer parametremiz olan NEU için pozitif erkek hastalarda minimum ve maksimum değerleri 0,046-0,219 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,126 ve ÇAA değeri 0,055 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise NEU değerleri 0,046-0,198 arasında değişirken, medyan değeri 0,119 ve ÇAA değeri 0,058 olarak bulundu. Gruplar arasında NEU medyan değeri farkına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($U=2.070,0$; $p=0,563$).

LYM parametresinin *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 40,900-55,600 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 47,00 ve ÇAA değeri 4,500 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise LYM değerleri 41,00-53,20 arasında değişirken, medyan değeri 45,90 ve ÇAA değeri 3,50 olarak saptandı. Gruplar arasındaki LYM medyan değeri farkına baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($U=2.150,5$; $p=0,827$).

Başka bir biyokimya parametremiz CRP'nin, *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 0,100-87,320 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 5,700 ve ÇAA değeri 6,210 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise CRP değerleri 0,110-58,40 arasında değişirken,

medyan değeri 5,00 ve ÇAA değeri 6,50 olarak saptandı. Gruplar arasında CRP medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=2.153,5$; $p=0,837$).

Bir başka parametremiz olan ESH'ın *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerlerine bakıldığında 6,00-77,00 arasında olduğu görüldü. Medyan değerinin ise 22,00 ve ÇAA değerinin de 19,00 olduğu tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise ESH değerleri 4,00-84,00 arasında değişirken, medyan değeri 21,000 ve ÇAA değeri 21,00 olarak saptandı. Gruplar arasında ESH medyan değeri farkı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=2.343,5$; $p=0,520$).

Son olarak NLR parametremizin *HLA B27* pozitif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 0,046-0,219 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,126 ve ÇAA değeri 0,055 olarak tespit edildi. *HLA B27* pozitif kadın hastalarda ise NLR değerleri 0,046-0,198 arasında değişirken, medyan değeri 0,119 ve ÇAA değeri ise 0,058 olarak saptandı. Gruplar arasında NLR medyan değeri farkı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir değer bulunamadı ($U=2.083,0$; $p=0,603$).

Sonuç olarak, *HLA B27* pozitif hastalarda erkek ve kadın hastaların WBC, MPV, RDW, NEU, LYM, CRP, ESH ve NLR değerleri birbirine benzer, ancak kadınların PLT ve PCT değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.8'de ise *HLA B27* negatif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma bulguları verilmiştir.

Tablo 4.8. HLA B27 negatif hastalarda erkek ve kadınların biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma

	Erkek				Kadın				U*	p
	Min	Maks.	Med.	CAA	Min	Maks.	Med.	CAA		
WBC	2,350	16,100	7,230	3,707	2,83	16,70	6,79	2,85	2.016,5	0,225
MPV	1,040	10,33	7,45	1,525	5,37	10,50	7,835	1,508	2.514,5	0,335
RDW	10,90	18,20	14,55	3,150	11,10	19,00	15,100	2,40	2.647,5	0,096
PLT	147,00	413,00	242,50	66,50	62,200	431,00	262,00	86,25	2.752,0	0,045
PCT	0,119	0,386	0,195	0,067	0,054	0,360	0,216	0,079	2.759,5	0,042
NEU	0,012	0,890	0,10	0,041	0,012	0,418	0,117	0,049	2.946,5	0,004
LYM	31,00	49,50	40,05	4,875	32,90	49,20	40,000	6,10	2.123,0	0,455
CRP	0,100	75,600	4,350	7,280	0,100	37,30	3,00	6,49	2.071,0	0,330
ESH	5,00	78,00	15,000	15,00	4,00	45,00	18,00	19,25	2.464,5	0,456
NLR	0,012	0,890	0,100	0,041	0,012	0,418	0,1175	0,049	2.892,5	0,009

* Mann-Whitney U

Sonuçlarımıza göre; *HLA B27* sonucu olan negatif erkek hastalarda WBC'nin minimum ve maksimum değerleri 2,350-16,100 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,230 ve CAA değeri 3,707 olarak tespit edildi. *HLA B27* sonucu negatif kadın hastalarda ise WBC minimum ve maksimum değerleri 2,830-16,700 arasında değişirken, medyan değeri 6,790 ve CAA değeri 2,850 olarak tespit edildi. Gruplar arasında WBC medyan değerleri farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik ($U=2.016,5$; $p=0,225$).

MPV, *HLA B27* sonucu negatif olan erkek hastalarda 1,040-10,33 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 7,45 ve CAA değeri 1,525 olarak tespit edildi. *HLA B27* sonucu negatif olan kadın hastalarda ise MPV minimum ve maksimum değerleri 5,370-10,50 arasında değişirken, medyan değeri 7,835 ve CAA değeri 1,508 olarak tespit edildi. Gruplar arasında MPV medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($U=2.514,5$; $p=0,335$).

RDW, *HLA B27* sonucu negatif olan erkek hastalarda minimum ve maksimum değerleri 10,90-18,20 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 14,550 ve CAA değeri 3,150 olarak tespit edildi. *HLA B27* negatif kadın hastalarda ise RDW değerleri 11,10-19,00 arasında değişirken, medyan değeri 15,100 ve CAA değeri 2,400 olarak tespit edildi. Gruplar arasında RDW medyan değerleri

bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik ($U=2.647,5$; $p=0,096$).

PLT ise *HLA B27* negatif erkek hastalarda minimum ve maksimum değerleri 147,00-413,00 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 242,50 ve ÇAA değeri 66,50 olarak tespit edildi. *HLA B27* negatif kadın hastalarda ise PLT' minimum ve maksimum değerleri 62,200-431,00 arasında değişirken, medyan değeri 262,00 ve ÇAA değeri 86,25 olarak tespit edildi. Kadınlarda PLT medyan değeri, erkeklere göre belirgin yüksekti ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.752,0$; $p=0,045$).

PCT'nin minimum ve maksimum değerleri *HLA B27* negatif erkek hastalarda 0,119-0,386 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,195 ve ÇAA değeri 0,067 olarak tespit edildi. *HLA B27* negatif kadın hastalarda ise PCT minimum ve maksimum değerleri 0,054-0,360 arasında değişirken, medyan değeri 0,216 ve ÇAA değeri 0,079 olarak tespit edildi. Kadınlarda PCT medyan değeri, erkeklere göre belirgin yüksek ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.759,5$; $p=0,042$).

Ayrıca NEU'un minimum ve maksimum değerleri, *HLA B27* sonucu negatif olan erkek hastalarda 0,012-0,890 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 0,100 ve ÇAA değeri 0,041 olarak tespit edildi. *HLA B27* sonucu negatif olan kadın hastalarda ise NEU değerleri 0,012-0,418 arasında değişirken, medyan değeri 0,117 ve ÇAA değeri 0,049 olarak tespit edildi. Kadınlarda NEU medyan değeri, erkeklere göre belirgin yüksek ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.946,5$; $p=0,004$).

LYM'nin *HLA B27* sonucu negatif olan erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 31,00-49,50 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 40,05 ve ÇAA değeri 4,875 olarak tespit edildi. *HLA B27* analiz sonucu negatif olan kadın hastalarda ise LYM değerlerinin minimum ve maksimum değerleri 32,90-49,20 arasında değişirken, medyan değeri 40,000 ve ÇAA değeri 6,10 olarak tespit edildi. Gruplar arasında LYM medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($U=2.123,0$; $p=0,455$).

HLA B27 sonucu negatif olan erkek hastalarda CRP parametresinin minimum ve maksimum değerleri 0,100-75,600 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 4,350 ve ÇAA değeri 7,280 olarak tespit edildi. *HLA B27* negatif kadın hastalarda ise CRP değerlerinin minimum ve maksimum değerleri 0,100-37,30

arasında değişirken, medyan değeri 3,00 ve ÇAA değeri 6,49 olarak tespit edildi. Gruplar arasında CRP medyan değeri farkı istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($U=2.071,0$; $p=0,330$).

ESH ise *HLA B27* negatif erkek hastalardaki minimum ve maksimum değerleri 5,00-78,00 arasında değişmekteydi. Medyan değeri 15,000 ve ÇAA değeri 15,00 olarak tespit edildi. *HLA B27* negatif kadın hastalarda ise ESH değerlerinin minimum ve maksimum değerleri 4,00-45,00 arasında değişirken, medyan değeri 18,00 ve ÇAA değeri 19,25 olarak tespit edildi. Gruplar arasında ESH medyan değerlerinin farkları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($U=2.464,5$; $p=0,456$).

Son olarak *HLA B27* test sonucu negatif olan erkek hastalarda NLR minimum ve maksimum değerleri 0,012-0,890 arasında değişirken; medyan değeri 0,100 ve ÇAA değeri 0,041 olarak tespit edildi.

HLA B27 negatif kadın hastalarda ise NLR değerleri 0,012-0,418 arasında değişirken, medyan değeri 0,1175 ve ÇAA değeri 0,049 olarak tespit edildi. Kadınlarda NLR medyan değeri, erkeklere göre belirgin yüksek ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($U=2.892,5$; $p=0,009$).

Sonuç olarak, *HLA B27* analiz sonucu negatif olan erkek ve kadın hastaların WBC, MPV, RDW, LYM, CRP ve ESH değerleri birbirine benzer, ancak kadınların PLT, PCT, NEU ve NLR değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bir grup olarak spondiloartropatiler, onları diğer romatolojik durumlardan ayıran çeşitli farklı klinik özelliklerle karakterize edilir. Bu hastalıkların en karakteristik özelliği genellikle omurga ve sakroiliak eklemlerdeki inflamasyon sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sırt ağrısıdır. Paylaşılan genetik predispozan faktörler ve klinik bulgulara dayanarak spondiloartropatiler, primer inflamasyon bölgelerine ve belirli romatolojik belirteçlerin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılır. Bu ailenin bir parçası olan ankilozan spondilit (AS), omurga ve sakroiliak eklemler de dahil olmak üzere öncelikle aksiyal iskeletteki inflamasyonu ortaya koyan radyografik kanıtlarla karakterize edilir. Farklı ülkelerde prevalansı %0,32 ila %1,4 arasında değişirken, Türkiye’de %0,49’dur (198). Ankilozan Spondilit, öncelikle aksiyal iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. *HLA B27*, AS ile güçlü bir şekilde ilişkili olan bir genetik belirteçtir. *HLA* sistemi insanlarda genetik olarak, kromozom 6’da bulunan majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından kodlanır ve eritrositler hariç hemen hemen tüm hücre ve dokularda bağışıklıkta ve kendini tanıma belirleyici bir rol oynar. Yüzlerce *HLA-B* gen formlarından biri olan *HLA B27*, hastalıkla bağlantılı önemli bir genetik belirteç olarak ortaya çıkmaktadır ve genel popülasyondaki %8’den az prevalansa kıyasla AS hastalarında %90’lık bir prevalansa sahiptir (190). *HLA B27* gen pozitifliği ile Ankilozan Spondilit arasındaki ilişki, spesifik *HLA-B* gen varyantlarının varlığıyla belirgin şekilde vurgulanmaktadır.

AS; sırtta, belde, kalçada ve bacaklarda ciddi ağrı ve rahatsızlığa yol açabilen kalıcı inflamasyonla karakterizedir. Bu sistemik inflamatuvar yanıt, çeşitli hematolojik parametreleri etkileyebilir. Bu hematolojik değişiklikleri anlamak çok önemlidir, çünkü bunlar inflamatuvar durumun göstergeleri olarak hizmet edebilir ve *HLA B27* negatif bireylerle karşılaştırıldığında *HLA B27* pozitif hastalarda hastalık aktivitesi ve ilişkili riskler hakkında potansiyel olarak fikir verebilir. *HLA B27* geninin AS gelişimi için önemli bir genetik risk faktörü olduğu bilinmektedir. *HLA B27* pozitif ve negatif hastalar arasındaki kan parametrelerindeki modeller, özellikle belirli hastalıkların prevalansı incelendiğinde oldukça farklı olabilir. Örneğin, *HLA B27*’nin varlığı, *HLA B27* pozitif olan hastaların yüksek yüzdesinin de gösterdiği gibi, öncelikle omurgayı etkileyen bir artrit türü olan ankilozan spondilit için önemli bir göstergedir.

Bununla birlikte, *HLA B27* pozitif ve *HLA B27* negatif hastaların kan parametreleri arasında açık karşılaştırmalı verilerin bulunmaması, *HLA B27*'nin kan parametreleri üzerindeki etkisinin tam spektrumunun anlaşılmasında bir boşluk bırakmaktadır. Son araştırmalar AS hastalarında *HLA B27* gen pozitifliği ve negatifliğinin biyokimyasal kan parametreleri üzerindeki etkisine odaklanmıştır.

Çalışmamızda ankilozan spondilit ön tanılı hastaların *HLA B27* genetik analiz sonuçlarında pozitif ve negatifliklerinin biyokimyasal kan sayım parametreleri üzerindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Kan sayımı parametrelerinin bir biyobelirteç olup olmadığının tespiti için 136 *HLA B27* test sonucu negatif olan ve 136 *HLA B27* test sonucu pozitif olmak üzere toplam 272 hastada yaş, WBC, MPV, RDW, PCT, PLT, nötrofil, lenfosit, CRP, ESH ve NLR parametreleri değerlendirilmiştir.

Araştırmanın ilk bulgusu hastaların kişisel bilgilerinden olan yaş ve cinsiyet değerlendirmeleridir. 145 erkek hastadan 62'sinin *HLA B27* negatif, 83'ünün de *HLA B27* pozitif olduğu; 127 kadın hastadan 74'ünün *HLA B27* negatif, 53'ünün *HLA B27* pozitif olduğu belirlenmiştir. Yaş ortalamalarına bakıldığında ise erkeklerin yaş ortalaması $32,20 \pm 13,09$, kadınların yaş ortalamalarının da $38,69 \pm 14,39$ olduğu belirlenmiştir ve kadın-erkek gruplarının yaş değişkeni bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Pozitif ve negatif grup sınıflandırmasında ise *HLA B27* pozitif grubun yaş ortalaması $35,51 \pm 13,14$ iken, *HLA B27* negatif grubun yaş ortalaması $34,95 \pm 14,97$ olarak belirlenmiştir. *HLA B27* pozitif ve negatif grupta yaş değişkeni benzer bulunmuştur.

HLA B27, bağışıklık sisteminin nasıl çalıştığını etkileyebileceğinden, bu genin varlığı ile hastalık arasındaki ilişki karmaşıktır. Öztürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *HLA B27* pozitif bireylerin yaş dağılımları ve sıklığı incelenmiş; yaş ortalamalarının cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (6) ve bu bağlamda çalışmamızı destekler niteliktedir. Taşkın ve ark. yaptığı diğer bir araştırmada da *HLA B27* pozitif hastalarda yaş ortalaması $38,18 \pm 8,18$, *HLA B27* negatif hastalarda ise $40,57 \pm 5,89$ olarak belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılığa rastlanmamıştır (178). Bir çalışmada, tanının *HLA B27* negatif hastaların yaşlarının, *HLA B27* pozitif hastalara oranla daha yüksek bulunduğu ilginç bir sonuca ulaşılmıştır (201). Bu çalışmada bizim elde ettiğimizden farklı bir sonuca ulaşıldığı belirlenmiştir. Bu

durumun nedeninin ankilozan spondilite, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin ve bağışıklık sisteminin rolünün de önemli olması ve yaşam tarzı, çevresel etkenler ve belirli enfeksiyonlar gibi faktörlerin hastalığın başlangıcını ve seyrini etkilemesi olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç, *HLA B27*'nin önemine ve tanıdaki klinik bulguların daha dikkatli okunmasına işaret etmektedir. Genellikle, ankilozan spondilit genç erişkinlik döneminde başlar, ancak bazı durumlarda daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Hastalığın başlangıcı ve seyri, birçok faktörün etkileşimiyle belirlenir, genetik yatkınlık bir faktördür. Diğer faktörler arasında çevresel tetikleyiciler, bağışıklık sistemi yanıtları ve belirli enfeksiyonlar da yer almaktadır. Yaşam boyu süren bir hastalık olduğu için, hastalığın seyri zamanla değişebilir ve yaşla birlikte etkileri ve semptomları da değişiklik gösterir. Bu bilgiler ve incelemeler ışığında *HLA B27* geninin yaşla nasıl etkileştiği ve hastalığın seyrini nasıl etkilediği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada cinsiyet ve yaş değerlendirmelerinin yapılmasının ardından *HLA B27* pozitif ve negatif hastalarda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasına geçilmiştir. WBC, vücuttaki enfeksiyonları ve inflamasyonu belirlemek için kullanılan bir kan parametresidir. Kandaki normal WBC referans aralığı mikrolitre başına 4.500 ila 11.000 olmalıdır. AS gibi iltihaplı romatizmal hastalıklarda, WBC seviyeleri genellikle normal aralıkta olabilir, ancak hastalık aktivitesine bağlı olarak yükselebilir. WBC seviyesi, hastalığın aktivitesini ve inflamasyonun şiddetini yansıtır. Bu nedenle, AS tedavisinde WBC düzeyleri, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı izlemek için önemli bir parametre olacağı tahmin edilmektedir (123). *HLA B27* pozitif ve *HLA B27* negatif hastalarda WBC değeri medyanları 7,99 ve 7,00 olarak belirlenmiş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. WBC sağlıklı yetişkin bireyde 4,5-11 bin/ μ L kadardır (179). WBC düzeyi ne kadar yüksekse, önemli bir akut reaksiyon olasılığı o kadar yüksektir ve bu çalışmada da *HLA B27* pozitif grubunda düzey daha yüksek olarak bulunmuştur. WBC düzeylerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada *HLA B27* negatif grubunda WBC düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (80) ve bu çalışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden WBC' nin *HLA B27* negatif ve pozitif grubuna göre değerlendirilmesinin ardından cinsiyet bakımından değerlendirilmesine geçilmiştir. Erkeklerde WBC düzeyleri medyanı 7,77 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey medyanı 7,18 olarak tespit edilmiştir ve farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha sonra, erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda WBC düzeyleri medyanı 7,98 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 8,10 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda WBC düzey medyanı 7,23 iken kadın hastalarda medyan 6,79 olarak belirlenmiş fakat yine farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada WBC düzeyleri ankilozan spondilitli hastalarda kadın ve erkek bireylerde değerlendirilmiş ve düzeylerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (180). Bu araştırma sonuçları, çalışmamızı destekler niteliktedir. Literatürde yer alan çalışmalarda cinsiyetlere göre WBC düzeylerindeki farklılık değişiklik göstermektedir

Bu bağlamda, ankilozan spondilit hastalarında *HLA B27*'nin pozitif veya negatif olmasının, WBC değerlerini cinsiyet bazında etkileyip etkilemediği konusunda spesifik bir bilgi eksikliği gözlemlenmektedir. Fakat AS genellikle genç erişkinlerde başlar ve erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Erkeklerde hastalık genellikle daha erken başlar ve daha belirgin semptomlara yol açabilir. Bu nedenle, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı değerlendirirken cinsiyetin göz önünde bulundurulması önemlidir. Ancak, WBC değeri genellikle cinsiyete bağlı olarak değişmez ve hastalığın aktivitesini veya tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir (124).

Çalışmamızda üzerinde durulan bir diğer parametre MPV düzeyidir. MPV, kan plazmasındaki trombositlerin ortalama hacmini ölçen bir parametredir. Bu değer, trombositlerin aktivasyon seviyesini ve trombosit fonksiyonunu yansıtabilir. Mpv ölçümlerinde birim olarak litrenin 10¹⁵'te biri olarak hesaplanan femtolitre kullanılmaktadır. MPV değerlerinde referans aralıkları olarak kabul edilen normal değerler 7-11.5 fl aralığıdır. Hastalığın inflamasyon düzeyi, tedaviye yanıt ve hastalık aktivitesi gibi faktörler, trombosit ve MPV üzerinde daha belirleyici olabileceği için MPV parametresinin hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda, *HLA B27* negatif ve pozitif olan gruplarda MPV düzeylerinin medyanları sırasıyla 7,75 ve 8,17 olarak belirlenmiş ve aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Pozitif grubun düzeyinin daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. *HLA B27* gen analizinde doğrudan MPV düzeylerinin incelendiği bir çalışmada MPV

düzeylerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılaştığı belirlenmiştir (125). Literatürde AS durumunda MPVnin azaldığı, özellikle aktif dönemde MPV düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir (126),(85). Tıp literatüründe, aktivasyon durumunda trombosit hacminin (MPV) azaldığı ve özellikle aktif dönemde belirgin bir düşüş yaşandığı gözlenmiştir. Bu durumun, reaktif trombositozun bir belirtisi olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon ve malignite gibi durumlarda, trombosit sayısının artmasına rağmen MPV düşük olabilmektedir. Bu durum, trombosit miktarını sabit tutarak hemostazı sağlama eğilimini yansıtabilir. Bu ters ilişki nedeniyle, trombosit üretiminin arttığı ve dolaşımdaki trombosit sayısının artabileceği ancak inflamatuvar hastalıklarda büyük hacimli trombositlerin enflamasyon bölgesine göç ederek tüketildiği düşünülmektedir. (127). Topçuoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu bilgiyi doğrular nitelikte sonuçlar bildirmişlerdir (198).

Çalışmamızda, erkeklerde MPV düzey medyanı 7,90 olarak belirlenirken, kadınlarda 8,03 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda MPV düzeyleri medyanı 8,19 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 8,16 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda MPV düzey medyanı 7,45, kadın hastalarda ise 7,83 olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. AS hastalarında *HLA B27* pozitif veya negatif olmasının ortalama trombosit hacmi değerlerinde cinsiyete göre değişkenlik gösterip göstermediği konusunda spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Trombositler, kan pıhtılaşmasında önemli bir rol oynarlar ve inflamasyon durumlarında değişebilirler. AS hastalarında MPV değerlerinin *HLA B27* pozitiflik veya negatiflik durumuna ve cinsiyete göre nasıl değiştiğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda incelenen diğer parametre RDW'dir. RDW, klinik uygulamada aneminin bir göstergesi olarak yaygın kullanılan eritrosit boyutu çeşitliliğinin bir göstergesidir. RDW normal değeri yetişkin kadınlarda %12 ila 16 aralığında olması gerekirken yetişkin erkeklerde ise bu değer % 11.8 ila 14.5 arası kabul edilir. Dolayısı %12-15'i tipik aralık olarak sınıflandırılabilir. *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif hastalarda RDW düzeylerinin medyanları sırasıyla 15,00 ve 15,80 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Pozitif grubun RDW düzeyinin daha yüksek olduğu gözle çarpılmaktadır. Gorial ve ark. çalışmalarında AS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla RDW değerlerinde anlamlı bir artış belirlemişlerdi (199). Başka bir çalışmada henüz tedavi görmemiş hastalarda RDW değerinin belirgin olarak yüksek olması (200), çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Aynı çalışmada RDW değerlerinde erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı da tespit edilmiştir (200). *HLA B27* pozitiflik, AS hastalarında genellikle daha yüksek inflamasyon seviyeleri ile ilişkilendirilir. *HLA B27* geninin, AS hastalarında olduğu gibi diğer hematolojik parametreler üzerinde de etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, *HLA B27* pozitiflik ve RDW arasındaki ilişki genetik bir etkileşimden kaynaklanabilir. Ayrıca AS hastalığının aktivitesi ve kullanılan tedaviler, RDW değerlerini etkileyebilir ve *HLA B27* pozitif AS hastalarında kullanılan tedavilerin veya hastalığın seyri, RDW değerlerindeki farklılıklarda rol oynayabilir (128,129). 148 hasta üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, RDW'nin AS hastalarında *HLA B27* pozitif ve *HLA B27* negatif durumu olan vakalarda potansiyel olarak ayırt edilebildiğini göstermiştir (201). Çalışmamızda erkeklerde RDW düzey medyanı 15,40 olarak belirlenirken, kadınlarda 15,50 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda RDW düzeyleri medyanı 15,60 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 16,10 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda RDW düzey medyanı 14,5 iken kadın hastalarda medyan 15,10 olarak belirlenmiş fakat yine farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada AS hastalarında RDW düzeyinin hastalığın seyrine göre yükseldiği, AS hastalarında cinsiyete göre sınıflandırıldıklarında RDW düzeyleri arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı belirlenmiştir (130). Farklı bir çalışmada ise AS'nin biyobelirteci olarak kullanılabilecek parametreler araştırılmış ve çalışmanın sonucunda RDW düzeylerinin cinsiyete göre farklılaşmadığı tespit edilmiştir (131). Bu bağlamda araştırma sonuçları çalışmamızı destekler niteliktedir.

PLT, trombositlerin (kan pulcuklarının) seviyesini ifade eder. Trombositler, kanın pıhtılaşmasında ve kanamaların durdurulmasında önemli bir rol oynarlar. Sağlıklı bir insanda trombosit değeri mikrolitrede 150 bin ile 450 bin arasındadır. AS'de trombosit seviyeleri genellikle normal aralıkta olabilir, ancak

hastalığın aktivitesine bağılı olarak artış fazla olabilmektedir. *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif PLT düzeylerinin medyanları sırasıyla 250,00 ve 266 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *HLA B27* pozitiflik, AS hastalarında genellikle daha yüksek inflamasyon seviyeleri ile ilişkilendirildiği için yüksek inflamasyon, trombositlerin aktivasyonunu artırabilir. Yapılan bir araştırmada hastalığın aktif dönemlerinde PLT düzeyinin yükselebileceği bildirilmiş ve *HLA B27* pozitiflik ve negatifliğinin bu artışta anlamlı bir etkisinin olacağına dair anlamlı bir kanıtın olmadığı belirtilmiştir (182). Bu sonuç bizim çalışmamız ile çelişmektedir ancak bu bağlamdaki araştırmaların sayısı ve niteliği, doğru bir değerlendirme yapılabilmesi için yetersizdir. Ancak bununla birlikte Liang ve ark. yaptıkları bir çalışmada AS hastalarında trombosit sayısının sağlıklı gruba göre oldukça yüksek olduğunu belirlemişler ve bu durumun *HLA B27* pozitif bireylerdeki pıhtılaşma fonksiyonuna ilişkin olası sonuçların aydınlatılmasında önemli olabileceğini düşünmüşlerdir (201). Çalışmamızda, erkeklerde PLT düzey medyanı 251,00 olarak belirlenirken, kadınlarda 268,00 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda PLT düzeyleri medyanı 256,00 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 288,00 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *HLA B27* negatif erkek hastalarda PLT düzey medyanı 242,50 iken kadın hastalarda medyan 262,00 olarak belirlenmiş ve yine farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan araştırmaların birinde AS'li hastalarda PLT düzeyinde hafif artış olduğu, değerlerin ise cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (183). Yer alan sonuçların çeşitlilik gösterdiği, bu durumun nedeninin ise diğer parametrelerin ve hastalık şiddetinin etkisi ile tedavi yöntemlerinin olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde AS'li hastalarda trombosit düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışma olduğu göze çarpmaktadır ve bu bağlamda daha fazla klinik araştırmanın yapılmasının gerekliliği anlaşılmaktadır.

PCT, trombositlerin hacim yüzdesini ifade eder. Trombositlerin hacim yüzdesi, kanın toplam hacmi içindeki trombositlerin oranını gösterir. Bu değer, trombositlerin kan pıhtılaşmasında ne kadar etkili olduğunu gösteren bir parametredir. PCT değeri, sağlıklı kişilerde 0.1 µg/l'nin altındadır. AS gibi iltihaplı romatizmal hastalıklarda, PCT genellikle normal aralıkta olabilirken, hastalığın

aktivitesine bağı olarak artabilmektedir. *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif PCT düzeylerinin medyanları sırasıyla 0,206 ve 0,236 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Luo ve ark. (184), yaptıkları çalışmada AS'li hastalarda PCT düzeylerini incelemişler ve PCT düzeyinin PLT ve MPV ile birlikte değerlendirildiğinde AS'de ayırıcı bir tanı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmada, hastalar tıpkı bizim araştırmamızda olduğu gibi *HLA B27* pozitif-negatifliğine göre gruplandırılmışlar ve farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise AS'li hastalarda PCT düzeyleri incelenmiş ve çalışmanın sonucunda PCT düzeylerinin hasta grupları arasında anlamlı bir farklılığa neden olmadığı belirlenmiştir (185). Görüldüğü üzere analizlerdeki sonuçlar farklılık göstermektedir. Çalışmada erkeklerde PCT düzey medyanı 0,21 olarak belirlenirken, kadınlarda 0,226 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda PLT düzeyleri medyanı 0,227 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 0,25 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *HLA B27* negatif erkek hastalarda PCT düzey medyanı 0,195 iken kadın hastalarda medyan 0,216 olarak belirlenmiş ve yine farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bandirelli ve ark. (132) çalışmalarında AS'li hastalarda sosyal ve klinik faktörlerin etkilerini incelemişler ve PCT düzeylerinde cinsiyet faktörünün anlamlı bir farklılığa neden olduğunu belirlemişlerdir. Yine Dahmani ve ark. tarafından benzer bir vaka-kontrol çalışması yapılmış, çalışmalarında *HLA B27* sıklığı ve sosyal faktörler değerlendirilmiş ve düzeylerin cinsiyete göre anlamlı farklılaşmadığı tespit edilmiştir (124). Bu bağlamda çalışmalar arasında sonuç birliği olmadığı görülmektedir. Cinsiyetin trombosit seviyeleri üzerindeki etkisi genellikle hormonal farklılıklardan kaynaklanır. Örneğin, kadınlarda östrojen seviyeleri, trombositlerin yapısını ve işlevini etkileyebilir. Bu nedenle, AS hastalarında trombosit seviyelerinin cinsiyete göre farklılaşması mümkündür, ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmanın bir diğer incelenen bulgusu NEU düzeyidir. *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif NEU düzeylerinin medyanları sırasıyla 0,106 ve 0,121 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kan örneği alınarak test edilen nötrofil normal değeri, sağlıklı bir yetişkinlerde mikrolitre olarak 1.500 – 7.000 aralığındadır. Nötrofiller, inflamasyon sırasında

aktive olur ve inflamasyon bölgesine göç ederek enfeksiyonla mücadele eder. Bu nedenle, yüksek inflamasyon, nötrofil seviyelerini artırabilir ve elde edilen sonuç anlamlıdır. Ayrıca *HLA B27* geni, bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkilere sahip olabilir. Bu genin varlığı, bağışıklık sistemi yanıtlarını etkileyebilir ve nötrofillerin aktivasyonunu artırabilmektedir (40,133,134). Yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif şeklinde gruplandırılan AS'li hastalarda nötrofil düzeylerinin anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak yapılan çalışmalara bakıldığında AS hastalığında prognoz ve hastalık aktivitesini belirtmek için nötrofil sayısından çok nötrofil-lenfosit oranına yoğunlaşılmıştır (20,194). Ancak son çalışmalardan birinde PIV olarak adlandırılan ve tam kan sayımının dört ana parametresinin tümünü birlikte içeren bir indeks üzerinde çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda nötrofil sayılarının arttığı gözlenmiştir (195). Bu sonuç bizim çalışmamızla da paralellik göstermektedir. Nötrofiller, lökositlerin öne çıkan bir alt grubu olarak, mikrobiyal inflamatuvar uyarılara ve eksojen patojenlerin hücrel savunmasına karşı önemli bir hattı oluştururlar. Sistemik inflamasyonda da bu durum geçerli olup nötrofillerde bir artış gözlenir (196). İlgili çalışmalarda da beklenildiği üzere nötrofil sayısının artışı gözlenmiştir. Yine bu sonuçlar da çalışmamızı destekler niteliktedir (192,197). Çalışmamızda erkeklerde NEU düzey medyanı 0,11 olarak belirlenirken, kadınlarda 0,118 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda NEU düzeyleri medyanı 0,126 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 0,119 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda NEU düzey medyanı 0,10 iken kadın hastalarda medyan 0,117 olarak belirlenmiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet faktörünün incelendiği benzer bir çalışmada kadın grubunda düzey daha yüksek bulunmuştur ve farklılık anlamlıdır (135). AS hastalarında nötrofil seviyelerinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı daha iyi anlamak için önemli olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer tam kan sayımı parametresi LYM seviyesidir ve *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif lenfosit düzeylerinin medyanları sırasıyla 40,00 ve 46,55 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer parametrelerde olduğu gibi lenfositler de bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır ve inflamasyonla mücadelede rol oynarlar. LYM normal değeri yetişkin bireylerde 1000- 4800 mikrolitre olarak açıklanır. Yüksek inflamasyon, lenfosit seviyelerini artırabilmektedir. Bu nedenle de düzeyin *HLA B27* pozitif hastalarda daha yüksek olması anlamlıdır. AS'de *HLA B27* genlerinde pozitiflik ve negatifliğin değerlendirildiği bir çalışmada *HLA B27* peptid komplekslerinin T lenfositleri aktive ettikleri ve otoreaktiviteye neden oldukları, bu durumun da lenfosit düzeyinde etkili olabileceği bildirilmiştir (136). Boyraz ve ark. çalışmalarının sonucunda AS hastalarındaki lenfosit sayısının kontrol grubuna göre fazla olduğunu bildirmişlerdir (197). Bu sonuç çalışmamızı destekler niteliktedir. Khan ve ark. ise lenfosit sayısının azalmış olduğunu bildirmiş ve bu durumun hastalığın aktif dönemlerinde gözlenebileceğini vurgulamışlardır (192). *HLA B27*'nin temel işlevi, CD8 lenfositlerine antijenik peptitler sunmak ve adaptif immün yanıtlara yol açmaktır. *HLA B27*'nin ankilozan spondiliti indüklediği mekanizmaya ilişkin 'artritogenik peptit' teorisi, *HLA B27*'nin bakteri gibi eksojen kaynaklardan türetilen peptitleri CD8 lenfositlerine sunduğunu ve daha sonra hastalığın iltihaplanma bölgesinde antijenlerle çapraz reaksiyona girerek iltihaplanmaya neden olduğunu öne sürmektedir (137). Çalışmamızda erkeklerde lenfosit düzey medyanı 44,00 olarak belirlenirken, kadınlarda 43,50 olarak belirlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ardından, cinsiyet grupları içinde *HLA B27* pozitif ve negatif bireyler ayrı ayrı değerlendirilmiş; *HLA B27* pozitif erkek hastalarda lenfosit düzeylerinin medyanı 47,00 olarak belirlenmiş, kadınlarda ise bu düzey 45,90 olarak saptanmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda, bu iki değer arasındaki farkın anlamlılığına dair güçlü bir kanıya ulaşılamamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda lenfosit düzey medyanı 40,05 iken, kadın hastalarda medyan 40,00 olarak belirlenmiştir ve bu iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

İncelenen bir diğer parametre CRP olup; *HLA B27* negatif ve *HLA B27* pozitif hastaların CRP düzeylerinin medyanları sırasıyla 3,50 ve 5,435 olarak belirlenmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CRP, vücutta inflamasyon veya enfeksiyon olduğunda karaciğer tarafından üretilen bir proteindir. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP düzeyi 3.0 mg/L'nin altındadır. Ankilozan spondilit gibi iltihaplı romatizmal hastalıklarda, CRP genellikle yüksek olabilir çünkü bu hastalıklar vücutta inflamasyon sürecini tetikleyebilir. CRP

seviyeleri, hastalığın aktivitesini ve inflamasyon seviyesini belirlemek için bir gösterge olarak kullanılabilir. AS hastalarında CRP seviyelerinin yüksek olması, hastalığın aktif olduğunu ve vücutta bir inflamasyon sürecinin devam ettiğini gösterebilir. Ancak, CRP seviyeleri yalnızca bir belirteçtir ve AS tanısı için *HLA B27* gen testi ile birlikte kullanıldığında tanı koymaya yardımcı olabilmektedir (138,139). Omar ve ark. yaptıkları bir çalışmada; CRP düzeyini *HLA B27* pozitiflik ve negatifliğine göre incelemiş ve pozitif grubun CRP düzeyinin daha yüksek olduğunu ancak farklılığın anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir (186). Çalışmamızda erkeklerde CRP düzey medyanı 5,37 olarak belirlenirken, kadınlarda 4,00 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda CRP düzeyleri medyanı 5,70 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 5,00 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda CRP düzey medyanı 4,35 iken kadın hastalarda medyan 3,00 olarak belirlenmiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Cinsiyet değişkeninin etkisinin incelendiği bir çalışmada ise CRP düzeylerinin AS'li hastalarda hem cinsiyete hem de sigara kullanımına göre farklılaştığı belirlenmiştir (140). Yine bir başka çalışmada cinsiyet değişkeninin etkisinin anlamlı olmadığı ve CRP düzeylerinin her iki grupta da birbirlerine çok yakın olduğu belirlenmiştir (141). Araştırma sonuçlarına göre farklılıklar net değildir ve daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Üzerinde çalışılan diğer parametre ESH değeridir. ESH, kanın belirli bir süre içinde çökmesi sürecini ölçer ve bir tür iltihaplanma veya enfeksiyonun belirlenmesine yardımcı olabilir, çünkü bu durumlar kan proteinlerini değiştirerek eritrositlerin bir araya gelmesine ve daha hızlı çökmesine neden olmaktadır. ESH'nin normal değeri; birinci saatte erkeklerde 2-5 mm, kadınlarda 7 mm, ikinci saatte ise erkeklerde 9 mm, kadınlarda 12 mm'dir. *HLA B27* pozitif ESH düzeylerinin medyanları sırasıyla 17,00 ve 21,50 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS'li hastalarda hastalık aktivitesi göstergeleri araştırılmış ve ESH düzeylerinin *HLA B27* gen pozitif-negatifliğine göre anlamlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (187). Yine Lin ve ark. araştırmalarında, *HLA B27*'nin AS ve klinik özellikleri ile olan ilişkisi incelemiş ve ESH düzeylerinin gruplara göre

anlamli düzeyde farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir. (142). Görüldüğü üzere literatürde yer alan bulgular da çalışmamızı destekler niteliktedir. Çalışmada erkeklerde ESH düzey medyanı 18,00 olarak belirlenirken, kadınlarda 19,00 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda ESH düzeyleri medyanı 22,00 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 21,00 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda ESH düzey medyanı 15,00 iken kadın hastalarda medyan 18,00 olarak belirlenmiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Balıkoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ESH'nin AS'li hastalarda cinsiyet faktörüne göre anlamlı bir değişkenlik göstermediğini tespit etmişlerdir (143). Bu araştırma çalışmamızın sonucunu destekler niteliktedir. Ancak bir başka çalışmada AS risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılmış ve AS gelişiminde ESH düzeylerinin dikkate alınması gerektiği, cinsiyetlere göre ise düzeylerin farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (33). Görüldüğü üzere bu çalışmada çalışmamızın sonucundan farklı bir değerlendirme yapılmıştır. Bu parametrede de elde edilen bulgular değişiklik göstermektedir. ESH'ın AS'nin tanısı için ön bir belirteç olup olamayacağını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda değerlendirilen son parametremiz NLR'dir. Sağlıklı yetişkin deneklerin %95'inin NLR oranı 0,78 ile 3,53 arasındadır. *HLA B27* pozitif NLR düzeylerinin medyanları sırasıyla 0,106 ve 0,121 olarak belirlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AS hastalarında nötrofil-lenfosit oranı, genellikle hastalığın aktivitesini ve inflamasyon seviyesini belirlemede kullanılan bir gösterge olarak değerlendirilir. *HLA B27* pozitiflik veya negatiflik durumu ile NLR düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olduğuna dair spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, bazı araştırmalar *HLA B27* pozitif AS hastalarında NLR'nin daha yüksek olabileceğini öne sürmektedir (144, 145). Çünkü *HLA B27* pozitiflik, AS hastalarında genellikle daha yüksek inflamasyon seviyeleri ile ilişkilendirilir. Bu durum, nötrofil ve lenfosit seviyelerinde değişikliklere yol açabilir ve NLR'nin artmasına neden olabilmektedir. Liang ve ark. yaptıkları bir çalışmada AS şiddetinde NLR düzeyinin incelenmesini amaçlamış ve hastaları *HLA B27* pozitif negatifliklerine göre gruplandırılarak incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre *HLA B27* pozitifliğinde NLR düzeylerinin daha yüksek olduğu

bildirilmiştir (88). Bu araştırmanın sonuçları çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda erkeklerde NLR düzey medyanı 0,11 olarak belirlenirken, kadınlarda 0,118 olarak belirlenmiştir ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ardından erkek ve kadınlar kendi aralarında *HLA B27* pozitif ve negatifliklerine göre gruplandırılmış ve *HLA B27* pozitif erkek hastalarda NLR düzeyleri medyanı 0,126 olarak belirlenirken, kadınlarda düzey 0,119 olarak belirlenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *HLA B27* negatif erkek hastalarda NLR düzey medyanı 0,100 iken kadın hastalarda medyan 0,117 olarak belirlenmiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Enginar ve ark. bir çalışmada NLR düzeylerini AS'li hastalarda mevsimsel farklılık ve çeşitli değişkenlere göre incelemiş ve cinsiyetler arasında NLR düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık meydana gelmediğini bildirmişlerdir (146). Yine Sun ve ark. cinsiyet faktörünün irdelikleri farklı bir araştırmada, cinsiyet faktörünün NLR düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını belirlemişlerdir (189). Cinsiyet özelinde değerlendirildiğinde östrojen seviyeleri lenfositlerin aktivasyonunu artırabilirken, testosteron seviyeleri nötrofil aktivitesini artırabilir. Bu nedenle, AS hastalarında NLR seviyelerinin cinsiyete göre farklılık göstermesi mümkündür, ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- *HLA B27* analiz sonucu negatif olan erkek ve kadın hastaların WBC, MPV, RDW, LYM, CRP ve ESH değerleri birbirine benzer, ancak kadınların PLT, PCT, NEU ve NLR değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- 2- *HLA B27* pozitif hastalarda erkek ve kadın hastaların WBC, MPV, RDW, NEU, LYM, CRP, ESH ve NLR değerleri birbirine benzer, ancak kadınların PLT ve PCT değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- 3- Erkek ve kadın hastaların MPV, RDW, NEU, CRP, ESH ve NLR değerleri birbirine benzer, ancak erkeklerin WBC ve LYM değerleri kadınlardan; kadınların PLT ve PCT değerleri erkek bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- 4- *HLA B27* pozitif ve negatif grupların yaş ortalamaları benzer olarak bulundu.
- 5- *HLA B27* pozitif sonuca sahip olan bireylerde, biyokimyasal parametrelerin düzeyinde belirgin bir anlamlılıkta artış olduğu görülmüştür.
- 6- Literatür ile uyumlu olarak çalışma sonuçlarımız yüksek oranlarda anlamlılık içermektedir.
- 7- AS tanısı için en sık kullanılan biyobelirteçlerden birisi *HLA-B27*'dir. Ancak, bu teste ulaşılabilirliğin kısmen zor ve yaygınlığının az olmasından doğacak olumsuzlukları en aza indirmede, basit ve ucuz olan tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilebileceği muhtemel bulunmuştur.
- 8- Örneklemenin tek bir kurumdan yapılması sonuçlardaki sapma riskini artırabilir. Farklı bölgelerdeki farklı popülasyonların, sonuçları etkileyebileceği kuvvetle muhtemeldir. Örneklemenin geniş bir bölgeyi kapsamaması ve ayrıca daha fazla sayıda örneğin araştırmalara dâhil edilmesi sonuçlardaki anlamlılığı arttıracaktır.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Vol. 369, Lancet. 2007.
2. Brown MA. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. [cited 2023 Jul 29]; Available from: <https://academic.oup.com/bfg/article/10/5/249/206800>
3. Sheehan NJ. The ramifications of HLA B27. OF RHEUMATOLOGY & REHABILITATION. 2004;97:10–4.
4. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (United Kingdom). 2014;53(4).
5. Diyarbakır E. The Distribution of HLA B27 in Patients with Ankylosing Spondylitis in Eastern Anatolia. Journal of Inonu University Medical Faculty. 2012;19(1).
6. HEKİMLER ÖZTÜRK K, ÖZBAŞ H, TEPEBAŞI MY, KOŞAR P. Ankilozan Spondilit Ön Tanılı Hastalarda HLA B27 Sıklığı. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;12(3).
7. Pekacar FS, Akdoğan A, Hayran M, Çolak R, Yılmaz E. Ankilozan spondilit ile HLA B27, MEFV gen mutasyonları, ERAP1, IL12B ve IL23R gen polimorfizmleri arasındaki ilişki. Turkish Journal of Biochemistry. 2014;39(4).
8. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. Joint Bone Spine. 2008;75(3).
9. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. J Clin Lab Anal. 2016;30(5).
10. Mekhola MH, Chowdhury MAJ, Ahmed MS, Khan AH, Paul S. Frequency of HLA B27 gene among patients with ankylosing spondylitis and its consequences on clinical manifestation. BIRDEM Medical Journal. 2019;9(3).
11. Linssen A. B27 disease versus b27 disease. Scand J Rheumatol. 1990;19(S87).
12. Khan MA, Kushner I, Braun WE, Zachary AA, Steinberg AG. HLA—B27 Homozygosity in Ankylosing Spondylitis: Relationship to Risk and Severity. Tissue Antigens. 1978;11(5).
13. Saraux A, De Saint-Pierre V, Baron D, Valls I, Koreichi D, Youinou P, et al. The HLA B27 antigen-spondylarthropathy association. Impact on clinical expression. Revue du Rhumatisme (English Edition). 1995;62(7–8).
14. Shan Y, Qi C, Zhao J, Liu Y, Gao H, Zhao D, et al. Higher frequency of peripheral blood follicular regulatory T cells in patients with new onset ankylosing spondylitis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(2).
15. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. J Clin Lab Anal. 2015;29(4).
16. Safak S, Uslu AU, Serdal K, Turker T, Soner S, Lutfi A. Association between mean platelet volume levels and inflammation in SLE patients presented with arthritis. Afr Health Sci. 2014;14(4).

17. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Çalik Y, Bulur S, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: Anti-TNF- α therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets*. 2010;21(2).
18. Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5).
19. Lin F, Wang X, Liang Y, Liu D, Zhang Y, Zhong R, et al. Red blood cell distribution width in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis: True inflammatory index or effect of anemia? *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(3).
20. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9).
21. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol*. 1982;50(3).
22. Coban E, Adanir H, Bilgin D. The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets*. 2008;19(2).
23. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, Cankaya H, Kiroglu AF, Turan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(11).
24. Muravyeva N, Belov B, Tarasova G, Cherkasova M. AB1250 Diagnostic Significance Of The Procalcitonin Test In Rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1).
25. Liu W, Sigdel KR, Wang Y, Su Q, Huang Y, Zhang YL, et al. High level serum procalcitonin associated gouty arthritis susceptibility: From a Southern Chinese Han population. *PLoS One*. 2015;10(7).
26. Ozmen M, Oktay E, Tarhan EF, Aslan O, Oflazoglu U, Koseoglu MH. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5).
27. Fottner A, Birkenmaier C, von Schulze Pellengahr C, Wegener B, Jansson V. Can Serum Procalcitonin Help to Differentiate Between Septic and Nonseptic Arthritis? *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2008;24(2).
28. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(4).
29. Yazici C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2004;43(10).
30. Jiang J, Zhan X, Qu H, Liang T, Li H, Chen L, et al. Upregulated of ANXA3, SORL1, and Neutrophils May Be Key Factors in the Progression of Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 2022;13.
31. Boyraz İ, Koç B, Boyacı A, Tutoğlu A, Sarman H, Özkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9).
32. Aşkın A. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*. 2016;41(18992).

33. Moon DH, Kim A, Song BW, Kim YK, Kim GT, Ahn EY, et al. High Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Serve as a Biomarker for Tumor Necrosis Factor-Alpha Blockers and Their Discontinuation in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Pharmaceutics*. 2023;16(3).
34. Xu S, Ma Y, Wu M, Zhang X, Yang J, Deng J, et al. Neutrophil lymphocyte ratio in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1).
35. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2010.
36. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Vol. 449, *Nature*. Nature Publishing Group; 2007. p. 819–26.
37. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. Vol. 80, *Current Opinion in Immunology*. 2023.
38. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):883–6.
39. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993;14(9).
40. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012. p. 441–76.
41. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. In: *American Journal of the Medical Sciences*. 2011.
42. Tanios M, Brickman B, Norris J, Ravi S, Eren E, McGarvey C, et al. Spondyloarthropathies That Mimic Ankylosing Spondylitis: A Narrative Review. Vol. 16, *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2023.
43. Shah A, Raja N, Rennie WJ. Imaging update in spondyloarthropathy. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;21.
44. Wang CR, Tsai HW. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. Vol. 29, *World Journal of Gastroenterology*. 2023.
45. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2002.
46. Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Davis JC, Weisman MH. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: Comparisons with the US population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2008;59(4).
47. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol*. 2016;183(1).
48. Cooksey, R., Brophy, S., Dennis, M., Davies, H., Atkinson, M., Irvine, E., & Siebert, S. (2015). Severe flare as a predictor of poor outcome in ankylosing spondylitis: a cohort study using questionnaire and routine data linkage. *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(9), 1563–1572. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev015>.
49. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Vol. 136, *Annals of Internal Medicine*. 2002.
50. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, et al. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. Vol. 23, *Current Rheumatology Reports*. 2021.

51. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. Vol. 24, Neurosurgical Focus. 2008.
52. KAYA Z.I., KAŞİFOĞLU T., Mefv Mutasyonlarının Ankilozan Spondilit Hastalarındaki Sıklığı, Klinik Ve Radyolojik Şiddetle İlişkisi. 2016.
53. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. Vol. 22, European Journal of Internal Medicine. 2011.
54. Yavuz G.Z.F., Şahin Ö., Ankilozan Spondilit Tanili Hastalarda Hastalık Aktivitesinin Tam Kan Sayımı Parametreleri İle İlişkisi. 2019
55. Khan MA. Ankylosing spondylitis - The history of medical therapies. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(6 SUPPL. 28).
56. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Vol. 72, Joint Bone Spine. 2005.
57. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? Vol. 52, Arthritis and Rheumatism. 2005.
58. Con S, Danışmanı Doç Seher KIR T. Ankilozan Spondilit Tanili Hastaların Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Ajanların Tam Kan Sayımı Parametreleri Üzerindeki Etkisinin Belirlenmesi.
59. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum. 1984;27(4).
60. Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, Van Der Heijde D, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: Does training improve quality? Ann Rheum Dis. 2003 Jun 1;62(6):519–25.
61. Kiranatlioğlu Firat F. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sitom Yöntemi Kullanılarak Genom/Dna Hasarının Ve Hastalık Patogenezindeki Rolünün Araştırılması Tıpta Uzmanlık Tezi.
62. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):25–31.
63. Rudwaleit M, Van De Heijde D, Landewe R. Correction: The development of assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection (Annals of the Rheumatic Diseases (2009) 68 (777-783) DOI: 10.1136/ard.2009.108233). Vol. 78, Annals of the Rheumatic Diseases. 2019.
64. Khan MA, van der Linden S. Axial Spondyloarthritis: A Better Name for an Old Disease: A Step Toward Uniform Reporting. Vol. 1, ACR Open Rheumatology. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 336–9.
65. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. Journal of Rheumatology. 1990;17(12).
66. Baraliakos X, Listing J, Von Der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis - Evidence for major individual variations in a large proportion of patients. Journal of Rheumatology. 2009;36(5).
67. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. Journal of Rheumatology. 2008;35(2).

68. Tezi U, Tuncer F. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği Ankilozan Spondilitte Hastalık Progresyonunu Etkileyen Klinik, Demografik, Genetik Ve Biyokimyasal Faktörler.
69. Granfors K, Märker-Hermann E, De Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DTY. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. In: Arthritis and Rheumatism. 2002.
70. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de A. Espondilite anquilosante e uveíte: Revisão. Vol. 52, Revista Brasileira de Reumatologia. 2012.
71. Wang T, Meng S, Chen P, Wei L, Liu C, Tang D, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed mRNA and circRNA in Ankylosing spondylitis patients' platelets. Exp Cell Res. 2021;409(1).
72. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. Vol. 49, Journal of Medical Microbiology. 2000.
73. Wang C, Liao Q, Hu Y, Zhong D. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. Exp Ther Med. 2015;9(1).
74. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Vol. 40, Clinical Rheumatology. 2021.
75. Soleimanifar N, Nicknam MH, Bidad K, Jamshidi AR, Mahmoudi M, Mostafaei S, et al. Effect of food intake and ambient air pollution exposure on ankylosing spondylitis disease activity. Adv Rheumatol. 2019;59(1).
76. Özbolat G, Yenilmez ED, Tuli A. İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014;23(3).
77. Mehra NK, Kaur G. MHC-based vaccination approaches: Progress and perspectives. Vol. 5, Expert Reviews in Molecular Medicine. 2003.
78. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: Genetic, phenotypic, and environmental factors. Journal of Rheumatology. 2001;28(12).
79. Chatzikyriakidou A, Voulgari P V., Drosos AA. What is the role of HLA B27 in spondyloarthropathies? Vol. 10, Autoimmunity Reviews. 2011.
80. Wordsworth BP, Cohen CJ, Davidson C, Vecellio M. Perspectives on the Genetic Associations of Ankylosing Spondylitis. Vol. 12, Frontiers in Immunology. 2021.
81. Kang EH, Lee JT, Lee HJ, Lee JY, Chang SH, Cho HJ, et al. Chronic Periodontitis Is Associated With Spinal Dysmobility in Patients With Ankylosing Spondylitis. J Periodontol. 2015;86(12).
82. Zant JL, Dekker-Saeys AJ, Van Den Burgh IC, Kolman A, Van Der Stadt RJ. Sthenia, ambition and educational level in patients suffering from ankylosing spondylitis: A controlled study of personality features as compared to rheumatoid arthritis and unspecified low back pain. Clin Rheumatol. 1982;1(4).
83. Sharma NK. Duality of illusion and reality in desai's in custody. CLCWeb - Comparative Literature and Culture. 2012;14(2).
84. Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2006;25(5).
85. Landewé R, Dougados M, Mielants H, Van Der Tempel H, Van Der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. Ann Rheum Dis. 2009;68(6).

86. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2).
87. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. Vol. 27, *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2009.
88. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Squamous Cell Carcinoma of the Stomach: Report of Three Cases. *Am J Gastroenterol.* 1986;81(5).
89. Fisher LR, Cawley MID, Holgate ST. Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11).
90. Lisans Tezi Şule ÖZBAY KAYA Danışman Doç. Dr Özgür BOSTANCI Samsun Y. Ankilozan Spondilitli Hastaların Solunum Kas Kuvvetlerinin Egzersiz Kapasitesi Ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisinin Araştırılması. 2018.
91. Jelčić A, Jajić I, Fürst Z. Radiologic changes in the costovertebral and costotransverse joints and functional changes in the thoracic spine in ankylosing spondylitis. *Reumatizam.* 1992;39(1).
92. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. Vol. 10, *Current Opinion in Rheumatology.* 1998.
93. Kucuk A, Uslu AU, Ugan Y, Bagcaci S, Karahan AY, Akarmut A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is involved in the severity of ankylosing spondylitis. *Bratislava Medical Journal.* 2015;116(12).
94. Jennings F, Lambert E, Fredericson M. Rheumatic diseases presenting as sports-related injuries. Vol. 38, *Sports Medicine.* 2008.
95. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Samara AM, Bértolo BM. Characterization and Outcome of Uveitis in 350 Patients with Spondyloarthropathies. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2006;12(2).
96. Leirisalo - Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High Frequency of Silent Inflammatory Bowel Disease in Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1).
97. Rosenow EC, Strimlan C V., Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(10).
98. Gensler LS. Axial spondyloarthritis: the heart of the matter. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6).
99. Lui NL, Thumboo J, Inman R. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4).
100. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther.* 2006;86(7).
101. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11).
102. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, Mapplebeck JCS, Davis KD, Inman RD. Pain in ankylosing spondylitis: A neuro-immune collaboration. Vol. 13, *Nature Reviews Rheumatology.* 2017.
103. Braem K, Lories RJ. Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: Contributions from animal models. Vol. 79, *Joint Bone Spine.* 2012.

104. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(8).
105. Maksymowych WP. Disease modification in ankylosing spondylitis. Vol. 6, *Nature Reviews Rheumatology*. 2010.
106. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaeiemanesh A, Salimi R, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. Vol. 196, *Immunology Letters*. 2018.
107. Sode J, Bank S, Vogel U, Andersen PS, Sørensen SB, Bojesen AB, et al. Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. *BMC Med Genet.* 2018;19(1).
108. Eryavuz Onmaz D, Sivrikaya A, Isik K, Abusoglu S, Albayrak Gezer I, Humeyra Yerlikaya F, et al. Altered kynurenine pathway metabolism in patients with ankylosing spondylitis. *Int Immunopharmacol.* 2021;99.
109. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Vol. 7, *Bone Research*. 2019.
110. Mchugh K, Bowness P. The link between HLA B27 and SpA-new ideas on an old problem. Vol. 51, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012.
111. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. Vol. 48, *European Journal of Clinical Investigation*. 2018.
112. Hermann E, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B, Yu DTY. HLA B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *The Lancet.* 1993;342(8872).
113. Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. Vol. 7, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2006.
114. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA B27 misfolding and spondyloarthropathies. Vol. 3, *Prion*. 2009.
115. Santos SG, Lynch S, Campbell EC, Antoniou AN, Powis SJ. Induction of HLA B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4).
116. Yu HC, Lu MC, Huang KY, Huang HL, Liu SQ, Huang H Bin, et al. Sulfasalazine treatment suppresses the formation of HLA B27 heavy chain homodimer in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1).
117. Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Grönberg A, Arvilommi H, et al. HLA B27-transfected (Salmonella Permissive) and HLA-A2-transfected (Salmonella Nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun.* 2002;70(3).
118. Inman RD, Payne U. Determinants of synovial clearance of arthritogenic bacteria. *Journal of Rheumatology.* 2003;30(6).
119. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology: Sixth Edition*. 2015.
120. Calin A. Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheum Dis [Internet]*. 1985 Apr 1 [cited 2023 Aug 28];11(1):41–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0307742X21005889>

121. Coskun BN, Oksuz MF, Ermurat S, Tufan AN, Orucoglu N, Dogan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(3).
122. Reveille JD. HLA B27 and the Seronegative Spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 1998;316(4).
123. Spoorenberg A, Van Der Heijde D, De Klerk E, Dougados M, De Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(4).
124. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology E-Book. In: Elsevier Health Sciences. 2017.
125. Wen J, Wan L, Dong X. Novel peripheral blood diagnostic biomarkers screened by machine learning algorithms in ankylosing spondylitis. *Front Genet*. 2022;13.
126. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3).
127. Kook HY, Jin SH, Park PR, Lee SJ, Shin HJ, Kim TJ. Serum miR-214 as a novel biomarker for ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(7).
128. Torres L, Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Hepatocyte growth factor is a potential biomarker for osteoproliferation and osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis International*. 2019;30(2).
129. Liang T, Chen J, Xu G, Zhang Z, Xue J, Zeng H, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Factor Was Associated With the Severity of Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12.
130. Hartmann LT, Alegretti AP, Machado ABMP, Martins EF, Silva Chakr RM da, Gasparin AA, et al. Assessment of Mean Platelet Volume in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2018;12(1).
131. Erdem H, Aktimur R, Cetinkunar S, Reyhan E, Gokler C, Irkorucu O, et al. Evaluation of mean platelet volume as a diagnostic biomarker in acute appendicitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1).
132. Seng JJB, Kwan YH, Low LL, Thumboo J, Fong WSW. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers*. 2018;23(4).
133. Schmoeller D, Picarelli MM, Munhoz TP, de Figueiredo CEP, Staub HL. Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders. Vol. 4, *Frontiers in Medicine*. 2017.
134. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: The search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12.
135. Tecer D, Sezgin M, Kanik A, Incel NA, Çimen ÖB, Biçer A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Biomark Med*. 2016;10(9).
136. Deng J, Xu S, Gao X, Xu S, Shuai Z, Pan F. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7).

137. Sezgin M, Tecer D, Kanik A, Kekik FS, Yeşildal E, Akaslan E, et al. Serum RDW and MPV in Ankylosing Spondylitis: Can they show the disease activity? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(1).
138. Wang F, Yan CG, Xiang HY, Xing T, Wang NS. The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6).
139. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology.* 2007;39(4).
140. Wang C, Zhong D, Liao Q, Kong L, Liu A, Xiao H. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp Ther Med.* 2014;8(4).
141. Saeed K, Ahmad N, Dryden M. The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis. Vol. 14, *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2014.
142. Talebi-Taher M, Shirani F, Nikanjam N, Shekarabi M. Septic versus inflammatory arthritis: Discriminating the ability of serum inflammatory markers. *Rheumatol Int.* 2013;33(2).
143. Gao Q, Li Z, Mo X, Wu Y, Zhou H, Peng J. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9).
144. Belov BS, Tarasova GM, Aleksandrova EN, Novikov AA. THU0246 Procalcitonin Test in the Differential Diagnosis of Infections and Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2).
145. Rosenthal M, Trabert U, Muller W. The effect of Levamisole on peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1976;25(3).
146. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Şenel K. Relationship between Some Acute Phase Reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in Patients with Ankylosing Spondylitis. *South Med J.* 2004;97(4).
147. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 levels and their correlation with angiogenic cytokines and disease activity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and SAPHO Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
148. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(3).
149. Huang PJ, Chen YH, Huang WN, Chen YM, Lai KL, Hsieh TY, et al. The electronic medical record management systems may improve monitoring and control of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Sci Rep.* 2023;13(1).
150. Iinuma K, Enomoto T, Kawada K, Fujimoto S, Ishida T, Takagi K, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index as prognostic, predictive biomarkers in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab and ipilimumab. *J Clin Med.* 2021;10(22).
151. Fukui T., Okuma Y., Nakahara Y., Otani S., Igawa S., Katagiri M., et al. Activity of Nivolumab and Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study. *Clin Lung Cancer.* 2018;
152. Shiny A., Bibin Y.S., Shanthirani C.S., Regin B.S., Anjana R.M., Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: An indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(8).

153. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013.
154. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, Moustafa NM, El-Sehsah EM, Youssef MK. Can Complete Blood Count Picture Tell Us More About the Activity of Rheumatological Diseases? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2022;15.
155. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2002.
156. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4).
157. Chabot-Richards DS, George TI. White Blood Cell Counts. Reference Methodology. Vol. 35, *Clinics in Laboratory Medicine.* 2015.
158. Dahmani CA, Benzaoui A, Amroun H, Mecabih F, Sediki FZ, Zemani-Fodil F, et al. Association of the HLA B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case-control study. *Int J Immunogenet.* 2018;45(3).
159. The Relationship of Mean Platelet Volume Levels With MEFV and HLA B27 Gene Analysis. *Turkish Medical Journal.* 2016;
160. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitis G. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1).
161. Klinger MHF, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of Interferon and Cytokine Research.* 2002;22(9).
162. Zhu S, Cai M, Kong X, Yang F, Huang C, Wang Q. Changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(8).
163. Aboud FM, Abou Elwafa MAZ, Badran SN, Behiry ME. Blood Cell Indices in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis with Relation to the Disease Activity: A Cross-Sectional Study. *Egypt J Hosp Med.* 2023;90(2).
164. Peng YF, Zhang Q, Cao L, Liu Y, Chen D, Sun YK, et al. Red blood cell distribution width: A potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12).
165. Zhou T, Wang X, Kong J, Yu L, Xie H, Wang F, et al. PRICKLE1 gene methylation and abnormal transcription in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Immunobiology.* 2023;228(6).
166. Bandinelli F, Salvadorini G, Sedie AD, Riente L, Bombardieri S, Matucci-Cerinic M. Impact of gender, work, and clinical presentation on diagnostic delay in Italian patients with primary ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2).
167. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, Durán-Avelar MDJ, Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: From cells to genes. *Int J Inflam.* 2013;2013.
168. Deodhar A, Gill T, Magrey M. Human Leukocyte Antigen B27-Negative Axial Spondyloarthritis: What Do We Know? Vol. 5, *ACR Open Rheumatology.* 2023.
169. Ye W, Zhuang J, Yu Y, Li H, Leng X, Qian J, et al. Gender and chronic kidney disease in ankylosing spondylitis: A single-center retrospectively study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1).

170. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell Repertoire Profiling and the Mechanism by which HLA B27 Causes Ankylosing Spondylitis. Vol. 24, Current Rheumatology Reports. 2022.
171. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: Results from the REGISPONSER database. Arthritis Res Ther. 2018;20(1).
172. Haroon MM, Tamer A Gheita SS. Gender differences in ankylosing spondylitis patients: Relation to clinical characteristics, functional status and disease activity. Int J Clin Rheumtol. 2018;13(4).
173. Qian Q, Xu X, He H, Ji H, Zhang H, Ding Y, et al. Clinical patterns and characteristics of ankylosing spondylitis in China. Clin Rheumatol. 2017;36(7).
174. Lin H, Gong YZ. Association of HLA B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. Rheumatol Int. 2017;37(8).
175. Balikoğlu Yılmaz M, Saritepe Imre S, Aydin E, Kazanci L, Köse T. Visual prognosis and risk factors in patients with uveitis associated with ankylosing spondylitis. Retina-Vitreus. 2017;26(1).
176. Li J, Xie X, Liu W, Gu F, Zhang K, Su Z, et al. MicroRNAs as Biomarkers for the Diagnosis of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, Frontiers in Medicine. 2021.
177. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. Bratislava Medical Journal. 2019;120(8).
178. Taşkın, Sühan, et al. "HLA B27 Pozitifliğinin Erkek Ankilozan Spondilit Hastalarında Anti-Tnf Tedavi Cevabına Etkileri." Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 51.2 (2018): 140-144 (2)
179. Mank, Victoria, and Kevin Brown. "Leukocytosis." (2020). (4)
180. Taş, Nurmhammet, et al. "Global Shapley Explanations and LIME on HLA B27 Positivity in Ankylosing Spondylitis Patients." (2023). (5) (6)
181. Yolaçan, Ramazan. "İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik aktivasyonve mean platelet volume (MPV) ilişkisi." (2016). (12)
182. Fırat, Sevdenur, et al. "Psoriatik Artritli Hastalarda HLA B27 Sıklığı ve Demografik, Klinik, Radyolojik Bulgularla İlişkisi." Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 40.1 (2014): 7-10. (18)
183. Rodoplu, Meliha. "Ankilozan spondilitli hastalarda yapılandırılmış grup eğitiminin etkinliği= The effectiveness of structured group education on ankylosing spondylitis patients." (2006). (19)
184. Luo, Qing, et al. "Expression and clinical significance of circular RNA hsa_circ_0079787 in the peripheral blood of patients with axial spondyloarthritis." Molecular medicine reports 22.5 (2020): 4197-4206. (20)
185. Tezcan, Dilek, et al. "Clinical Usefulness of Hematologic Indices in Evaluating Response to Treatment with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents and Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis." Journal of Contemporary Medicine 14.1: 1-9. (21)
186. Omar, Dina, et al. "The role of HLA B27 in the treatment response, functional limitation and disease activity in ankylosing spondylitis patients." Euro J Biomed Pharma Sci 6 (2019): 537-44. (33)

187. Öztürk, Cemaleddin. Andiferansiye Spondiloartrit ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda ve Dinamik Tiyol Disülfid Düzeyleri ve Bu Düzeylerin Hastalık Aktivitesi Göstergeleri ile İlişkisi. Diss. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. (36)
188. Öz, Ali. "Anti-tnf tedavisi alan olgularda uygulama öncesi ve sonrasında serum inflamasyon belirteçlerinin seyrinin değerlendirilmesi." (2023). (42)
189. Sun, Xiaoya, et al. "Aberrant DNA Methylation Profile of Dickkopf-1 in Ankylosing Spondylitis." *Biochemical Genetics* (2024): 1-16. (45)
190. Sheppard, J. D., Davis, J., & Meier, A. (2008). The Challenges of Pediatric Uveitis. In *Pediatric Ophthalmology: Current Thought and A Practical Guide* (pp. 419-447). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
191. Baygın, H., Sargın, G., Çildağ, S., & Şentürk, T. (2022). Aksiyel spondilartritlerde HLA-B7 pozitifliğinin değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Society for Rheumatology*, 14.
192. Khan, Sumbal, et al. "Comparison of Platelets-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis." *Age (years)* 34.6.4 (2024): 46-6.
193. Tezcan D, Körez Mk, Hakbilen S, Kaygisiz Me, Gülcemal S, Yılmaz S. Clinical Usefulness of Hematologic Indices in Evaluating Response to Treatment with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents and Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Contemp Med*. January 2024;14(1):37-45. doi:10.16899/jcm.1415761
194. Uzeli, Ü. Ş., & Başaran, P. Ö. (2024). Pan-immune inflammation value as a biomarker in ankylosing spondylitis and associated with disease activity. *Anatolian Current Medical Journal*, 6(1), 48-54.
195. Doğan M, Boyacıoğlu Z, Doğan AG. Evaluation of neutrophil/ lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume according to the disease activity index in patients of ankylosing spondylitis. *J Health Sci Med*. 2022;5(1):247-251
196. Fiorillo MT, Haroon N, Ciccio F, et al. Ankylosing Spondylitis and Related Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1232.)
- 197- Boyraz I, Koç B, Boyacı A, Tutoğlu A, Sarman H, Ozkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Sep 15;7(9):2912-5. PMID: 25356158; PMCID: PMC4211808.
198. Toçoğlu A, Akçay Eü, Erdoğan Altaş A, Tuzun S, Doğan B, Gönüllü E. Ankilozan Spondilit Hastalarında Hastalık Aktivitesi ile Sistemik İnflamasyon İndeksi ve Trombosit Albumin Oranı Arasındaki İlişki. *Sakarya Tıp Dergisi*. September 2023;13(3):361-368. doi:10.31832/smj.1288358
- 199- Gorial, F. I., & Hassan, A. M. (2018). Diagnostic performance of red cell distribution width in adult iraqi patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis*, 2018.
- 200- Peng, Y. F., Zhang, Q., Cao, L., Liu, Y., Chen, D., Sun, Y. K., & Zhang, Z. X. (2014). Red blood cell distribution width: a potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(12), 5289.
- 201- Zhu, J., Tan, W., Zhan, X., Lu, Q., Liang, T., JieJiang, ... & Liu, C. (2023). Development and validation of a machine learning-based nomogram for predicting HLA-B27 expression. *BMC immunology*, 24(1), 32.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 374
Konu: Kararlar

11.9.2023

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Ankilozan spondilit ön tanılı hastalarda HLA B27 gen pozitifliği ve negatifliğinin sıklığı ile hastaların biyokimyasal laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Comparison of HLA B27 gene positivity and negativity frequency and the biochemical laboratory findings of patients with pre-diagnosis of ankylosing spondylitis.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Ali Osman ARSLAN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç.Dr.İsmail VAROL, Doç.Dr. Murat ALIŞIK, Dr.Öğr.Üyesi Murat TAŞÇI, Hatice GÜVEN PURTAŞ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/250	Tarih (Date) 22.08.2023
	Dr.Öğr.Üyesi Ali Osman ARSLAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	