

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**
BAZI KAN PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SÜLEYHA İNCEOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhammed İsmail VAROL

BOLU, HAZİRAN - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Süleyha İNCEOĞLU tarafından hazırlanan “Ankilozan Spondilit Ön Tanılı Hastalarda *HLA B27* Gen Pozitifliği Ve Negatifliğinin Sıklığı İle Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması” adlı tez çalışması adlı tez çalışması jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 25/06/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Muhammed İsmail VAROL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Ecir Ali ÇAKMAK
Sakarya Üniversitesi

.....

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

.....

Üye
Doç. Dr. Selçuk ÇEKER
Bolu Abant İzzet Baysal 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, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 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 Kurulundan 07/11/2023 tarih ve 2023/353 sayısı ile etik izin alınmıştır.

SÜLEYHA İNCEOĞLU

ÖZET

**ANKİLOZAN SPONDİLİT ÖN TANILI HASTALARDA *HLA B27* GEN
POZİTİFLİĞİ VE NEGATİFLİĞİNİN SIKLIĞI İLE BAZI KAN
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
SÜLEYHA İNCEOĞLU
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUHAMMED ISMAIL VAROL)**

**BOLU, HAZİRAN-2024
XI + 43 sayfa**

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartrit ailesi içerisinde en sık görülen kronik inflamatuvar romatizmal eklem hastalığıdır. Bu çalışmada AS erken tanınması için kan parametreleri kullanılabilirlikleri retrospektif yolla araştırılmıştır. Çalışma 2017 ile 2021 yılları arasında BAİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, ASAS/EULAR'a göre AS tanısı konulan 226 hastayı kapsamaktadır. Hastaların HLA B27 analizleri Real Time PCR ile gerçekleştirilmiştir. İncelemeye alınan kan parametreleri HGB, HTC, MCV, PDW, AST, ALT, üre ve kreatinin'dir.

SPSS versiyon.20.0.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmış ve normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile hesaplanmıştır. Tüm parametreler non-parametrik olarak değerlendirilmiştir. Kan parametrelerinin farklılıkları Mann-Whitney U testi ve Student's t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır ($p \leq 0.05$).

Çalışılan kan parametrelerinin normal dağılıma uygunluğu, HLA B27 pozitif-negatif ve erkek-kadın ayrımına göre karşılaştırmalar yapılmıştır. En son AS'li hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif gruplarda ÇAA değerleri irdelenmiştir.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda hem HLA B27 pozitif hem de HLA B27 negatif olanlarda HGB oranlarında artış; HCT, PDW ve kreatinin (minimum değerlerinde) oranlarında azalma; ALT ve AST oranlarında median değerler düşük, maksimum değerlerinde aşırı yükselme; MCV ve üre'nin uygun parametre olmadıkları belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Ankilozan Spondilit, *HLA B27*, Kan Parametreleri

ABSTRACT

COMPARISON OF THE FREQUENCY OF HLA B27 GENE POSITIVITY AND NEGATIVITY WITH SOME BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRE-DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

**MSC THESIS
SÜLEYHA İNCEOĞLU
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
(SUPERVISOR: PROF. DR. MUHAMMED İSMAİL VAROL)**

**BOLU, JUNE 2024
XI + 43 PAGE**

Ankylosing Spondylitis (AS) is the most common chronic inflammatory rheumatic joint disease within the spondyloarthritis family. In this study, the usability of blood parameters for early diagnosis of AS was investigated retrospectively. The study includes 226 patients who applied to BAİBÜ Medical Faculty Hospital between 2017 and 2021 and were diagnosed with AS according to ASAS/EULAR. HLA B27 analyzes of the patients were performed with Real Time PCR. The blood parameters examined are HGB, HTC, MCV, PDW, AST, ALT, urea and creatinine.

Statistical analyzes were performed using the SPSS version.20.0.0 package program and compliance with normal distribution was calculated with the Shapiro-Wilk test. All parameters were evaluated non-parametrically. Differences in blood parameters were compared using the Mann-Whitney U test and Student's t test ($p \leq 0.05$).

Comparisons were made according to the suitability of the studied blood parameters to normal distribution, HLA B27 positive-negative and male-female discrimination. Most recently, CAA values were examined in HLA B27 positive and negative groups among patients with AS.

As a result, there is an increase in HGB rates in both HLA B27 positive and HLA B27 negative patients with AS; Decrease in HCT, PDW and creatinine (at their minimum values); Median values of ALT and AST ratios are low, maximum values are extremely high; It was determined that MCV and urea were not suitable parameters.

KEYWORDS: Ankylosing Spondylitis, HLA B27, Blood Parameters

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ETİK BEYAN	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	IX
TEŞEKKÜR	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 HLA'nın Yapısı	4
2.2 HLA B27 Patogenezi	4
2.3 AS Tanı ve Sınıflandırılması	7
2.4 Hemogram ve Biyokimya	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	14
4.1 AS'li Hastaların Cinsiyet ve Yüzdelik Değerleri	14
4.2 AS'li HLA B27 Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Kan Değerlerinin Laboratuvar Tanı Testlerinden Yararlanarak Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi	15
4.3 AS' li Hastalarda Cinsiyet Farklılığının Biyokimyasal Verilere Etkisinin Değerlendirilmesi	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	44

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Eşey dağılım histogramı	14
Şekil 4.2. HLA B27 Pozitif ve Negatif hastalarda eşeye göre dağılım histogramı	15
Şekil 4.3. AS'li hastalar içinde pozitif ve negatif gruplarda ÇAA değerlerinin karşılaştırılması	27



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. P değerinin anlamlılık düzeyleri	13
Tablo 4.1. Hasta grubunda eşey dağılımı ve yüzde oranları	14
Tablo 4.2. HLA B27 pozitif ve negatif hastaların eşey dağılımları ve yüzde oranları	14
Tablo 4.3. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu	15
Tablo 4.4. HLA B27 pozitif ve negatif AS'li hastalarda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması	16
Tablo 4.5. AS' li hastalar içinde eşey farklılığının biyokimyasal verilere etkisinin istatistiksel karşılaştırılması	19
Tablo 4.6. AS'li erkek hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması	21
Tablo 4.7. AS'li kadın hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması	24

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AS	: Ankilozan Spondilit İnsan Lökosit Antijeni (HLA
ASAS	: Ankilozan Spondilitte Değerlendirme Uluslararası Çalışma
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
CRP	: C-Reaktif Protein
ERAP	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Avrupa Romatoloji Cemiyeti Grubu
GWAS	: Genom İlişkilendirme Çalışmaları
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemogloblin
HLA B27	: İnsan Lökosit Antijeni B27
HLA	: İnsan Lökosit antijeni
IGAS	: Uluslararası Ankilozan Spondilit Genetiği Konsorsiyumu
IL-17	: İnterlökin -17
IL-1A	: İnterlökin-1 Alfa
IL-23	: İnterlökin-23
IL23R	: İnterlökin-23Reseptörü
İKA	: İnterkuartil aralık (Ç1-Ç3 arasında kalan alan)
Maks	: Maksimum
Med.	: Medyan
MHC	: Majör Doku Uyum Kompleksi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	: Hasta Sayısı
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NSAİİ	: Non-Steroidale Antiinflatuar İlaçlar
p	: Anlamlılık Düzeyi
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SpA	: Spondiloartrit
U	: Dağılım (U- Distribution)

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her zaman destek ve yardımlarda bulunan engin bilgisi, eğitimi, vizyonu, duruşu, sabrı ve insanlığı ile bana örnek olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Muhammed İsmail VAROL'a rehberliği için sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam da istatistik analiz çalışmasında yardımını ve bilgisini esirgemeyen katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Murat DIRAMALI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitim sürecinde önce çok çekindiğim sonra sıcak kalbine eriştiğim, bilgisi, vizyonu hayat görüşü, kendini her zaman geliştirmesi ile kendisine hayran bırakan, deneyimleri ile bana rehber olan kıymetli hocam Doç. Dr. Selma DÜZENLİ'ye sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitim sürecinde bilgileri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ARSLAN, Doç. Dr. Selçuk ÇEKER ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ANAKÖK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Süleyha İNCEOĞLU

1. GİRİŞ

İnsan Lökosit Antijeni (HLA), 6. Kromozomun kısa kolu üzerinde (6p 21.3) Majör Doku Uyum Kompleksi (MHC) bölgesinden sentezlenen glikoproteinlerdir. 1969'da HLA-B27 Thorsby tarafından ilk defa tanımlanmıştır. MHC (Major Histocompatibility Complex, Büyük Doku Uygunluk Kompleksi) insanlarda ilk olarak özlemlendiği hücre lökositler olması dolayısıyla 'İnsan Lökosit Antijenleri' terimi 'Human Leukocyte Antigen (HLA)' olarak isimlendirilmiştir. HLA proteinleri otoimmün sistemi, kanserle mücadele gibi hastalıklara karşı savunma sistemi oluşturur. HLA tarafından kodlanan proteinler kişiye özeldir ve bağışıklık sistemi tarafından kendilerini ayırt etmek için kullanılır. HLA proteinleri savunma sisteminde görev alırken yabancı hücelere saldırdığı gibi vücudun kendi hücrelerine de saldırabilir bu nedenle otoimmün hastalıklara neden olur MHC üç alt gruptan oluşur. Sınıf I (A, B ve C), Sınıf II (HLA-DP, HLADM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ ve HLADR), Sınıf III bölgesinden; Faktör B, C2 ve C4 olarak kodlanan, kompleman komponentleri hidrolize olur. Ek olarak bazı sitokinlerinde (tümör nekroz faktör alfa ve beta, interferon), '21 hidroksilaz' gibi bazı enzimler ve bazı ısı şoku proteinleri eksprese olmaktadır. MHC sınıf III'ün HLA antijenleri ile bir ilişkisi görülmemiştir. Sınıf I ve Sınıf II HLA proteinleri T hücrelerine antijen sunar ve T hücrelerinin aktive olmasını ve immün yanıtın oluşmasını sağlayan hücre yüzey proteinlerini oluşturur (1-4).

Spondiloartrit (SpA), omurgayı, pelvik, torosik duvar eklemleri ve periferik eklemleri tutan, poligenik kronik inflamatuvar romatizmal eklem hastalıkları ailesine genel olarak verilen terimdir (5,6).

Ankilozan spondilit (AS), Spondiloartrit (SpA) en sık görülen tipidir (7). Ankilozan spondilit (AS), çoğunlukla periferik artrit oluşturduğu, bel ağrısı ile birlikte görülen ve omurga ve bağlı dokularda inflamatuara yol açan etiyolojisi hala belirsizliğini koruyan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (8-10).

Ankilozan spondilitin ayırt edici semptomları, omurga iltihabı ile birlikte omurgada hareket kaybı ve omurgada sertlik meydana gelmesidir. Bu fiziksel bozulmalar hareket kısıtlılığına sebep olur (11,12).

Ankilozan spondilit, erkekleri kadınlardan daha fazla etkiler ve genellikle 26 yaş civarındaki gençleri etkiler. %80'i 30 yaş altında %5'inden azı da 45 yaşından sonra hastalıkla ilgili başvuruda bulunduğu görülmüştür. Dünyada %0.9

prevalansa sahiptir. Genç bireyleri etkilemesi olan kronik romatizmal bir belirtidir. AS sıklıkla genç erkekleri etkileyerek fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur bu da bireylerde depresyon ve anksiyete belirtileri de görülür (8,11,13,14).

İnsan lökosit antijeni HLA-B27, kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan AS' in oluşmasında büyük ölçüde ilişkilidir. Brewerton ve arkadaşları 1973 yılında HLA- B27 geni ile AS arasındaki ilişkiyi ilk tanımlayanlardandır. Ancak etki mekanizmasını hala belirsizliğini korumaktadır (3,15).

AS, HLA-B27 varlığında ya da yokluğunda ve yaklaşık %10'unda ortaya çıkabilir. HLA-B27 pozitif tek yumurta ikizlerinde görülme oranı ve hastalığın ciddiyeti farklılık gösterebilir (16). Monozigotik ikizlerde %40 ve dizigotik ikizlerde %4 gibi oranlarda HLA-B27 görüldüğü gözlenmiştir (17,18). Ayrıca HLA- B27 genetik sorumluluğun %30'undan azını açıklayabilir (19).

AS, HLA-B27 ile ilişkili olan, HLA-B27 taşıyıcılarından bir kısmında görülen omurgadaki kronik inflamatuvar omurga artriti hastalığıdır. Son yapılan çalışmalarda gösteriyor ki HLA-B27 ile ilişkili olduğu ve hatta otoimmün bir bozukluk olduğudur (9).

HLA-B27 ailesi çok sayıda genetik polimorfizme sahiptir ve 328 allel ve 231 protein alt tipinden oluşur. Dünya da en yaygın olarak bulunan HLA-B27 alt tipi, HLA-B27:05'dir, tüm dünyada çeşitli ırk ve kökenlerde bulunur. Bununla birlikte AS ile ilişkili alt tiplerde bulunur. Örneğin; HLA-B27:02 (Avrupa, Çin ve Akdeniz Kuzey Afrika), HLA-B27:04 (Doğu Asya ve Çin'de), HLA-B*27:07 (Batı Asya' da) ve HLA-B27:15 (türetilmiştir) HLA-B27:04 (Çin'de bulundu). Bu alt tiplerin yanı sıra AS ile ilişkisi olmayan veya çok az etkili alt tipler vardır örneğin; HLA-B27:03(Batı Afrika), HLA-B27:06(Güneydoğu Asya) HLA-B27:04 ve HLA-B27:09 (Sardunya) (20).

HLA-B27'nin işlevi, peptitleri CD8 lenfositlerine sunarak yabancı ve kendi antijenlerine karşı immün yanıtlara yol açmaktır. HLA-B27'nin AS' e neden olduğu mekanizma 'Artritogenik Peptit' teorisi ile açıklanır. Başka bir araştırmada 'HLA-B27'nin ekzojen kaynaklardan CD8 lenfositlere peptitler sunduğunu ve bunların daha sonra belirli bölgelerde antijenlerle çapraz reaksiyona girerek inflamasyona ve ilgili semptomlara neden olduğunu ileri sürülmüştür (19).

En son yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile AS ile ilişkilendirilen ek genler tanımlamış bu genlerin içinden en güçlüsü, endoplazmik

retikulum aminopeptidaz (ERAP1)'dir. ERAP1 ve Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 2 (ERAP2) ER stresini ve AS oluşmasını neden olabilir. Buda AS gelişiminde ERAP1 ve ERAP2'nin sorumlu olabileceğini göstermektedir. ERAP1'in HLA-B27 negatif (-) ve HLA-B40 pozitif (+) AS ile ilişkisi görülmüş. ERAP2'de HLA-B27+ ve HLA-B27- AS ile ilişkisi görülmüştür. HLA-B27 serbest ağır zincir ekspresyonunu ve peptid dimerizasyonunu veya yanlış katlanmasının ERAP1 de görülen fonksiyon kaybı polimorfizmlerine sebep olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, ERAP1 ile işbirliği içinde peptitleri parçalayabilir ve ERAP2 ile bir heterodimer oluşturabilirler. Ek olarak AS geliştirmede, ERAP2'deki fonksiyonel varyantların etkisi olduğu gösterilmiştir (21).

Bununla birlikte IL23R (İnterlökin-23Reseptörü) ve IL1A (İnterlökin-1 alfa) gibi genlerde AS'ye duyarlılıkla ilişkili olduğu ve inflamasyonla ilişkisi belirtilmektedir (22).

Farklılaşmış T hücreleri IL-17 üretilip kemik yenilenmesini baskılayarak, yıkımını destekler. IL-23 T lenfositlerini uyarıp IL-22 üretimine neden olur bu da osteoproliferasyonu uyarır. Sonuç olarak AS'li hastalarda hem kemik oluşumu hem de yıkımı bir arada oluşur (21).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HLA'nın Yapısı

MHC, insan genomunda bulunan karmaşık ve polimorfik bölgelerinden biridir. MHC de üç farklı bölge tanımlanmış olup, Sınıf I bölgesi MHC'nin telomerik ucunda bulunur ve HLA-A, -B ve -C'ye ait genler bu bölgeden kodlanır ve HLA, insan 6. Kromozomu kısa kolunun 6p21.3 bölgesinde bulunur (23).

HLA-B27'nin pozitifliği tanısallık değere sahiptir çünkü AS'li hastaların %90'ında HLA B27 bulunmuş olup sağlıklı kişilerde bu oran %8 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte HLA – B27 pozitif bireylerin birinci derece akrabalarında AS riski üç kat artmaktadır (24).

HLA alfa helikslerle birbirine bağlanan beta-sheetlerden oluşan moleküldür. Sınıf I molekülü, alfa zinciri ve alfa zincirine beta2-mikroglobulin adı verilen MHC tarafından kodlanmayan bir proteinin kovalent olmayan bağlarla bağlanması ile oluşmaktadır. Sınıf I molekülü amino ucu $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ bölgeleri 8-11 amino asit uzunluğunda peptit bağlama oluğu oluşturur. Peptit bağlama oluğunun yanları ve üst kısmı T lenfositlerinin bağlanacağı alanı oluşturur. MHC molekülleri arasında farklılığı oluşturan α zincirinin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ alt birimlerinde yer alır. Bu zincirde $\alpha 3$ birimi değişkenlik göstermez ve bu bölgeye CD8 bağlanır (4).

2.2 HLA B27 Patogenezi

MHC, Sınıf I alt grubunun üyesi olan HLA- B27' nin 167 alt tipi bulunmaktadır. Dünya da en sık görülen ve atalardan kalıtıldığı düşünülen alt tipi de HLAB* 27: 05 olduğu görülmüştür. Farklı popülasyonlarda HLA-B27 alt tipleri farklılık gösterir ve bu alt tiplerin AS ile ilişkisi farklılık gösterir. Yine de HLA-B27'nin AS de ki rolü kesin tanımlanmamış olup fizyolojik fonksiyonu belirsizliğini sürdürmektedir. AS ile ilişkili HLA-B27 den sonra ikinci gen ERAP1'dir (25,26).

AS de HLA- B27'nin varlığına bağlı AS görülme ilişkisine bakıldığında tek yumurta ikizlerinde oran %25-64, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran %4-12.5'tir. Bu da AS 'in görülmesinde HLA-B27' nin tek başına sorumlu olmadığını göstermektedir. AS'ye neden olan genleri tanımlamak için bağlantı analizi ve genom ilişkilendirme (GWAS) çalışmaları yapılmış olup AS ile ilişkili birçok kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Bu çalışmalardan biri de AS' in araştırılması için en büyük GWAS çalışması 2013 yılında Uluslararası Ankilozan Spondilit Genetiği

(IGAS) konsorsiyumu tarafından gerçekleştirilmiştir. Illumina Immunochip'i kullanılarak 25 ilişkili lokus belirlenerek, AS ile ilgili 90'ın üzerinde genomik bölgede bağımsız olarak ilişkili 115 SNP gözlemlenmiştir (27).

Avrupa'daki çalışmalarda, ERAP1 (5q15), Kinesin family member 21B (KIF21B) (1q32), IL23 receptor (IL23R) (1q31), Runtrelated transcription factor 3 (RUNX3) (1p36), IL12B gene (IL12B)(5q33) ve TNF receptor (LTBR-TNFRSF1A) (12p13) gen bölgelerindeki tek nükleotid değişiklikleri (SNP) ile AS hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiş. Çin'de yapılan çalışmalarda, Proteoglican link protein1- EGF-like repeats and discoidin 1- like domains 3(HAPLN1-EDIL3) (5q14.3), Anoctamin 6 (ANO6) (12q12) diğer çalışmada ise, Anthrax toxin receptor 2 (ANTXR2) (4q21) ve IL23R (1p31) genlerinde bazı SNP'lerin AS ile ilişkili olabileceği görülmüş (27, 28).

Görev olarak bakacak olursak ARTS1 (ERAP1)'in AS ile ilişkisi ilki ER içindeki peptidlerin MHC sınıf I sunumu için uygun uzunluğa ulaşması için kesilmesini sağlamaktır. İkinci işlevi ARTS1'in proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 (IL-1R2)36, IL-6 (IL-6Ra)37 ve TNF (TNFR1)38 için hücre yüzey reseptörlerinin parçalamasına sebep olarak sinyalleri aşağı regüle etmektir. Bu sebeple ARTS1'in işlevini değiştiren genetik varyantlar iki işlev mekanizması yoluyla proinflamatuvar etkiye sebep olur (29).

AS patogeneğinde birçok basamakta sitokinler yer alır. Sitokinlerin görevi otoinflamatuvar süreci, entezit oluşumu ve sindesmotifi teşvik eder. Bu sitokinler arasında da interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23 ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)-b, interferon (IFN)-g ve TNF-a yer almaktadır (30).

İnvaziv patojenlere karşı savunmada ve vücut yüzeylerinin bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesinde IL-17 ve IL-23 yolağının ve immün sistemin aktif olması gerekir. IL-17 ve IL-23 yolağında patolojik aktivasyonun olmasıyla birlikte genetik yatkınlığı olan hastalarda kronik inflamatuvar hastalıklardan AS'nin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca bu IL-17 ve IL-23 yolağının aktive olması ile hem kemik kaybı hem de buna eşlik eden patolojik kemik oluşumu ile iskelet tutulumu görülmektedir (31).

Ayrıca AS de ERAP1 polimorfizmlerinin enzimatik aktiviteyi etkilediği ve HLA- B27 peptidomu üzerinde etkilerinden kaynakladığı ileri sürülmekte. Bu

etkiler antijen sunumu değiştirmekle sınırlı olmayıp aynı zamanda HLA-B27'nin patojenik katlanmasını da etkileyebilir (32).

Sistein aminoasitleri oluşturduğu disülfid bağı ile homodimerler oluşturulabilmektedir. Bu durum özellikle katlanmayan HLA-B*27 ağır zincirleri 67. pozisyonunda görülür. Homodimerler hücre yüzeyine yaklaşarak, apoptoza götürebilecek hücre reseptörleri ile etkileşebilirler. Ağır zincir homodimerleri artmış IL-23 salınımı ve protein katlanma sorunları bir enflamasyona neden olmaktadır (33).

HLA-B27 bir işlevi olarak endojen antijenik peptitleri yüzey reseptörlerine iletir. Bnlar sitotoksik T hücrelerinin (CD8+) yüzeyindeki reseptörlere (TCR)'dir. Ayrıca immün sistemin uyarılmasına aracılık eder. Bununla birlikte HLA-B27 ve diğer HLA sınıf-I moleküllerinin, doğal  ld r c  (NK) hücrelerin yüzeyinde bulunan immünoglobulin benzeri reseptörlere (KIR) bağlanıp doğal immün yanıt oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (3).

HLA-B27+ AS hastalarının periferik kanlarına bakıldığında sitotoksik CD8+ T hücrelerinin azaldığını ve iltihaplı eklemde bu hücrelerde artış g r lm ştir. Bu  alışmalarda CD8+T hücrelerinin AS' de rol oynadığını göstermiştir (34).

Araştırmalar, HLA-B27 de H zincirlerinin, yanlış katlanması ile farklı özellikler sergilediğini gözlemlemiş. Özellikle bu yanlış katlanmalar endoplazmik retikulumda (ER) görülür, ER' de bulunan hücre içi bölmede yanlış katlanma HLA-B27' nin hücre içi etkilerinin AS hastalığı gelişmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (35, 36). HLA- B27 negatif hastalarda ERAP1 AS hastalığı ile ilişkisi daha güçlüdür (25).

Bu bilgiler ışığında AS patogenezi karmaşık olması ve poligenik olmasına karşın HLA- B27' nin etkisi hakkında nispeten daha çok şey bilinmektedir. AS ile HLA- B27 arasındaki ilişki olduğunun keşfi ile birlikte üç hipotez  ne s r lm ştir. Bu hipotetezler ; (i) artritojenik peptit hipotezidir. Bu hipoteze göre sitotoksik CD8+T lenfosit hücreleri HLA-B27 peptit kompleksine gösterdiği otoreaktivitesidir. (ii) Disülfid bağlı HLA- B27 ağır zincir homodimerleri. Bu hipoteze göre HLA- B27 ağır zincir homodimerleri interlökin (IL)17 üretimini artıracak, doğal öldürücü hücre reseptörü KIR3DL2'nin eksprese edilmesini sağlayan CD4+T hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. (iii) Yanlış katlanmış HLA- B27'nin endoplazmik retikulumda birikmesidir. Yanlış katlanma ile IL-

23/IL-17 proinflamatuvar yolunu aktive olur. Bu hipotezler hala AS'nin patogenezi kesin olarak açıklayamıyor (37).

AS patogenezi reaktif oksijen türleri (ROS), mikrobiyaya ve biyomekanik stres inflamasyonun başlamasında ve devam etmesinde etkili olduğu incelenmektedir. ROS'un özellikle hücrenin yapısal bozulmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de AS'de iltihaplanma ve inflamasyonda etkili olacağını düşünülerek yapılan çalışmada serbest radikal artışına bağlı olarak kimyasal modifikasyona bağlı iskemi ve modifiye albümin üretimi (IMA) görülmüş. Bu sonuç AS'li hastalar ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterilmiştir (8, 38, 39).

AS'e yola açan sebepler arasında çevresel etkenlerde vardır. Çalışmalar mikrobiyolojik ajanların etkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Hastalık süresince yüksek antikor seviyeleri ve antibiyotik tedavisinin olumlu sonuçları bu görüş desteklenmektedir. AS'li hastalarda bağırsak faunasındaki *Klebsiella pneumoniae*'nin varlığı ile birlikte diğer romatolojik hastalıklardan farklı olarak dışkıda parazit tespiti bakterinin etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Ek olarak *K. pneumoniae*'nin AS başlangıcında etyopatogenetik etkisinin olduğu belirtilmektedir. AS gelişiminde ise özellikle moleküler benzerliğin dolaylı hastalığı tetikleyen faktör olduğu düşünülmektedir. Çünkü HLA B27 amino asit dizilimi ile *K. pneumoniae*'nin antijenleri arasındaki moleküler benzerlik olduğu görülmüş (40–42). Hastalık seyrinde bakterideki antijenler HLA B27 etkilediğini ya da HLA B27'yi reseptör aracılığı ile uyararak etki gösterebilir (43).

Bir başka çalışmada *K. pneumoniae* ve HLA B27 de ortak olarak görülen Th17 immün cevapta görev alır. TGF- β , IL-6, IL-1 β ve IL-23 reseptör uyarımının gerçekleştirmesi benzer durumlar olarak gözlenmiştir. Ayrıca hem *K. pneumoniae* hem de HLA B27 ile görülen AS de en belirgin semptomun entezit olması aralarındaki ilişkiyi güçlendirmektedir (44).

2.3 AS Tanı ve Sınıflandırılması

AS'in tanımlanmasında güncel kullanılabilen laboratuvar testleri bulunmamaktadır. Roma AS kriterleri 1961 yılında yayınlanmıştır. 1966 yılında yayınlanan New York kriterleri uzun süre kullanılmış. 1984 yılından itibaren AS teşhisinde, modifiye edilmiş New York Sınıflandırma Kriterleri kullanılmaktadır. Modifiye New York kriterleri; radyolojik kriterler ve klinik kriterlerdir (16, 45).

1961’de Roma Kriterleri; klinik kriterler ve radyolojik kriterler olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik kriterlerde belirlenen ölçütler; üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk, torakal bölgede ağrı ve tutukluk, lomber bölgede hareket kısıtlılığı, göğüs ekspansiyonunda azalma, iritis öyküsü veya belirtilerinin görülmesidir. Radyolojik Kriterlerde belirlenen ölçütler; bilateral sakroiliite ait radyolojik bulguların bulunmasıdır. Roma kriterlerine göre kesin olarak AS tanısı konulması evre 3-4 sakroiliit ve en az 1 klinik kriter bulunması veya en az 4 klinik kriterin bulunması ile konulabiliyordu (45).

1966 New York Kriterleri; lomber hareketin üç planda ela kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon), lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı, göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan). Radyolojik evreleme derecelendirmesi; Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliit-2, Orta derecede sakroiliit-3, Ankiloz-4 şeklinde derecelendirilmiştir. Kesin Ankilozan Spondilit tanısı; evre 3-4 bilateral sakroiliit+ en az 1 klinik kriter ve evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliit + 1. Klinik kriter; Lomber hareketin üç planda ela kısıtlı olması ve fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon veya 2., 3. klinik kriter; Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı, göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan) olmak üzere değerlendirilerek konulabiliyordu. Bununla birlikte Olası Ankilozan Spondilit tanısıda; evre 3-4 bilateral sakroiliit ve klinik kriter olmadan konulmakta idi (45).

1984’de New York kriterleri, Modifiye New York kriterleri ile değiştirilmiştir ve bu kriterlere göre; 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı, lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması, yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması, Bilateral Evre 2-4 sakroiliit, Bilateral Evre 3-4 sakroiliit şeklinde olup kesin AS tanısı için de Bilateral Evre 2-4 sakroiliit ve Bilateral Evre 3-4 sakroiliit olmasının yanı sıra 1 klinik kriter yeterli olmaktadır (16).

Modifiye New York kriterlerine göre belirtilen sakroiliakta meydana gelen değişimler, sakroiliak eklem değişikliklerine göre ayrıma gidilmiştir. Sakroileitin radyografik derecelendirmesi 0 ile 5 arasında değişen evrelerden oluşur. Bunlar; Evre 0; Normal Evre 1; Şüpheli değişiklikler Evre 2; Minimal anormallikler: Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi. Evre 3; Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında genişleme, daralma ve parsiyel ankiloz

görülmesi. Evre 4; Şiddetli anormallik: total ankiloz şeklinde ayırım yapılmıştır. Pelvik röntgen ile de AS ile etkilenen kalça eklemleri görüntülenmektedir (16,46).

Sakroiliitin varlığının tanımlanmasında pelvik röntgenin yanı sıra, görüntüleme yöntemleri sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik Sakroiliitin tespitinde rezonans (MR) görüntüleme kullanılmaktadır. MR yöntemi ile erken inflamasyonun ve kemik deformitelerinin saptanmasında BT'ye göre daha etkili olduğu görülmektedir bir diğer avantajı da radyasyona maruz kalmadan görüntüleme gerçekleştirmedir (47, 48).

AS'de ilk olarak görülen omurga gövdelerinin "karelenmesi" bulgusudur. Osteit, ön üst ve alt yüzeylerdeki erozyonlar ile oluşan önemli radyolojik işarettir. Sindesmofit; omur disklerini birbirine bağlayan omur bağlarının kemikleşmesi ile oluşan kemik çıkıntısıdır. AS'de sindesmofitler mevcuttur. Sindesmofitlerin artışı ve omurga kaynaşması sonucu omurgada bambu omurga görünümü oluşur. Yeni oluşan kemikler vertebra, entez bölgelerinde inflamasyon olmasından bu bölgelerde yeni kemik oluşumunu teşvik eder. Sakroiliak ve Sakroileit, AS'nin en erken görülen radyografik belirtisidir. Ancak hastalığın erken evresinde sakroiliak eklem röntgeninin yorumlanması zordur ve yorumsal farklılıklar oluşabilir. AS tanısında sakroilit röntgen kanıtı gerektirmesinden tanı da 10 yıl gecikmeler yaşanabiliyor. Bu da hastalık morbiditesi artışı ve uygun olmayan tedaviler ile tedavide gecikmelere sebep olmaktadır (16, 49).

AS tanımlamasında kullanılan değerlendirme kriterleri vardır. Bunlar; Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleri, Bath ankylosing spondylitis radiology index skorlama sistemi (BASRI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) (46, 50–53)

Ankilozan Spondilitte Değerlendirme (Assessment of Spondyloarthritis International Society-ASAS) uluslararası çalışma grubu, AS hastalarının klinik takibi için ve hastalar için değerlendirme yapılabilmesini kolaylaştırmak amacıyla AS değerlendirme parametreleri geliştirilmiştir. Erken dönemde MR ve HLA- B27 tanılması yapıp erken tedaviye başlanabilmesi için ASAS sınıflamkriterleri geliştirilmiştir. Bu parametreler içinde sabah tutukluğu, yorgunluk, ağrı, spinal mobilite önemli parametreler içindedir (54, 55).

Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI), radyolojik olarak kalça, bel ve omurlarda görülen erozyon, karelenme görüntülenmesi ile derecelendirilmiş bir skorlama ölçeğidir (56).

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), altı soru içerir. Bunlar yaygın ağrı, şişlik, bölgesel hassasiyet, yorgunluk, sabah sertliği ve sırt ağrısı gibi AS tanılmasındaki semptomlara yöneliktir. Sorular 0 ile 10 arasında skordan oluşan vizüel analog skala (VAS)'dan oluşur. Sonucun yüksek skor hesaplanması AS için hastalığın ileri seviyede olduğunu gösterir (57).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), beş sorudan oluşan AS tanılmasında 0 ile 10 arasında oluşan skorlama ile aksiyal iskelet ve omurga hareketinin değerlendirilmesini sağlayan bir skorlama ölçeği olarak kullanılır. Bu indekste servikal rotasyon, tragustan duvara mesafe, lomber fleksiyon, lomber yan fleksiyon ve intermalleolar mesafenin ölçümü yer alır (58).

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), AS'li hastalarda genel olarak CRP ve ESR kan değerleri yüksek bulunmaktadır. Bu kan değerleri sonuçları ile BASDAI öğelerinde olduğu bir skorlama tablosu indeksi oluşturulmuştur (59).

2.4 Hemogram ve Biyokimya

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi kan değerleri AS'de yüksek bir profil gösterdiği araştırmalar ile gözlemlenmiştir. Bununla birlikte periferik artiritli olanlarda, aksiyel artiritli olanlara göre daha yüksek oran bulunmuştur. Bununla birlikte beyaz kan hücreleri (WBC) de değişiklik olduğu bu değişikliği de nötrofil/lenfosit (NLR) oranı göstermiştir. Diğer araştırmalarda bu oranın AS tanısı için kullanılmasını uygun bulmuştur (60,61).

AS'li olan şiddetli semptomların görüldüğü vakalarda kan değerlerine bakıldığında düşük seviyede normositik anemi ve trombositoz, nötrofili, likopeni görüldüğü çalışmalarda bulunmaktadır. Nötrofiller, makrofajlar, trombositler enflamasyonda sitokinler üretirler ve salgılarla bu salgılar enflamasyon sistemini etkileyerek vücutta enflamasyon olduğunu gösteren belirteçlerdir (62, 63).

Trombosit hacmi artışı ile artan MPV, enflamasyonla birlikte artar. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)'ni AS ile ilgisi araştırılmış yapılan bir çalışma da AS ile RDW arasında ilişki bulunabileceği bildirilmiştir. Fakat MPV düzeyinin AS ile ilişkili olmadığı gösterilmiş ancak bir diğer çalışma da RDW'nin AS'de yüksek olduğu ve MPV'nde enflamasyonda

artış gösterip, RDW hakkında da bilgi vereceği belirtilmiştir. Bu sonuçlar yeterli kanıtı oluşturmayıp tutarsızlık bulunmaktadır (64–66).

Hastalık süresince eğer renal tutulum olursa bu hastalarda üre ve kreatinin yükseldiği, proteinüri veya hematüri de gelişebileceği görülmektedir (67).

Araştırmalar neticesinde AS tanı konulmasının erken yaşlarda gerçekleşmemesi, geç tanılama ile birlikte tedavinin gecikmesine sebep olmaktadır ve dolayısıyla tedavide yanıt alınmasını güçleştirmektedir. Bu da kişilerin yaşam konforunu olumsuz etkilemektedir. Tanılaması konulamayan hasta bireyler sonraki yıllarda semptomatik belirti ve sakroiliit şikayetiyle tanıları konulabilmektedir. Bu çalışmada AS'li bireylerin ailesel öykünün yanı sıra HLA-B27 pozitiflik veya negatif durumunda kan parametrelerindeki değişikliklerin anlamlı olarak değerlendirilmesi sağlanacaktır. Elde edilen bulgular ile AS'nin erken evrede teşhisi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada örneklem için seçilen grup Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik ABD'na başvuruda bulunan veya sevk edilen AS tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. HLA B 27 pozitif AS 111 hasta ile HLA B27 negatif 115 AS hasta çalışmaya alınmıştır. Bu kişiler 2017 ile 2021 yıllarında Tıbbi Genetik ABD'na başvuranlardan arasından seçilmiştir. Başvuru yapan hastalar içinden genetik, biyokimyasal ve kan parametreleri temin edilemeyenlere elimine edilmiştir. Verileri, Tıbbi Genetik Polikliniğine başvuran hasta sonuçlarının taranması ile temin edilmiş olup, Tıbbi Genetik ABD hasta dosyaları taranarak verilere ulaşılmıştır. Bu veriler arasında hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları bulunmaktadır.

Taranılan hastalar içinden; istenilen verileri tam olanlar ve ASAS/EULAR sınıflama kriterlerine göre AS tanısı veya ön tanısı almış olanlar bu çalışmaya dahi edilmek için ön kriter olarak kabul edilmiştir. Diğer yandan bilinen malignite veya aktif enfeksiyon varlığı olanlar, ağır sistemik hastalıklarının bulunması, düzenli NSAİİ veya steroid gibi ilaç kullanımları bu çalışmada hariç bırakılma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Bu laboratuvar sonuçları arasında; Hemoglobin (HGB), ALT (Alanin), AST (Aspartat), ÜRE, HCT (Hematokrit), MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi), PDW (Trombosit Dağılım Genişliği), Kreatin biyokimyasal veriler arasında AS tanısında kullanılmak üzere çalışmaya alınmıştır.

Hastalardan alınan örnekler Real Time PCR ile çalışılarak HLA B27 pozitif ve HLA B27 negatif olduklarına karar verilmiş olup bu verilere retrospektif olarak hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların bilgilendirme ve onam formları vardır.

Çalışmada yer alan hastalar; HLA B27 pozitif veya HLA B27 negatif olmaları ile birlikte AS tanısı konulanlardır. Bu AS hastalarının hasta bilgilerine ulaşılmasında ve değerlendirilmesinde BAİBÜ Tıp Fakültesi Romatoloji ABD'dan katkı alınmış olup aynı zamanda hastaların değerlendirilebilmesi için kan parametrelerinin elde edilmesi ve yorumlanmasında BAİBÜ, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD'dan yardım alınmıştır.

Bu çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07/11/2023 tarih ve 2023/353 Sayı ile onay verilmiştir.

İstatistiksel Hesaplamalar

Örneklem Büyüklüğü ‘Gpower 3.1.9.7’ yazılım kullanılarak hesap edilmiştir. Buna göre etki genişliği 0.5 ve güç 0.95 olmak üzere, seçilen Negatif 115 ve Pozitif 111 hasta örneklem genişliğinin oranı 1.04 ve popülasyon büyüklüğünün her bir grup için en az 105 olması gerektiği belirlenmiştir. Bu çalışmada Negatif 115 ve Pozitif 111 ayrıca ♂ 117 ve ♀ 109 bireyin dâhil edilmesine karar verilmiştir.

SPSS versiyon.20.0.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi yardımıyla değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hesaplanmıştır. Analiz sonucunda normal dağılıma uymayanların hesaplamasında çeyrekler arası aralık ve ortanca değerleri, analiz sonucunda normal dağılıma uyan verilerde ise standart sapma ve istatistikler ortalama değerleri kullanılmıştır. Mann-Whitney U testi ve Student’s t testi kullanılarak biyokimyasal parametrelerin gruplar arası farklılıkları dağılımları hesaplanmıştır. Standart olarak anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3.1. P değerinin anlamlılık düzeyleri

P değer aralığı	Yorumlama
0.10 – 0.05 aralığında	Sınırdan anlamlılık-marginally significant- anlamına gelmektedir.
0.01- 0.05 aralığında	İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır
0.001 – 0.01 aralığında	Yüksek düzeyde olarak anlamlı fark vardır
0.001’den daha küçük	Çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

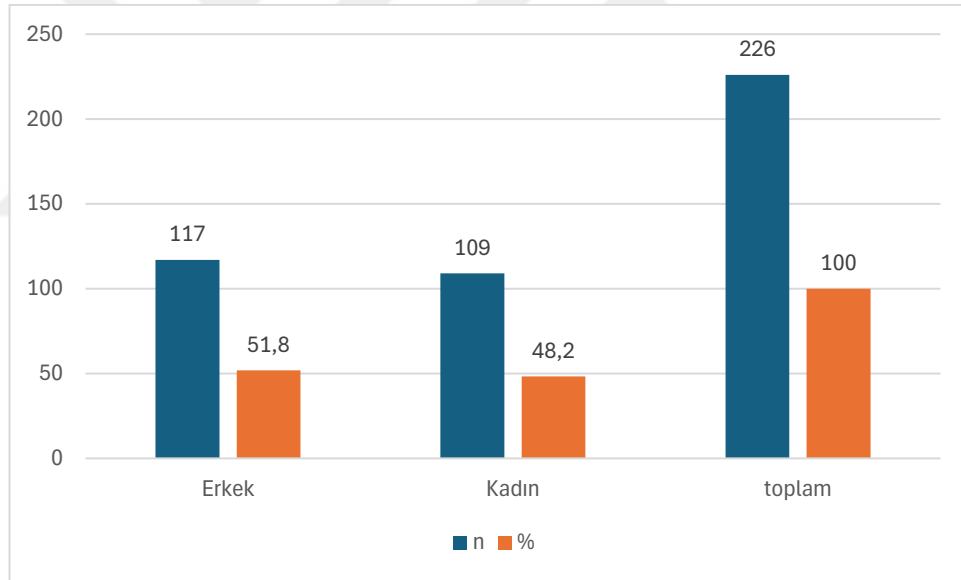
4. BULGULAR

4.1 AS' li Hastaların Cinsiyet ve Yüzdelik Değerleri

Çalışmada yer alan 226 AS'li hastanın 117'si erkek, 109'u kadındır. Bu dağılımda %51.8 oranında erkek ve %48.2 oranında kadın bulunmaktadır (Tablo 4.1; Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hasta grubunda eşey dağılımı ve yüzde oranları

	n	%
Erkek	117	51.8
Kadın	109	48.2
Toplam	226	100

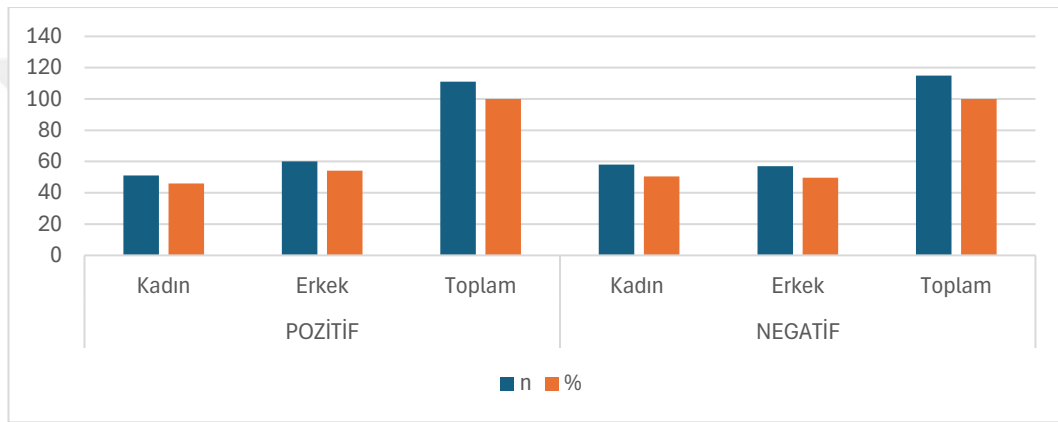


Şekil 4.1. Eşey dağılım histogramı

AS'li 226 hasta içerisinde HLA B27 pozitif 111 hasta bulunmaktadır. 111 pozitif hastanın 51 kadın, 60'ı erkektir. Yüzdelik hesaplamada pozitif grubun % 45.94'i kadın, % 54.06'i erkektir. HLA B27 negatif 115 hasta bulunmaktadır. 115 hastanın 58'i kadın 57'si erkektir. Yüzdelik hesaplamada oran kadınlarda % 50.43, erkeklerde % 49.56'dur (Tablo 4.2; Şekil 4.2).

Tablo 4.2. HLA B27 pozitif ve negatif hastaların eşey dağılımları ve yüzde oranları

HLA B27 Pozitif	Cinsiyet	n	%
	Kadın	51	45.94
	Erkek	60	54.06
	Toplam	111	100
HLA B7 Negatif	Kadın	58	50.43
	Erkek	57	49.57
	Toplam	115	100
	Genel Toplam	226	



Şekil 4.2. HLA B27 Pozitif ve Negatif hastalarda eşeye göre dağılım histogramı

Çalışmada yer alan AS'li hastaların kan parametrelerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Biyokimyasal sonuçlarda değişkenlerin tümü p değerleri 0.005'den küçük tespit edilmiştir. Bu sebeple tüm değişkenlerde non-parametrik hesaplamalar yapılmıştır.

Tablo 4.3. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Parameters	Statistic	P
HGB	0.641	<0.001
HCT	0.979	0.002
MCV	0.951	<0.001
ALT	0.641	<0.001
AST	0.782	<0.001
PDW	0.778	<0.001
ÜRE	0.973	<0.001
KREATİN	0.252	<0.001

* Shapiro-Wilk

4.1 AS'li HLA B27 Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Kan Değerlerinin Laboratuvar Tanı Testlerinden Yararlanarak Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

Tablo 4.4. HLA B27 pozitif ve negatif AS'li hastalarda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	HLA B27 Pozitif				HLA B27 Negatif				U	P
	Med.	CAA	Min.	Maks	Med.	CAA	Min.	Maks		
HGB	15.0	2.75	9.0	18.0	13.9	1.9	9.16	41.9	7756.5	0.005
HCT	44.1	8.05	25.8	54.0	42.1	4.75	26.1	50.8	7559.0	0.017*
MCV	87.4	5.7	69.8	100.0	86.7	5.75	68.5	96.3	6558.5	0.721
ALT	20.0	15.0	6.0	171.0	17.0	13.0	7.0	80.0	7553.5	0.017*
AST	19.0	10.0	11.0	66.0	17.0	7.0	10.0	75.0	7411.5	0.036*
PDW	17.0	1.3	10.6	36.4	16.0	2.05	11.0	20.5	9200.5	<0.001*
ÜRE	27.0	10.0	14.0	44.0	21.0	7.0	10.0	39.0	8468.5	<0.001*
KREATİN	0.82	0.14	0.6	1.3	0.7	0.165	0.1	6.9	9936.0	<0.001*

* Mann-Whitney U

Çalışmada pozitif ve negatif hastalar arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda;

HLA B27 pozitif AS'li hastalarda HGB (Hemoglobin) medyan 15, minimum ve maksimum değerler 9 ile 18 arasında yer almaktadır. CAA (Çeyrekle Arası Aralık) değeri 2.75'tir. HLA B27 negatif AS'li hastalarla karşılaştırıldığında medyan 13.9, minimum ve maksimum değer 9.16 ile 41.9 arasında yer alır. CAA 1.9 olarak saptanmıştır. İki Grup arasında istatistiksel olarak $P=0.005$ 'dir ve yüksek düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir ($U=77756$; $p=0.005$). HGB'nin sağlıklı bireyler de referans aralığı kadınlar için; 12.5-15.5 g/dl, erkekler için 13.5-17.5 g/dl'dir ve medyan değeri 15'tir. HLA B27 pozitif hastalarda medyan normal ve negatif hastalarda medyan değerinden düşüktür. Pozitif hastalarda minimum değeri düşük maksimum değeri yüksek olduğu görülür. Negatif hasta bireylerde maksimum HGB değeri referanstan çok yüksek ve minimum değer de referanstan düşük bulunmuştur.

HCT (Hematokrit) değeri HLA B27 pozitif AS'li hastalar için medyan değeri 44.1, minimum ve maksimum değeri 25.8 ile 54 arasındadır. CAA 8.05 bulunmuştur. HLA B27 negatif AS'li hastalara bakıldığında medyan 42.1 olup CAA

4.75'tir. Minimum ve maksimum değerler 26.1 ile 50.8 arasında olduğu görülür. İki grubun arasındaki istatistiksel fark $p=0.017$ 'dir. P değeri istatistik olarak anlamlıdır ($U=7559$; $p=0.017$). Sağlıklı bireyler için HCT referans aralığı kadınlarda % 35-45 arasında iken erkeklerde % 39-50'tir. Referans medyanı %42.3'tür. HLA B27 pozitif AS'li hastalar için medyan değeri yüksek, negatif hastalara ise düşüktür. Pozitif grupta minimum değer normal, maksimum değer ise yüksek ve negatif grupta ise hem minimum ve hem de maksimum değer normal bulunmuştur.

MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi) değeri HLA B27 pozitifler için medyan değer 87.4 ve ÇAA değeri 5.7'dir. Minimum ve maksimum değerler 69.8 ile 100 arasında bulunmuştur. HLA B27 negatif olan hastalar değerlendirildiğinde medyan 86.7 ve ÇAA 5.75'tir. Minimum ve maksimum değer aralığı 68.5 ile 96.3 arasında yer alır. İki grup arasındaki p değeri 0.721 bulundu ve bu değer sonucu anlamlı bulunamamıştır ($U=6558.5$; $p=0.721$). MCV'nin normal olarak kabul edilen referans aralığı 80-95 fl'dir. Referans medyanı 87.5 fl'dir. HLA B27 pozitiflerde ve negatiflerde medyan normaldir. Pozitiflerde maksimum değerde baktığımızda hafif yüksek olmakla birlikte minimum ve maksimum değer negatiflerde olduğu gibi normal bulunmuştur.

ALT (Alanin Aminotransferaz), HLA B27 pozitif hastalar için medyan 20, ÇAA 15'tir. Minimum ve maksimum aralık 6 ile 171 arasında değişmektedir. HLA B27 negatiflerde medyan 17 ve ÇAA 13 bulunmuştur. Minimum ve maksimum değer aralığı 7 ile 80'dir. ALT için iki grubun fark istatistiği p değeri 0.017'dir ve istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($U=7553.5$; $p=0.017$). ALT değerinin referans aralığı erkeklerde 10-40 U/L, kadınlarda ise 7-35 U/L'dir ve medyan değeri 23 U/L'dir. Medyan değeri pozitiflerde ve negatiflerde düşük olduğu gözlenir. Aynı zamanda pozitiflerin minimum değeri düşük ve negatiflerde normal seviyededir. Maksimum değerler negatifler ve pozitiflerde yüksek bulunmuştur.

AST (Aspartat Aminotransferaz), HLA B27 pozitif hastalarda medyan 19, ÇAA 10 olduğu görülmektedir. Minimum ve maksimum değer aralığı 11 ile 66 arasındadır. HLA B27 negatif hastalar için medyan 17, ÇAA 7'dir. Minimum ve maksimum değere bakıldığında 10 ile 75 aralığındadır. İki grup arasındaki istatistiksel değişim $p=0.036$ olması dolayısıyla anlamlı fark bulunmuştur ($U=7411.5$; $p=0.036$). AST'nin normal değer aralığı erkeklerde 15-20 IU/L, kadınlarda 15-42 IU/L arasında bulunur ve medyanı 27.5 IU/L'dir. Medyan değeri

pozitif ve negatif bireylerde düşük bulunmuştur. HLA B27 pozitif ve negatiflerde de maksimum AST değeri referans değerinin medyanından yüksektir. Pozitif ve negatiflerin minimum değeri referans değerinden düşüktür. Aynı şekilde pozitif ve negatiflerin maksimum değeri referans değerinin üzerindedir.

PDW (Trombosit Dağılım Genişliği), HLA B27 pozitif AS hastalarının medyanı 17, ÇAA 1.3'tür. Minimum ve maksimum değer sınırı 10.6 ile 36.4 arasında bulunmuştur. HLA B27 negatif hastaların medyanı 16, ÇAA 2.05'tir. Minimum ve maksimum değer aralığı 11 ile 20.5 arasındadır. Gruplar arasındaki istatistiksel farka bakıldığında $p < 0.001$ olduğu görülür ve bu sonuç çok yüksek düzeyde anlamlı fark olduğunu gösterir ($U=9200.5$; $p < 0.001$). PDW referans değeri %25-65 arasında bulunuyor ve medyanı %45'tir. HLA B27 pozitif ve negatif hastalarda medyan değer referans değerinden çok düşük bulunmuştur.

PDW pozitiflerde ve negatiflerde minimum ve maksimum değerinin referans değerden düşük olduğu gözlenmiştir.

ÜRE HLA B27 pozitif AS hastalarında medyan 27, ÇAA 10 değeri bulunmuştur. Minimum ve maksimum değerleri 14 ile 44 sınırlarında yer almaktadır. HLA B27 negatif hastalarda üreye bakıldığında medyan değeri 21, ÇAA 7 olduğu görülmüştür. Minimum ve maksimum değerleri 10 ile 39 arasında yer alır. Pozitif HLA B27 ve negatif HLA B27 hastalar istatistik karşılaştırıldığında $p < 0.001$ 'dir. Bu 'p' değeride iki grup arasında çok yüksek düzeyde istatistiksek olarak anlamlı fark olduğunu gösterir ($U=8468.5$; $p < 0.001$). Üre değeri laboratuvar testi referans değer aralığı 10 ile 40 mg/dL arasındadır. Referans değerinin medyanı 25 mg/dl'dir. Çalışmada yer alan HLA B27 pozitiflerde üre medyanı referans medyanından yüksektir, negatiflerde ise medyan değeri düşüktür. Pozitiflerin ve negatiflerin üre minimum değeri referans değeri ile karşılaştırıldığında normal olduğu görülür. Maksimum değeri pozitiflerde yüksek negatiflerde normaldir.

Kreatin değer analizinde HLA B27 pozitif AS hastalarında medyan 0.82, ÇAA değeri de 0.14 olarak gözlemlenmiştir. Minimum ve maksimum değer aralığı 0.6 ile 1.3 aralığında bulunmuştur. HLA B27 negatif AS hastaları için yapılan değerlendirmede medyan 0.7, ÇAA 0.17'dur. Minimum ve maksimum değer aralığı da 0.1 ile 6.9 şeklinde olduğu ortaya çıkmıştır ($U=9936.0$; $p < 0.001$). Kreatinin referans değeri kadınlar için; 0.5-1.1 mg/dl, erkekler için; 0.6-1.2 mg/dl arasında yer alır. Referans medyanı 0.85 mg/dl'dir. Medyan değeri pozitif ve negatif

hastalarda referans değerden çok az düşük olmakla birlikte normal kabul edilebilir. Maksimum değer pozitiflerde normal, negatiflerde oldukça yüksektir.

4.2 AS' li Hastalarda Cinsiyet Farklılığının Biyokimyasal Verilere Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.5. AS' li hastalar içinde eşey farklılığının biyokimyasal verilere etkisinin istatistiksel karşılaştırılması

	ERKEK				KADIN				U	P
	Med.	CAA	Min.	Maks.	Med.	CAA	Min.	Maks.		
HGB	15.0	1.8	9.0	41.9	13.6	2.2	9.16	18.0	8929.5	<0.001*
HCT	44.3	5.0	26.1	54.0	40.4	6.0	25.8	53.8	9399.0	<0.001*
MCV	87.7	5.3	68.5	100.0	86.7	5.3	69.3	96.3	7352.5	0.047*
ALT	20.0	17.0	7.0	139.0	17.0	11.0	6.0	171.0	7289.0	0.063
AST	18.0	8.0	10.0	45.0	18.0	8.0	12.0	75.0	6199.0	0.718
PDW	16.5	1.9	10.6	36.4	16.4	1.7	11.0	20.0	6780.0	0.412
ÜRE	24.0	10.0	10.0	44.0	25.0	9.0	11.0	43.0	6856.0	0.329
KREATİN	0.77	0.18	0.15	1.1	0.77	0.19	0.1	6.9	6598.5	0.652

*Mann-Whitney U

Çalışmada Erkek ve kadın hastalar arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda;

Erkekler de HGB değeri için medyan 15, CAA 1.8 ve minimum değer ile maksimum değer aralığı 9 ve 41.9 arasındadır. Kadınlarda medyan 13.6, CAA 2.2'dir. Minimum ve maksimum değerler 9.16 ile 18 arasında yer almaktadır. Eşeyler arasındaki istatistiksel karşılaştırma yapıldığında $p < 0.001$ bulunmuştur. Bu sonuç erkek ve kadın grubu arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir ($U = 8929.5$; $p < 0.001$). HGB referans değer aralığı; Erkek için 13.5-17.5 g/dl ve kadın için; 12.5- 15.5 g/dl ve medyan değeri 15'tir. AS'li erkek hastaların medyanı normal değerdedir. Erkeklerde minimum değer referans değerinin altında, maksimum değer ise referans değerinin çok üstünde olduğu görülmektedir. Kadın AS hastalarında medyan normaldir. Maksimum değerinin referans değerinin üzerinde olduğu ve minimum değerinin düşük olduğu belirlenmiştir.

HCT değerinin erkeklerde medyan değeri 44.3, CAA'sı 5, minimum ve maksimum değer aralığı 26.1 ile 54 arasında bulunmuştur. Kadınlarda medyan 40.4 ile CAA 6'dır. Minimum ile maksimum değeri 25.8 ve 53.8 arasında yer alır. Erkek ve kadın grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu $p < 0.001$ 'dir. Bu fark

çok yüksek düzeyde anlamlı farkın olduğunu göstermektedir ($U=9399$; $p<0.001$). HCT referans aralığı kadınlarda %35-45 arasındadır. Erkekler için HCT referans aralığı %39-50 ve medyan değeri 15'tir. Kadın ve erkek AS hastalarında medyanları referans değer sınırları içindedir. Kadın ve erkek grubunda HCT maksimum değeri referans değerinden yüksek, minimum değeri ise referans değer sınırından düşük bulunmuştur.

MCV değerine bakıldığında erkek grubunda medyan 87.7, ÇAA 5.3'tür. Minimum ve maksimum değeri 68.5 ile 100 arasında saptanmıştır. Kadın grubu içerisinde medyan 86.7 ve ÇAA 5.3 bulunmuştur. Minimum ve maksimum değer 69.3 ile 96.3 arasındadır. İki grup arasındaki MCV değeri için istatistiksel farka bakıldığında $p=0.047$ 'dir ($U=7352.5$; $p=0.047$) Sınırdan anlamlı bir fark meydana gelmiştir. MCV referans aralığı 80-95 fl, medyanı 87.55 fl'dir. Erkek ve kadın hastaların medyanı, referans değer aralığında bulunur. İki grubunda maksimum değeri referans değerden yüksek olup minimum değerler referans değerden düşük olduğu saptanmıştır.

ALT değerinde erkeklerde medyan 20, ÇAA 17, minimum ve maksimum aralık 7 ile 139 aralığındadır. Kadınlarda medyan 17, ÇAA 11, minimum ve maksimum değer aralığı ise 6 ile 171 arasında gözlenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında $p=0.063$ 'dir. Bu sonuç bize iki grubun ALT değerlendirmesinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($U=7289$; $p=0.063$). Erkeklerde ALT referans değeri 10-40 IU/L ve kadınlarda ALT referans aralığı 7-35 IU/L ve medyan değeri 23 U/L'dir. Kadınlarda ve erkeklerde medyan değeri referans değerler arasında bulunmaktadır. ALT maksimum değerine bakıldığında erkekler ve kadınlarda referans değer çok üzerindedir. Minimum değer tabloda incelendiğinde kadın ve erkek grupta ALT referans değerden düşüktür.

AST değeri erkeklerde medyan 18, ÇAA 8, minimum maksimum değeri 10 ile 45 arasındadır. Kadın AS hastalarda medyan 18, ÇAA 8, minimum maksimum aralık 12 ile 75 değerinde bulunmuştur. AST değerlendirilmesinde kadın erkek AS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($U=61990$; $p=0.718$). AST'nin referans değeri olan erkeklerde 15-20 IU/L, kadınlarda AST referans değeri 15 - 42 IU/L medyanı 27.5 IU/L'dir. AS'li kadın ve erkek gruplarında maksimum değer referans değerlerden yüksek bulunmuştur. Minimum değerler her iki grup için de düşüktür.

Çalışmada araştırılan PDW değeri erkek AS hastalarında medyan 16.5, ÇAA 1.9 ve minimum ile maksimum değeri 10.6 ile 36.4 arasında yer almaktadır. Kadın AS hastalarında PDW değeri için medyan 16.4, ÇAA 1.7 ve minimum maksimum değeri 11 ile 20 arasında yer aldığı bulundu. Eşeyler arasında PDW değeri karşılaştırıldığında $p=0.412$ olduğu görüldü, bu değer iki grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermiş oldu ($U=6780$; $p=0.412$). PDW referans aralığına bakıldığında %25-65 normal kabul edilir ve medyanı %45'dir. AS'li kadın ve erkek grubunda PDW medyan değerleri birbirine oldukça yakın olup, referans değerinin altında olması nedeniyle düşüktür. Minimum değeri kadınlarda ve erkeklerde normal sınırların oldukça altında bulunmuş olup, kadınlarda maksimum değeri de referans değerinden düşük seviyededir. Erkekler de PDW maksimum değeri ise referans aralık sınırları içinde bulunmaktadır.

Çalışmada yer alan parametrelerden bir diğeri de üredir. Erkek hastalarda üre için medyan 24, ÇAA 10, minimum ve maksimum aralık 10 ile 44 arasındadır. Kadın hastalarda medyan 25, ÇAA 9, minimum ve maksimum değer aralığı 11 ile 43'tür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak kıyaslandığında $p=0.329$ bulundu bu değer bize istatistiksel olarak fark olmadığını ifade eder ($U=6856$; $p=0.329$). Üre değerinin referans değeri 10 ile 40 ml arasında, medyanı 25 ml'dir. Erkek ve kadın hasta gruplarının medyan ve minimum değerler normal sınırlardadır. Kadınların ve erkeklerin maksimum değeri referans değer aralığından yüksek olduğu hesaplanmıştır.

Erkek AS hastalarında kreatin değerinin medyanı 0.77, ÇAA'sı 0.18'dir. Minimum ile maksimum değer sınırları 0.15 ile 1.1'dir. Kadın AS hastalarında medyan 0.77, ÇAA 0.19 ve minimum maksimum aralık 0.1 ile 6.9 arasında bulunmaktadır. Gruplar arasındaki istatistiksel farka bakıldığında $p=0.652$ iki grup arasında istatistiksel farkın anlamlı olmadığına işaret eder. Kreatin referans aralığı kadınlar için 0.5-1.1 mg/dl ve erkekler için 0.6-1.2 mg/dl olup medyan erkeklerde 0.9 mg/dl ve kadınlara 0.8 mg/dl'dir. Erkek ve kadın hastalarda medyan aynı değere sahip olup normal sınırların içerisinde bulunmuştur. Kreatinin minimum değeri erkek ve kadınlarda düşüktür. Maksimum değer erkeklerde normal, kadınlarda çok yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.6. AS'li erkek hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Pozitif				Negatif				U	P
	Med.	CAA	Min.	Maks.	Med.	CAA	Min.	Maks.		
HGB	15.05	1.975	9.0	18.0	14.8	1.7	11.4	41.9	1757.0	0.8
HCT	44.85	5.3	31.7	54.0	44.3	4.7	26.1	50.8	1826.0	0.529
MCV	87.5	5.525	69.8	100.0	87.8	4.8	68.5	95.9	1671.5	0.836
ALT	19.5	15.0	9.0	139.0	20.0	15.0	7.0	80.0	1857.5	0.422
AST	19.0	9.5	11.0	45.0	17.0	8.0	10.0	43.0	2015.0	0.096
PDW	16.9	1.425	10.6	36.4	16.0	2.5	11.0	20.5	2447.5	<0.001*
ÜRE	27.0	11.5	15.0	44.0	23.0	5.0	10.0	39.0	2163.0	0.013*
KREATİN	0.805	0.15	0.64	1.1	0.7	0.15	0.15	0.92	2652.5	<0.001*

* Mann-Whitney U

Çalışmada AS'li erkek hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların kan parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda;

AS'li erkekler içinde HGB'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 15.05, CAA 1.98'dir. Minimum ve maksimum aralık 9 ile 18 arasındadır. Negatif gruba bakıldığında bu değerler; medyan 14.8, CAA 1.7, minimum ve maksimum aralık 11.4 ile 41.9'dur. Erkek hastalar içinde pozitif ve negatif HGB değerleri arasındaki istatistiksel olarak fark $p=0,8$ 'dir ve anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($U=1757$; $p=0.8$). Erkeklerde HGB referans değeri 13.5- 17.5 gr/dl ve medyan 15.5 gr/dl'dir. Erkek HLA B27 pozitif ve negatif hastalarda medyan değeri referans değer sınırları arasında bulunmaktadır. Gruplara bakıldığında pozitif ve negatif HGB minimum değeri referans değerinin altında bulunmuştur. Maksimum değer her iki grupta yüksek olup, negatif erkeklerin pozitif erkeklere göre çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

AS'li erkekler içinde HCT'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 44.85, CAA değeri 5.3'dir. Minimum ve maksimum değer aralığı 31.7 ile 54 arasında bulunmuştur. Negatif grupta ise medyan 44.3, CAA 4.7 ve minimum maksimum değer 26.1 ile 50.8 arasında yer aldığı görülmüştür. Erkek negatif ve pozitif gruplar HCT değeri için karşılaştırıldığında $p=0.529$ bulunmuş olup bu değer iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterir ($U=1826$; $p=0.529$). HCT referans değer aralığı erkeklerde %39-50 arasında, medyanı %44,5'dir. AS'li erkekler içinde hem pozitif hemde negatif gruplarda medyan normal değerde görülmüştür. Maksimum değerler yüksek, minimum değer ise düşüktür.

AS'li erkekler içinde MCV'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 87.5, CAA 5.35'dir. Minimum ve maksimum değer aralığı 69.8 ile 100 arasında tespit edilmiştir. Negatif grupta medyan 87,8, CAA 4.8 ve minimum maksimum

aralık ise 68.5 ile 95.9 şeklinde bulunmuştur. Pozitif erkekler ve negatif erkekler arasındaki karşılaştırma neticesinde istatistiksel olarak $p=0.836$ olmasından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($U=1671.5$; $p=0.0836$). MCV referans değer aralığı 80-95fl, referans medyanı 87.5 fl'dir. Pozitif ve negatif gruplarda medyan değer normal olduğu görülmüştür. Pozitif grupta minimum değer düşük, maksimum değer ise yüksek bulunmuştur. Negatif grupta minimum değer düşük, maksimum değer ise normal aralıkta olduğu anlaşılmıştır.

AS'li erkekler içinde ALT'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 19.5, ÇAA 15'dir. Minimum ve maksimum değerleri 9 ve 139 arasında bulunmuştur. Negatif grupta medyan 20, ÇAA 15 ve minimum değer 7 ve maksimum değer 80'dir. Pozitif ve negatifler arasında $p=0,422$ olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı bir farkın olduğunu ifade etmektedir ($U=1875,5$; $p=0,422$). Erkeklerde referans değerinin 10-40 IU/L olması (referans medyan 25 IU/L) ile çalışmamıza baktığımızda pozitif ve negatif gruplarda medyan düşüktür. Negatif maksimum değer çok yüksek, pozitif maksimum değer ise çok fazla yüksek olduğu görülmüştür. Pozitif minimum değer normala oldukça yakın, negatif minimum değer ise düşüktür.

AS'li erkekler içinde AST'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 19, ÇAA 9.5'dir. Minimum ve maksimum değer aralığı da 11 ile 45 arasında belirlenmiştir. Negatif gruba bakıldığında medyan 17, ÇAA 8'dir. Minimum ve maksimum aralık 10 ile 43 arasında bulunmuştur. İstatistiksel olarak $p=0.096$ olması anlamlı bir farkın olmadığını bizlere göstermektedir ($U= 2015$; $p=0.096$). Erkek bireylerde AST referans değer aralığı 15-20 IU/L, medyanı 17.5'dur. Bakıldığı üzere Negatif ve pozitif minimum değerler düşük ve maksimum değerlerde ise her iki grupta da yüksek bulunmuştur. Medyan değerleri incelendiğinde pozitif grupta yüksek, negatif grupta ise normal olduğu gözlenmiştir.

AS'li erkekler içinde PDW'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 16.9, ÇAA 1.43'dir. Minimum ve maksimum aralık 10,6 ile 36,4 arasında gözlemlenmiştir. Negatif erkek grubunda medyan 16, ÇAA 2.5 ve minimum maksimum değer aralığı 11 ile 20.5'tir. PDW referans aralığı %25- %65, medyanı %45'tir. $P < 0.001$ olması da iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı bir farkın olduğunu bizlere göstermiştir ($U=2447.5$; $p<0.001$). Pozitif ve negatif gruplarda tüm değerler düşük bulunmuştur. 2.5 ile 4.5 kat arasında referans değerlerinden sapmalar görülmüştür.

AS'li erkekler içinde Üre'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 27, ÇAA 11.5'dir. Minimum ve maksimum değerleri aralığı 15 ile 44 arasındadır. Negatif grupta medyan 23, ÇAA 5 ve minimum ve maksimum değer aralığı ise 10 ile 39 aralığındadır. Erkek grup içerisinde HLA B27 pozitif ve negatifler arasında $p=0.013$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu belirlenmiş ($U= 2163$; $p=0.013$)'tir. Referans değer aralığı 10 ile 40 mg/dl, referans değerinin medyanı 25 mg/dl'dir. Medyan değere bakıldığında pozitif ve negatif gruplarda normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Negatif grupta minimum ve maksimum değer normalken, pozitif grupta bu değerlerin her ikisi de yüksektir.

AS'li erkekler içinde Kreatinin'in HLA B27 pozitif gruptaki medyan 0.805, ÇAA 0.15'dir. Minimum ve maksimum değerler aralığı 0.64 ile 1.1 arasında yer aldığı bulunmuştur. Negatif erkek hastalarda medyan 0.7, ÇAA 0.15 bulunmuş, minimum ve maksimum aralığı 0.15 ile 0.92 aralığında yer almakta olduğu görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel farkın $p< 0.001$ olması çok yüksek düzeyde anlamlı bir ayrımı olduğunu bize gösterir ($U=2652.5$; $p< 0.001$). Kreatinin erkek bireyler için referans değeri 0.6-1.2 mg/dl, referans değerinin medyanı 0.9'dur. Referans değer ile karşılaştırma yaptığımızda pozitif grupta tüm değerler normal sınırlardadır. Negatif grupta medyan ve minimum değer düşük, maksimum eğer normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. AS'li kadın hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Pozitif				Negatif				U	P
	Med.	ÇAA	Min.	Maks.	Med.	ÇAA	Min.	Maks.		
HGB	14.7	2.95	9.99	18.0	13.2	1.45	9.16	16.1	2008.0	0.001
HCT	41.0	9.25	25.8	53.8	40.1	3.825	27.3	47.4	1751.0	0.099
MCV	87.0	5.4	70.0	94.0	85.7	5.75	69.3	96.3	1585.5	0.52
ALT	20.0	16.0	6.0	171.0	15.0	8.75	8.0	70.0	1895.0	0.012*
AST	19.0	9.5	12.0	66.0	17.0	6.0	13.0	75.0	1691.5	0.197
PDW	17.0	1.05	11.0	19.6	15.9	1.85	11.0	20.0	2115.5	<0.001*
ÜRE	27.0	8.5	14.0	43.0	21.0	8.5	11.0	37.0	2041.0	0.001
KREATİN	0.82	0.12	0.6	1.3	0.69	0.19	0.1	6.9	2308.0	<0.001*

Çalışmada AS'li kadın hastalar içinde HLA B27 pozitif ve negatif olanların kan parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda;

AS'li kadınlar içinde HGB'in HLA B27 pozitif gruptaki medyan 14.7, ÇAA 2.95'tir. Minimum ve maksimum aralığı 9.99 ile 18'dir. Negatif kadın hastalarda

HGB medyan 13.2, ÇAA 1.45 ve minimum maksimum değerleri arasındaki sınır ise 9.16 ile 16.1 olarak elde edilmiştir. Kadın negatif ve pozitif hastalarda istatistiksel olarak fark incelendiğinde $p=0.001$ 'dir. Bu fark negatif ve pozitif kadınlar arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark olduğunu bize göstermektedir ($U=2008$; $p=0.001$). Kadınlarda HGB referans aralığı 12.5 ile 15.5 gr/dl, Referans medyanı 14 gr/dl'dür. Gruplara bakıldığında pozitif ve negatif minimum değerleri düşüktür. Negatif grubun medyan ve maksimum değeri normaldir. Pozitif grubun medyan değeri normal ve maksimum değeri yüksek olarak tespit edilmiştir.

AS'li kadınlar içinde HCT'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 41, ÇAA 9.25'tir. Minimum ve maksimum değer aralığı da 25.8 ile 53.8 olarak tespit edilmiştir. Negatif kadınlara bakıldığında medyan 40.1, ÇAA 3.83 ve minimum ile maksimum uç değerleri 27.3 ile 47.4 şeklinde olduğu görülmüştür. HCT değerinin kadın hastalarda negatif ve pozitif durumuna bakarak incelendiğinde aradaki istatistiksel fark $p=0.099$ olduğu görülür bu da iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterir ($U=1751$; $p=0.099$). Kadınlar için HCT referans değer %35 ile %45 arasında, referans medyanı %40'tır. Gruplar bu bağlamda incelendiğinde minimum değer her iki grupta da düşüktür. Negatif grupta medyan ve maksimum değerler normaldir. Pozitif grupta medyan normal, maksimum değer yüksektir.

AS'li kadınlar içinde MCV'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyanı 87, ÇAA 5.4'dir. Minimum ile maksimum değer aralığı 70 ile 94 arasında olduğu belirlenmiştir. Negatif kadın grubunda ise medyan 85.7, ÇAA 5.75'tir. Minimum ve maksimum için sınırın 69.3 ile 96.3 arasında olduğu görülür. Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında $p=0.52$ bulunmuştur ve bu değer bizlere iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bilgisini verir ($U=1585.5$; $p=0.52$). MCV'nin normal olarak kabul edilen referans aralığı 80-95 fl'dir. Referans medyanı 87.5 fl'dir. Her iki grupta minimum değerler düşüktür. Pozitif grupta diğer değerler normal bulunmuştur. Negatif grupta ise maksimum değer normal ve medyan değer düşük olarak bulunmuştur.

AS'li kadınlar içinde ALT'in HLA B27 pozitif gruptaki medyan değeri 20, ÇAA 16'dır. Minimum ve maksimum değerleri 6 ile 171 arasında yer almaktadır. Negatif kadınlarda medyan 15, ÇAA 8.75 olduğu ve minimum ile maksimum değer aralığı da 8 ile 70'dir. Örnekleme yer alan AS'li kadınlar arasında yapılan bu karşılaştırma neticesinde $p=0.012$ şeklindedir, bu bize karşılaştırmanın sınırda bir anlamlılıktan kaynaklandığını göstermiştir ($U=1895$; $p=0.012$). Kadınlarda

ALT'nin referans değeri 7-35 U/L, medyan değeri 21 U/L'dir. Negatif grupta minimum normal, medyan düşük ve maksimum çok yüksektir. Pozitif grupta medyan ve minimum değerler normal, maksimum değer çok fazla yüksektir.

AS'li kadınlar içinde AST'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyanı 19, ÇAA 9.5'tir. Minimum ve maksimum değer sınırları 12 ile 66 arasında bulunmuştur. Negatif AS'li kadınlarda ise medyan 17, ÇAA 6'tir. Minimum ve maksimum aralığı 13 ve 75 arasında bulunmaktadır. Grubun istatistiksel değerlendirilmesi ile $p=0.197$ olduğu görülür. Bu değerlendirme ile kadınlar içinde HLA B27 pozitif ve negatifler arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemliyoruz ($U=1691.5$; $p=0.197$). AST referans değeri 15 – 42 IU/L, medyanı 28.5 IU/L'dir. Her iki grupta medyan ve minimum değerler düşük, maksimum değerler ise yüksek olarak bulunmuştur.

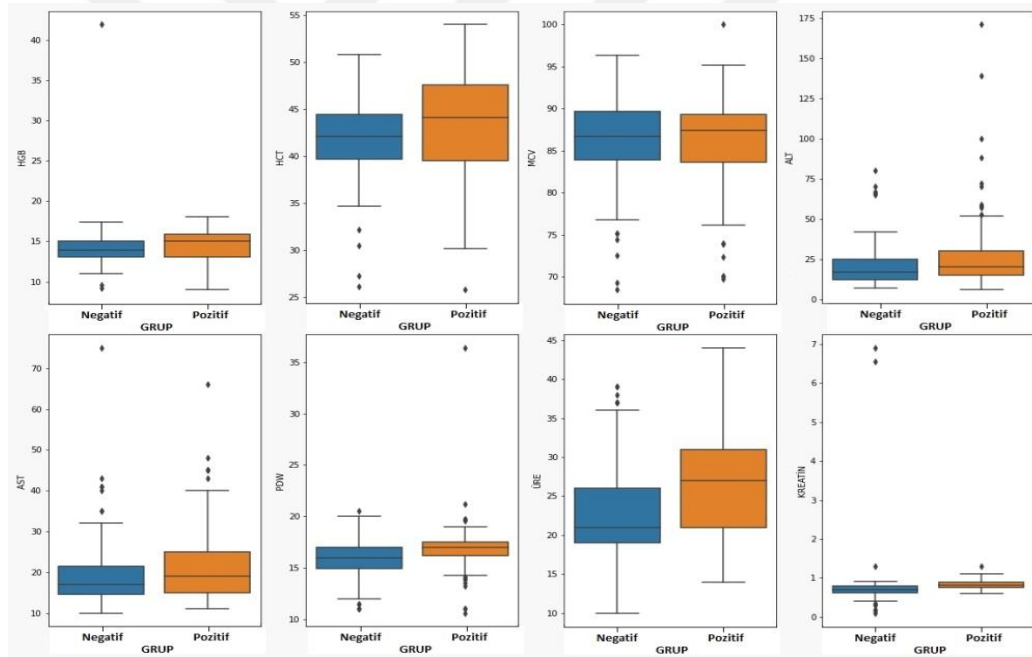
AS'li kadınlar içinde PDW'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan 17, ÇAA 1.05'tir. Minimum ve maksimum sınırları 11 ve 19.6 arasında yer almaktadır. Negatif HLA B27 kadınlarda ise medyan 15.9, ÇAA 1.85' tir. Minimum değer ile maksimum değer aralığı da 11 ile 20 olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak baktığımızda HLA B27 pozitif ve negatif kadınlarda $p<0.001$ olması ile çok yüksek düzeyde anlamlı bir fark vardır ($U=2115.5$; $p<0.001$). PDW referans değeri %25-65, medyanı %45'tir. Her iki grupta medyan, minimum ve maksimum değerlerin hepsi düşük olarak tespit edilmiştir.

AS'li kadınlar içinde Üre'nin HLA B27 pozitif gruptaki medyan 27, ÇAA 8.5'dir. Minimum ile maksimum değer aralığı 14 ile 43 arasındadır. Negatif HLA B27 kadın hastalara bakıldığında medyan 21, ÇAA 8.5 olduğu görüldü. Minimum ile maksimum değer de 11 ile 37 arasında yer aldığı görülmektedir. İki grup arasında yapılan analiz sonucunda çok yüksek düzeyde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($U=2041$; $p=0.001$). Referans değer aralığı üre için 10-40 mg/dl, referans değerinin medyanı 25 mg/dl'dir. Negatif grupta median değer düşük, minimum ve maksimum değerler normaldir. Pozitif grupta maksimum değer normale yakın, median ve minimum değerler normaldir.

AS'li kadınlar içinde Kreatinin'in HLA B27 pozitif gruptaki medyanı 0.82, ÇAA 0.12'dir. Minimum ve maksimum aralığı da 0.6 ile 1.3 sınırları içindedir. HLA B27 negatif kadınlarda medyan 0.69, ÇAA 0.19 olduğu bulunmuştur. Minimum ve maksimum aralık 0,1 ile 6,9 değerleri içerisinde yer almaktadır. İstatistiksel olarak analiz sonucunda $p < 0.001$ bulundu ve negatif kadın hastalar ile pozitif kadın hastalar arasında çok yüksek düzeyde anlamlı bir fark olduğu hesaplamıştır

($U=2308$; $p< 0.001$). Kreatinin sağlıklı kadınlar için referans aralığı 0.5 ile 1.1 mg/dl, referans medyanı 0.85 mg/dl'dir. Pozitif grupta medyan, minimum ve maksimum değerlerde normal olarak değerlendirilmiştir. Negatif grupta median ve minimum değerler düşük, maksimum değer çok fazla yüksek olarak tespit edilmiştir.

AS'li HLA B27 pozitif ve negatif olan hastalarda kan parametrelerinin karşılaştırılmaları yapılmıştır (Tablo 4.4). Bunlar normal dağılımın göstermediklerinden dolayı (non-parametrik) anlamlı olup olmadıklarının irdelenmesinin yanı sıra ÇAA ve medyan değerleri de kullanılmıştır. ÇAA değerleri için ise popülasyonda minimum, birinci çeyrek (Ç1), medyan (İkinci çeyrek = Ç2), üçüncü çeyrek (Ç3) ve maksimum değerler olmak üzere beş farklı nokta hesaplanarak kutu grafik oluşturulmuştur (Şekil. 4.3).



Şekil 4.3. AS'li hastalar içinde pozitif ve negatif gruplarda ÇAA değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

AS, %90 oranından fazla HLA B27 geninin varlığı ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır (68). Ayrıca nedenler arasında çevresel etmenlerde bulunmaktadır (69). Genç yaşlarda etkisini göstermeye başlayan bu hastalık kişinin hayat kalitesini düşürdüğü gibi iş yaşamında da etkin olmasını engeller (70, 71). AS ile beraberinde bazı hastalıklar görülebilir, bunlar; sedef hastalığı, ülseratif kolit, daktilit, göz inflamasyonu ve aort kapağı rahatsızlıkları olabilir (61, 72). En önemli belirtisi sakroiliak inflamasyonuna bağlı olarak sakroiliit oluşmasıdır ve eksenel iskelette görülen inflamasyona bağlı olarak sırt ağrısı görülür bununla birlikte sakatlık gibi komplikasyonda görülebilir (73, 74). Türkiye de HLA B27'nin tespit edilen görülme sıklığı %6,8 ile %8 oranında olduğu bildirilmiştir. AS prevalansını belirlemek için yapılan çalışmalarda Türkiye'nin batı bölgesinde % 49 oranı bildirilirken, Karkucak ve ark. Doğu Karadeniz bölgesi için yaptığı çalışmasında AS prevalansını % 0,25 olarak bulmuştur (75). Kasapoğlu ve ark. Yaptıkları bir çalışmada erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazla bulunarak oran 1/8 olarak bildirilmiştir ve AS başlangıç yaşı 16'dan öncedir (26).

AS de erken teşhis ve erken tedavi önemlidir çünkü inflamasyonun önlenmemesi ile birlikte renal komplikasyon, aort kökü ile birlikte aort kapağı hastalığı görülebilir bu hastalıklarla birlikte AS hastalarında morbite ve mortaliteyi etkilemektedir. Bu sebeple böbrek fonksiyon testi yapılması da öngörülmektedir (76, 77).

AS'in tanısı için kullanılan laboratuvar testi yoktur ve tanı konulmasında radyolojik görüntüleme ile klinik değerlendirme kullanılmaktadır (62). Erken dönemin belirtilerinden biri de inflamasyon ile anemide artış görülmesidir. Tedavide güçlük çekilen ve tedavi sonucu başarısız olan hastalarda daha yüksek anemi görülür. Laboratuvar çalışmalarında normokromik ve normositik anemiden söz edilir ancak AS'li hastalarda prevalansı bilinmemektedir. Anemi sadece AS kaynaklı olmayıp yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilir. Zviahina ve ark. AS başlangıç seyrinde aneminin daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Hastalar arasında şiddetli anemi gözlenmemiş fakat hafif ve orta şiddette anemili hastalar mevcut olduğu bildirilmiştir (78, 79).

AS'in erken dönemde belirtilerinden biri de anemidir. Tedavide güçlük çekilen ve tedavi sonucu başarısız olan hastalarda daha yüksek anemi görülür.

Anemi sadece AS kaynaklı olmayıp yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilir. Zviahina ve ark. AS başlangıç seyrinde aneminin daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Hastalar arasında şiddetli anemi gözlenmemiş fakat hafif ve orta şiddette anemili hastalar mevcut olduğu bildirilmiştir (78). Furst ve ark. 356 kişilik AS hasta örnekleminde %15'inde anemi tespit etmişlerdir (80).

AS'li (226 kişi) hastalarda HLA B27 pozitif (111 kişi) ve HLA B27 negatif (115 kişi) bu çalışmada örneklem grubunu oluşturmaktadır. Her bir hasta kanında HGB, HCT, MCV, ALT, AST, PDW, Üre ve Kreatin değerleri üzerinden istatistiki analizler yapılmıştır.

Öncelikle hasta grubunda eşey dağılımı ve yüzde oranları gösterilmiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Sonra incelemeye alınan hastaların erkek-kadın ve pozitif–negatif yüzde oranları ve histogramı verilmiştir (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2). Çalışma kapsamına alınan kan parametrelerinin normal dağılıma uygunluğu araştırılmıştır (Tablo 4.3). Ve bu sonuca göre non-parametrik istatistiki analizler uygulanmıştır. Çalışma grubu farklı iki açıdan değerlendirmeye tutulmuştur. İlk önce pozitif–negatif (Tablo 4.4) ayrımıyla, daha sonra erkek-kadın (Tablo 4.5) ayrımına göre biyokimyasal verilerin karşılaştırılmaları yapılmıştır.

Daha sonra Erkek hastalarda HLA B27 negatif ve pozitif dağılımı ile hastalar arasında biyokimyasal testlerin farklılığının olup olmadığını gösterilmiştir (Tablo 4.6). Aynı şekilde Kadın hastalarda HLA B27 negatif ve pozitif dağılımı ile hastalar arasında biyokimyasal testlerin farklılığının olup olmadığını irdelenmiştir (Tablo 4.7). En son ise AS'li hastalar içinde pozitif ve negatif gruplarda ÇAA değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır (Şekil 4.3).

Kan parametrelerinden istatistiki olarak anlamlı görülenler belirlenmiştir. Buna göre AS'li hastalarda içinde pozitif ve negatif grupların karşılaştırıldığı tabloda belirgin olarak ortaya çıkan veriler;

HGB için; Pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı vardır. Pozitif ve Negatif grupta minimum değerler düşük ve maksimum değerler yüksektir. HLA B27 negatif grupta HGB minimum değeri normalden 1.4 kat düşük ve maksimum değeri de 2.4 kat yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4). Negatiflerde düşük minimum oranı kadın grupta, yüksek maksimum oranı ise erkek gruptan kaynaklanmaktadır.

AS'li hastalar içinde erkek grupta HGB maksimum değeri normalden 2.4 kat yüksek, kadın grupta normalden 1.4 kat yüksek bulunmuştur. Erkek grupta minimum değeri normalden 1.5 kat düşük, kadın grupta normalden 1.4 kat düşük

tespit edilmiştir (Tablo 4.5). Erkeklerde yüksek maksimum oranı, erkekler içinde negatif gruptan, düşük minimum oranıda erkekler içindeki pozitif gruptan kaynaklanmaktadır. Kadınlarda düşük minimum oranı, kadınlar içinde hem negatif hemde pozitif gruptan kaynaklanmaktadır.

Önal ve ark çalışmalarında HGB miktarında anlamlı seviyede artış gözlemlenmiştir (82). Bizim çalışmamızda da normalden 2.5 kata kadar artışlar gözlenmiş olması paralellik göstermektedir. Tanrıkulu ve ark AS hastaları arasında başlangıç aşamasında anemi görüldüğü ve eritrosit yapımının sınırlandırıldığını belirtmişlerdir (83). Eritrosit üretiminde görülen azalma, serbest hemoglobinin seviyesini yükseltebilir. Ayrıca HGB ve WBC değerlerinin yüksek seviyede seyretmesi ile birlikte; kanser, koroner arter hastalığı, anemi ve birçok hastalık için bunun belirti olduğunu, hatta morbidite de artışın sebebi olarak görülmektedir (81).

HCT için; Pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı yoktur. Pozitif grupta median ve maksimum değerler yüksek, negatif grupta ise median değer düşüktür.

AS'li hastalar içinde erkek grupta HCT minimum değeri normalden 1.5 kat düşük olarak tespit edilmiştir. Kadın grupta da bu değer normalden 1.4 düşüktür (Tablo 4.5). Erkeklerde ve kadınlarda düşük minimum oranları, kendi içlerindeki hem negatif hemde pozitif gruplardan kaynaklanmaktadır. Ek olarak AS'li kadın hastalarda içinde HCT pozitif grupta maksimum değeri normalden 1.2 kat yüksek hesaplanmıştır (Tablo 4.7).

MCV için; Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı yoktur. Pozitif grupta maksimum değer yüksek, minimum değer düşüktür.

AS'li erkek hastalarda içinde MCV, pozitif grupta minimum değeri normalden 1.5 kat düşük olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6). AS için MCV parametresi belirleyici bir özellik göstermemiştir. Çalışmamıza paralel olarak, Karataş ve ark AS'li hastalarda HGB, HTC, MCV değerlerinin 6 aylık periyodunu incelediklerinde anlamlı bir fark görememişlerdir (84).

ALT için; Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı vardır. Pozitif ve Negatif grupta median değerler düşük, maksimum değerler çok yüksektir.

HLA B27 pozitif grupta ALT maksimum değeri normalden 4.3 kat yüksek ve negatif grupta ise normalden 2 kat yüksek bulunmuştur. Ek olarak hem pozitif hem de negatif grupta minimum değer düşüktür (Tablo 4.4). Pozitiflerde yüksek maksimum oranı çoğunlukla pozitiflerin içindeki kadın gruptan (normalden 4.9 kat

fazla), daha düşük oramnda erkek gruptan (normalden 3.5 kat fazla) kaynaklanmaktadır. Negatiflerde yüksek maksimum oranı negatiflerin içindeki kadın gruptan (normalden 2 kat fazla) ve erkek gruptan (normalden 2 kat fazla) aynı ölçüde kaynaklanmaktadır.

AS'li hastalar içinde ALT maksimum değeri her iki grupta da çok yüksek hesaplanmıştır. Erkek grupta maksimum değeri normalden 3.5 kat yüksek, kadın grupta ise 4.9 kat yüksektir. Ek olarak her iki grupta da minimum değerleri düşüktür. Erkek grupta minimum değeri normalden 1.4 kat düşük, kadın grupta ise 1.2 kat düşüktür (Tablo 4.5). Erkeklerde düşük minimum oranı, erkekler içinde negatif gruptan, yüksek maksimum oranıda erkekler içindeki pozitif gruptan kaynaklanmaktadır. Kadınlarda yüksek maksimum oranıda kadınlar içindeki pozitif gruptan (normalden 4.9 kat fazla) kaynaklanmaktadır. AS'li hastalarda ALT düzeyinin normal dışı yağ seviyesi, karbonhidrat seviyesi ve vücut kitle indeksi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (87). Çalışmamızla paralellik gösteren bu araştırmada da ALT seviyeleri yüksek bulunmuştur.

AST için; Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı vardır. Pozitif ve Negatif grupta median ve minimum değerler düşük ve maksimum değerler yüksektir.

HLA B27 pozitif grupta AST maksimum değeri normalden 1.6 kat yüksek, negatif grupta ise normalden 1.8 kat yüksek bulunmuştur. Minimum değerinde pozitif grupta normalden 1.4 kat düşük, negatif grupta ise normalden 1.5 kat düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Pozitiflerde düşük minimum oranı hem kadın hemde erkek gruptan, yüksek maksimum oranıda aynı şekilde hem kadın hemde erkek gruptan eşit oranda etkilenmiştir. Negatiflerde düşük minimum oranı erkek gruptan, yüksek maksimum oranıda erkek gruptan daha fazla (normalden 2.2 kat fazla) kaynaklanmıştır.

AS'li hastalar içinde her iki grupta AST maksimum değerleri yüksek, minimum değerleri düşüktür. Erkek grupta maksimum değeri normalden 2.3 kat yüksek, kadın grupta ise 1.8 kat yüksektir. Erkek grupta minimum değeri normalden 1.5 kat düşük, kadın grupta ise 1.3 kat düşük bulunmuştur (Tablo 4.5). Erkeklerde yüksek maksimum oranı, erkekler içinde negatif ve pozitif gruplardan aynı ölçüde (normalden yaklaşık 2.2 kat fazla) etkilenmiştir. Aynı durum erkeklerdeki düşük minimum oranı içinde söylenebilir. AS'li erkek hastalarda içinde AST, maksimum değerleri her iki grupta yüksek, minimum değerleri düşüktür. Negatif ve pozitif

gruplardan eşit oranda etkilenmiştir. Kadınlarda düşük minimum oranı, kadınlar içinde pozitif gruptan, yüksek maksimum oranıda negatif ve pozitif gruplardan eşit oranda etkilenmiştir.

Akyol ve ark 3, 6 ve 12 aylık peryotlarda AST, ALT, üre, kreatinin karşılaştırmasını yapmışlardır. Karşılaştırma sonucunda AST ve ALT referans değerleri arasında bulunmuş fakat referans değerleri içinde belli artışlar gösterdiğini vurgulamışlardır (86). Çalışmamızda da AST ve ALT değerlerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Hatta bu artışın ALT için maksimum değerlerde 5 katı, AST için maksimum değerlerde 2.3 katına kadar ulaşmıştır.

PDW için; Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı vardır. AS'li hastalar içinde tüm PDW değerleri düşüktür.

HLA B27 pozitif grupta PDW medyan değeri normalden 2.6 kat düşük, negatif grupta ise normalden 2.8 kat düşük olduğu görülmüştür. Pozitif grupta maksimum değeri normalden 1.8 kat düşük, negatif grupta maksimum değeri normalden 3.2 kat düşük olarak bulunmuştur. Pozitif grupta minimum değeri normalden 2.4 kat düşük, negatif grupta minimum değeri normalden 2.3 kat düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Pozitiflerde düşük maksimum oranı kadın gruptan, negatif maksimum oranı ise erkek gruptan kaynaklanmaktadır.

Bir çalışma PDW yüksekliğinin olası inflamasyonun belirteci olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir. Ayrıca, AS tanılmasında kullanılan BASDAI skoru yüksek olan hastaların, düşük olan hastalara göre daha yüksek PDW medyan değerinin olduğunu belirlemiştir (90). Yapılan diğer çalışma da BASDAI derecesi yüksek AS hastalarının PDW medyanları da yüksek olup bu görüşü desteklemektedir. Ancak bu çalışmada hemogloblin değeri AS hasta grubunda düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir (91). Aynı şekilde çalışmamızda PDW medyan değeri minimum ve maksimum değerlere göre daha belirgin özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Hemogloblin seviyesi çalışmamızda minimum değerlerde düşük, maksimum değerlerde yüksek olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada PDW AS tanısındaki rolü veya hastalığın seyrinin belirlenmesinde kullanılabirliği net olmadığına vurgu yapılmıştır (89, 92). Çalışmamızda ise tüm değerlerin normal referans değerlerinden düşük olmasıyla iyi bir belirteç olduğu tespit edilmiştir.

Üre için; Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı bulunamamıştır. Pozitif grupta median ve maksimum değerler yüksek, negatif grupta ise median düşüktür. Aynı sonuçlar üre'de tespit edilmiştir.

AS'li erkek hastalarda içinde pozitif grupta minimum değeri normalden 1.5 kat düşük olarak bulunmuştur (Tablo 4.6). AS için Üre parametresi belirleyici bir özellik göstermemiştir. Aynı şekilde AS hastalarında kreatinin ve üre değerlendirmede farklılık görülmediğini ifade eden bir araştırma ile çalışmamız paralellik göstermektedir (86).

Kreatin için: Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı yoktur. Negatif grupta maksimum değerler çok yüksek, diğerleri normaldir.

HLA B27 negatif grupta Kreatin maksimum değeri normalden 5.8 kat yüksek olması dikkat çekicidir (Tablo 4.4). Negatiflerde yüksek maksimum oranı kadın gruptan kaynaklanmaktadır. Datalar irdelendiğinde kreatin kadın grupta maksimum değerleri interkuartil aralık (İKA)'ın maksimum en üst değerinden oldukça ayrı düştüğü görülmüştür. Bu sebeple çok yüksek maksimum değer anlamlı bulunmamıştır ($P=0.65$), (Tablo 4.5).

AS'li hastalar içinde Kreatinin minimum değeri her iki grupta çok düşük olması dikkat çekicidir. Erkek grupta minimum değeri normalden 4 kat düşük, kadın grupta ise 5 kat düşüktür. Erkeklerde düşük minimum oranı, erkekler içinde negatif gruptan, kadınlarda düşük minimum oranı, kadınlar içinde negatif gruptan kaynaklanmaktadır.

Demirci ve ark laboratuvar sonuçlarını incelediklerinde HGB değerinde istatistiksel olarak AS hastalarında anlamlı bir fark gözlemlemişlerdir fakat kreatinin değerinde anlamlı bir fark görmemişlerdir (85). Aynı şekilde çalışmamızda da HGB anlamlı farklılık bulunmuş olmasıyla paralellik gösterir. Ancak kreatinin özellikle minimum değerlerde çok düşük değerleri, bu parametrenin kullanılabilirliğini göstermektedir.

Farklı bir çalışmada AS'li hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığında kreatinin, HGB değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (88). Çalışmamızla paralel ifadeler kullanmışlardır.

Tabloda analize göre HGB, ALT, AST ve PDW değerlerinde Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı ve paralellik vardır. HCT, MCV, Üre ve Kreatin değerlerinde Pozitif ve Negatif grup arasında belli bir orantı ve paralellik yoktur.

AS'li hastalarda içinde pozitif ve negatif grupların ÇAA değerlerinin karşılaştırıldığı grafikte belirgin olarak ortaya çıkan veriler;

1. ÇAA grafiği (Şekil 4.3) analizinden kutularda medyan çizgilerin diğer bir kutu grafiğinin kutusunun dışında olma durumu incelendiğinde; Üre'nin iki grup arasında belirli bir fark gösterdiği anlaşılmaktadır.

2. Kutu uzunluğuna göre verilerin dağılım oranları incelendiğinde; Verilerin dağıldığı değerler: HCT, MCV, Üre ve Kreatin. Veriler az dağıldığı değerler: HGB, ALT, AST ve PDW değerleri olduğu belirlenmiştir.

3. Medyan çizgisinin konumuna göre incelendiğinde; Eğik-Negatif (Ç3'e yakın): HGB pozitif, HCT pozitif, MCV pozitif, PDW pozitif, Üre pozitif. Eğik – Pozitif (Ç1'e yakın): HGB negatif, ALT pozitif ve negatif, AST pozitif ve negatif, Üre negatif, Kreatin pozitif. Simetrik – Normal (Medyan): HCT negatif, MCV negatif, PDW negatif, Kreatin negatif değerler olduğu anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. HLA B27 pozitif ve HLA B27 negatif olan hastalarda erkek ve kadın grupların karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar;

1.a. HGB seviyelerinde genel olarak 2.5 kata kadar artışlar görülmektedir. Ek olarak minimum değerlerde düşük bulunmuştur. Çalışmada HLA B27 pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı vardır.

1.b. HCT seviyelerinde normal değerlerden 1.5 katı kadar düşmeler tespit edilmiştir. HLA B27 pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı yoktur.

1.c. MCV ölçüm sonuçlarında belirgin bir farklılığın olmadığı ve AS tanısında uygun bir parameter olmadığı belirlenmiştir.

1.d. ALT seviyelerinde HLA B27 pozitif ve negatif gruplarda median değerler düşük, maksimum değerler (normalden 3.5-4.9 katı kadar) çok yüksektir. HLA B27 pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı vardır.

1.e. AST seviyelerinde HLA B27 pozitif ve negatif gruplarda median ve minimum değerler düşük ve maksimum değerler yüksektir. HLA B27 pozitif ve negatif grup arasında belli bir orantı vardır.

1.f. PDW seviyelerinde AS'li hastalar içinde tüm PDW değerleri düşüktür. HLA B27 pozitif ve negatif gruplar arasında belli bir orantı vardır.

1.g. Üre sonuçlarında belirgin bir farklılığın olmadığı ve AS tanısında uygun bir parameter olmadığı belirlenmiştir.

1.h. Kreatin seviyelerinde HLA B27 negatif grupta maksimum değer çok yüksek olup interkuartil aralık (İKA)'ın maksimum en üst değerinden oldukça ayrı düştüğü için maksimum değer anlamlı bulunmamıştır. Ancak AS'li hastalarda kreatinin minimum değeri her iki grupta çok düşük (erkek grupta normalden 4 kat, kadın grupta ise 5 kat düşük) seviyelerdedir. Bu bağlamda kreatinin düşük minimum değerleri, bu parametrenin kullanılabilirliğini göstermektedir.

2. ÇAA değerlerinin karşılaştırılmasıyla;

2.a. Kutu uzunluğuna göre verilerin dağılım oranları incelendiğinde; Verilerin dağıldığı değerler: HCT, MCV, Üre ve Kreatin. Veriler az dağıldığı değerler: HGB, ALT, AST ve PDW değerleri olduğu belirlenmiştir.

2.b. Medyan çizgisinin konumuna göre incelendiğinde; Eğik-Negatif (Ç3'e yakın): HGB pozitif, HCT pozitif, MCV pozitif, PDW pozitif, Üre pozitif. Eğik –

Pozitif (Ç1'e yakın): HGB negatif, ALT pozitif ve negatif, AST pozitif ve negatif, Üre negatif, Kreatin pozitif. Simetrik – Normal (Medyan): HCT negatif, MCV negatif, PDW negatif, Kreatin negatif değerler olduğu anlaşılmaktadır.

3. Çalışma kapsamına alınan hastalarda erkek-kadın oranı: 1/1.07, HLA B27 negatif ve pozitif oranı: 1/1.03'dür.

4. Sağlık kuruluşlarında HLA-B27 testinin yaygın olmayışı, teste ulaşmada zaman kaybı gibi unsurlardan dolayı AS tanısı için daha kolay ve maliyeti düşük olan kan parametrelerinin kullanım imkanları araştırılmıştır.

5. İstatistiki analizlerimiz ve literatür bilgileri arasında paralellik görülmüş ve bazı yetersiz bilgi olan değerlerde yeni verilere ulaşılmıştır.

6. Daha büyük populasyonlarda ve farklı coğrafyalarda benzer çalışmaların yürütülmesi daha kesin sonuçlara ulaşmak için faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Mete E. Doku tiplendirme laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerde HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması. Pamukkale Medical Journal.2021;14(3):742-6
2. Öğretmen Z, Hız MM, Silan F, Koşar Ş, Özdemir Ö. Is the HLA B27 genotype a risk factor for psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris? TURKDERM.2014;48(3):131-4.
3. Güneşçar R, Kelleci BM, Özkars MY, Adanir İ, Çelik M. PCR-SSP tekniğine dayalı laboratuvar yapımı HLA-B*27 optimizasyonu ve test kiti geliştirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2018;43(Ek 1):240-7.
4. Özbek P, Serçinoğlu O. HLA Proteinlerinin GNM Metodu ile Dinamik Karakterizasyonu. deufmd. 2018;20(59):376-99.
5. Tang M, Inman RD. Recent advances on the role of cytotoxic T lymphocytes in the pathogenesis of spondyloarthritis. Semin Immunopathol. 2021;43(2):255-64.
6. Liu G, Hao Y, Yang Q, Deng S. The Association of Fecal Microbiota in Ankylosing Spondylitis Cases with C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate. Jin X, editör. Mediators of Inflammation.2020;2020:1-8.
7. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, vd. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Molecular Medicine Reports.2017;15(4):1943-51.
8. Sertpoyraz FM. The relationship of ischemia-modified albumin levels to disease activity scores and HLA-B27 in patients with ankylosing spondylitis. North Clin Istanbul. 2021;8(1):42-8
9. Duan Z, Gui Y, Li C, Lin J, Gober HJ, Qin J, vd. The immune dysfunction in ankylosing spondylitis patients. BST. 2017;11(1):69-76.
10. Zhu J, Lu Q, Liang T, JieJiang, Li H, Zhou C, vd. Development and Validation of a Machine Learning-Based Nomogram for Prediction of Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Ther. 2022;9(5):1377-97.
11. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. The Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
12. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2014;53(4):650-7.
13. Barışan E, Bayır D, Solmaz D. Evaluation of anxiety level with different scales and its related factors in patients with axial spondyloarthritis. Deu Med J. 2019;33(2):129-37.
14. 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):188-92.
15. Chen L, Fischer R, Peng Y, Reeves E, McHugh K, Ternette N, vd. Critical Role of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 in Determining the Length and Sequence of Peptides Bound and Presented by HLA-B27. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(2):284-94.
16. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. Journal of Autoimmunity. 2014;48-49:128-33.

17. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. Raised incidence of ankylosing spondylitis among Inuit populations could be due to high HLA-B27 association and starch consumption. *Rheumatol Int.* 2015;35(6):945-51.
18. Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. 2004;97(97):10-4.
19. Braun J, Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2023;9(3):e003102.
20. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3079-93.
21. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, vd. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7(1):22.
22. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? *Rheumatology.* 2010;49(4):621-31.
23. Barker DJ, Maccari G, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Robinson J, vd. The IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research.* 2023;51(D1):D1053-60.
24. Seipp MT, Erali M, Wies RL, Wittwer C. HLA-B27 typing: Evaluation of an allele-specific PCR melting assay and two flow cytometric antigen assays. *Cytometry Part B Clinical.* 2005;63B(1):10-5.
25. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene.* 2018;670:15-21.
26. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, vd. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):299-302.
27. Yilmaz E. Association of HLA-B27, MEFV gene mutations, ERAP1, IL12B and IL23R gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2014;34(4):482-7.
28. Kenyon M, Maguire S, Rueda Pujol A, O'Shea F, McManus R. The genetic backbone of ankylosing spondylitis: how knowledge of genetic susceptibility informs our understanding and management of disease. *Rheumatology International.* 2022;42(12):2085-95.
29. Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., ... & Samani, N. J. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature Genetics.* 2007;39(11):1329-37.
30. Liao HT, Li TH, Chen CH, Chen HA, Chen WS, Lai CC, vd. Janus kinase-1 and 3 in ankylosing spondylitis. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2019;118(1):134-41.
31. Aslan B, Terzioğlu E. The role of genetic and pro-inflammatory cytokines in the development of spondyloarthritis. *Ulusal Romatoloji Dergisi.* 2020;12(2):13-20.
32. Sanz-Bravo A, Campos J, Mazariegos MS, López De Castro JA. Dominant Role of the ERAP1 Polymorphism R528K in Shaping the HLA-B27 Peptidome Through Differential Processing Determined by Multiple Peptide Residues. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67(3):692-701.
33. Gül A. The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis. *Ulusal Romatoloji Dergisi.* 2020;12(2):1-3.
34. Gracey E, Yao Y, Qaiyum Z, Lim M, Tang M, Inman RD. Altered Cytotoxicity Profile of CD 8+ T Cells in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72(3):428-34.

35. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Landes Bioscience*. 2009;3(1):15-6.
36. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, vd. HLA-B27 Misfolding in Transgenic Rats Is Associated with Activation of the Unfolded Protein Response. *The Journal of Immunology*. 2005;175(4):2438-48.
37. Deodhar A, Gill T, Magrey M. Human Leukocyte Antigen B27-NEGATIVE Axial Spondyloarthritis: What Do We Know? *ACR Open Rheumatology*. 2023;5(7):333-44.
38. Turkon H, Gokmen F, Cakir D, Sehitoglu M, Resorlu H, Doner D, vd. Increased Levels of Serum Ischemia Modified Albumin in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clinical Laboratory*. 2016;62
39. Wang L, Gao L, Jin D, Wang P, Yang B, Deng W, vd. The Relationship of Bone Mineral Density to Oxidant/Antioxidant Status and Inflammatory and Bone Turnover Markers in a Multicenter Cross-Sectional Study of Young Men with Ankylosing Spondylitis. *Calcified Tissue International*, 2015, 97: 12-22.
40. Zhang L, Zhang YJ, Chen J, Huang XL, Fang GS, Yang LJ, vd. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018;117:49-54.
41. Long F, Wang T, Li Q, Xiong Y, Zeng Y. Association between *Klebsiella pneumoniae* and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2022;25(4):422-32.
42. Ebringer A, Rashid T, Tiwana H, Wilson C. A possible link between Crohn's disease and ankylosing spondylitis via *Klebsiella* infections. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(3):289-97.
43. Stone MA. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2003;43(2):148-55.
44. Ma KS, Kao P, Liu C. The clinical relevance and pathogenesis of microbes in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023;26(7):1414-6.
45. Çeliker R. Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. *Romatizma*. 2000;15(1).
46. Akar S, Solmaz D. The reflection of disease progression in axial spondylarthritis to the imaging. *Ulusal Romatoloji Dergisi*. 2020;12(2):54-66.
47. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiology*. 1998;27(6):311-20.
48. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2002;16(4):573-604.
49. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009;27:33-5.
50. Rudwaleit M, Landewé R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;(68):770-6.

51. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG. MRI in axial spondyloarthritis: understanding an 'ASAS-positive MRI' and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiol.* 2022;51(9):1721-30.
52. Acar Y, Gör A, Can G. Ankilozan Spondilit Hastalarında Hastalığa Özgü İndeksler, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri fakültesi Dergisi.* 2019;4(1):19-23.
53. Okur S.Ç, Burnaz Ö, Doğan YP, Özgönenel L, Akar N, Aytekin E, vd. Relationship between disease activity and ultrasonographic enthesitis assessment of lower extremity in ankylosing spondylitis. *Bakirkoy.* 2016;12(3):124-8.
54. Acar Y, Gör A, Can G. Ankilozan Spondilit Hastalarında Hastalığa Özgü İndeksler, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2019;4(1):19-23.
55. Yılmaz S. Aksiyel Spondiloartropati Tedavisine Güncel Yaklaşımlar. *DEÜ TIP Fakültesi Dergisi.* 2015;29(1):57-64.
56. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis & Rheumatism.* 1998;41(12):2263-70.
57. Park HJ, Kim S, Lee JE, Jun JB, Bae SC. The Reliability and Validity of a Korean Translation of the BASDAI in Korean Patients with Ankylosing Spondylitis. *Value in Health.* 2008;11:S99-104.
58. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care & Research.* 2011;63(11):47-58.
59. Machado P, Landewé R. Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nature Reviews Rheumatology.* 2013;9(7):388-90.
60. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, vd. Neutrophil–Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *Clinical Laboratory Analysis.* 2015;29(4):294-8.
61. Wen J, Wan L, Dong X. Novel peripheral blood diagnostic biomarkers screened by machine learning algorithms in ankylosing spondylitis. *Frontiers in Genetics.* 2022;(13):1032010.
62. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2012;26(1):135-45.
63. Illecz O. G, Ozkan, F. U, Aktas I, PARAMETERS OF TOTAL BLOOD COUNT; MIGHT THEY BE INDICATORS OF INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS? *Acta Medica Mediterranea.* 2018;(6):1751-6.
64. 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. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2021;27(7):292-7.
65. Sezgin M, Tecer D, Kanık A, Kekik FS, Yeşildal E, Akaslan E, vd. Serum RDW and MPV in Ankylosing Spondylitis: Can they show the disease activity? *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2017;65(1):1-10.

66. Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(5):637-41.
67. Atici A. Laboratory Findings of Ankylosing Spondylitis. *Bosphorus Medical Journal*. 2017;4(4):167-70.
68. Taş N, Seferoğlu B, Naldan ME, Naldan H, Kırboğa KK, Işık M. Global Shapley Explanations and LIME on HLA-B27 Positivity in Ankylosing Spondylitis Patients. 2023.
69. Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z, Kemény-Beke Á, Némethné-Gyuresik Z, Gulyás K, vd. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):63-6.
70. Nageeb GS, Mohammad LAEW, Sayed HAM, Mortada MA. Impaction of Delay of Diagnosis of Ankylosing Spondylitis Patients on Structural Changes. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;87(1):1467-71.
71. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(3):512-23.
72. Khan M. A, Update on Spondyloarthropathies. *Annals of International Medicine*. 2002;136(12):896-907.
73. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – Cardiac manifestations. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002;20(28):11-5.
74. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(3):174-6.
75. Karkucak M, Cakirbay H, Capkin E, Topbas M, Guler M, Tosun M, vd. The Prevalence of Ankylosing Spondylitis in The Eastern Black Sea Region of Turkey. *Electronic Journal of General Medicine*. 2011;8(1):40-5.
76. Samia B, Hazgui F, Abdelghani KB, Hamida FB, Goucha R, Hedri H, vd. Atteinte rénale au cours de la spondylarthrite ankylosante. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012;8(4):220-5.
77. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1397-404.
78. Zviahina OV, Shevchuk SV, Shevchuk OV. Prevalence of anemia in patients with ankylosing spondylitis and peculiarities of hemopoiesis and ferrokinetics, depending on the degree of anemia. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019;23(2):227-33.
79. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15(1):56-61.
80. Furst DE, Kay J, Wasko MC, Keystone E, Kavanaugh A, Deodhar A, vd. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2013;52(10):1845-55.
81. Kho AN, Hui S, Kesterson JG, McDonald CJ. Which observations from the complete blood cell count predict mortality for hospitalized patients? *Journal of Hospital Medicine*. 2007;2(1):5-12.

82. Keles Onal A, Sarikaya S. Ankilozan spondilit hastalarında anemi sıklığının belirlenmesi ve biyolojik DMARD tedavisi ile değişimi. Cukurova Medical Journal. 2021;46(3):944-51.
83. Tanrikulu S, Pehlevan HS, Abanonu GB, Özgür Y, Dem ZE, Durmaz O, vd. ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞI VE TNF- α İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN ANEMİ ÜZERİNE ETKİSİ. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2016;56(2).
84. Karatas A, Gercek AN, Oz B, Gozel N, Piskin Sagir R, Gür M, vd. The effect of secukinumab treatment on hematological parameters in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. European Journal of Rheumatology. 2020;7(4):169-72.
85. Demirci H, Kудay Kaykisiz E. Clinical and Laboratory Evaluation of Response to Biological Agents in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Bitlis Eren University Journal of Science and Technology. 2018;8(2):54-9.
86. Akyol L, Balcı MA. Influence of anti-TNF- α treatment on liver and kidney functions in patients with ankylosing spondylitis: A retrospective longitudinal study. European Journal of Rheumatology. 2022;9(1):31-5.
87. Van Denderen JC, Blom GJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT. Elevated liver enzymes in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. Clinical Rheumatology. 2012;31(12):1677-82.
88. Bülbül DH. Ankilozan Spondilit Hastalarında Miyokenlerin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. İzmir 2015;
89. Ünal DK, Erdoğan DS, Yılmaz DFM, Erden DG, Sezer DS, Çavdarlı DB, vd. The Relationship of Mean Platelet Volume Levels With MEFV and HLA-B27 Gene Analysis. Turkish Medical Journal. 2016;8(1).
90. Byun SJ, Lee SW, Song JJ, Park YB, Lee SK. AB0710 Platelet Distribution Width as An Adjunctive Inflammatory Marker in Patients with Ankylosing Spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75.
91. Erden E, Cagliyan Turk A, Erden E, Sarı İF. The Relationship of Neutrophil and Platelet Markers with Clinical Variables and Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. Ankara Medical Journal. 2022;22(4):542-55.
92. Zhou Z, Chen H, Ju H, Sun M, Jin H. Platelet indices in patients with chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. Platelets. 2020;31(7):834-44.

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 : 516
Konu: Kararlar

26.11.2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Ankilozan spondilit ön tanılı hastalarda HLA B27 gen pozitifliği ve negatifliğinin sıklığı ile bazı kan parametrelerinin ve elektrolitlerin karşılaştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Comparison of HLA B27 gene positivity and negativity frequency and some blood parameters and electrolytes of patients with a presumptive diagnosis of ankylosing spondylitis.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Muhammed İsmail VAROL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Dr.Öğr.Üyesi Ali Osman ARSLAN, Doç.Dr.Murat ALIŞIK, Dr.Öğr.Üyesi Murat TAŞÇI, Yük.Lis.Öğr.Süleyha İNCEOĞLU
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/353	Tarih (Date) 07.11.2023
	Doç.Dr.Muhammed İsmail VAROL'un 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
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. Aşlı 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. Tuha TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Köbra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (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)