



**T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **SPONDİLOARTRİTLERDE MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN GEN POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞININ VE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr.Alper YILDIRIM  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Eren ERKEN**

**ADANA-2015**



**T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **SPONDİLOARTRİTLERDE MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN GEN POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞININ VE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr.Alper YILDIRIM  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Eren ERKEN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-  
2015-3643 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2015**

## TEŞEKKÜR

Tez süresince her aşamada bana özveri ile yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Eren Erken'e,

Asistanlığım boyunca eğitime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen, iyi ve kötü günlerimde yalnız olmadığımı hissettiren sevgili arkadaşlarım Dr. Mahmut Büyüksişek, Dr. Hilmi Erdem Sömböl, Dr. Mert Tohumcuoğlu, Dr. Zafer Ufuk Cinkara, Dr. A. Evren Yetişir, Dr. Yurdaer Bulut, Dr. M. Akif Bozkurt, Dr. Ahmet Fırat ve isimlerini sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Çalışma kanlarının toplanmasında ve çalışılmasında yardımcı olan Uzm. Biyolog Suzan Dinkçi ve immünoloji laboratuvarı çalışanlarına,

İstatistiksel analizin yapılmasında bize yardımcı olan Uzm. Dr. Ferit Kuşçu ve Doç. Dr. Ertan Kara'ya, hayatımın her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan annem Emine Yıldırım, babam Muharrem Yıldırım ve kardeşim Mehtap Yıldırım'a,

Teşekkür ederim

Alper YILDIRIM

# İÇİNDEKİLER

|                                                    | Sayfa |
|----------------------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR .....                                     | i     |
| İÇİNDEKİLER .....                                  | ii    |
| TABLO LİSTESİ .....                                | iv    |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                | v     |
| KISALTMA LİSTESİ .....                             | vi    |
| ÖZET .....                                         | viii  |
| ABSTRACT .....                                     | ix    |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                             | 1     |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                              | 3     |
| 2.1. Spondiloartritler .....                       | 3     |
| 2.1.1. Ankilozan spondilit .....                   | 4     |
| 2.1.2 Epidemiyoloji.....                           | 4     |
| 2.1.3 Etyoloji ve Patogenez.....                   | 4     |
| 2.1.4 Ankilozan Spondilit Klinik Belirtileri.....  | 6     |
| 2.1.5.Fizik Muayene.....                           | 9     |
| 2.1.6. Laboratuvar .....                           | 12    |
| 2.1.7. Radyolojik Görüntüleme .....                | 12    |
| 2.1.8. Ankilozan Spondilitin Tanı Kriterleri ..... | 14    |
| 2.1.9. Ankilozan Spondilitin Tedavisi .....        | 16    |
| 2.1.9.1. Hasta Eğitimi ve Fizyoterapi .....        | 16    |
| 2.1.9.2. Medikal Tedavi.....                       | 16    |
| 2.1.9.3. Cerrahi Tedavi .....                      | 18    |
| 2.1.2. Reiter Sendromu ve Reaktif Artritler.....   | 18    |
| 2.1.2.1. Epidemiyoloji .....                       | 19    |
| 2.1.2.2. Etyopatogenez .....                       | 19    |
| 2.1.2.3. Klinik Özellikler .....                   | 19    |
| 2.1.2.4. Klinik Gidiş ve Prognoz .....             | 21    |
| 2.1.2.5. Tedavi .....                              | 21    |
| 2.1.3. Enteropatik Artropatiler .....              | 21    |

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.3.1. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular .....                                                                       | 22        |
| 2.1.3.2. Tedavi .....                                                                                                   | 22        |
| 2.1.4. Psöriyatik Artrit.....                                                                                           | 22        |
| 2.1.4.1. Klinik Bulgular .....                                                                                          | 23        |
| 2.1.4.2. Tedavi .....                                                                                                   | 23        |
| 2.2. Kompleman Sistemi .....                                                                                            | 24        |
| 2.2.1. Klasik Kompleman Yolu .....                                                                                      | 24        |
| 2.2.2. Alternatif Kompleman Yolu .....                                                                                  | 24        |
| 2.2.3. MBL Yolu .....                                                                                                   | 25        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>                                                                                         | <b>28</b> |
| 3.1. Örneklerin Toplanması: .....                                                                                       | 28        |
| 3.2. Yöntem:.....                                                                                                       | 28        |
| 3.2.1. DNA İzolasyonu: .....                                                                                            | 29        |
| 3.2.2. PCR İşlemi: .....                                                                                                | 30        |
| 3.2.3. Amplifikasyon kontrolü: .....                                                                                    | 31        |
| 3.2.4. Ekzosap Aşaması: .....                                                                                           | 31        |
| 3.2.5. Cycle Sequencing:.....                                                                                           | 32        |
| 3.2.6. Kolon Purifikasyonu: .....                                                                                       | 33        |
| 3.2.7. Purifikasyon Ürünlerinin Yürütülmeleri: .....                                                                    | 33        |
| 3.2.8. Sekans kontrolü ve Sonuç: .....                                                                                  | 33        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz:.....                                                                                         | 36        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                                                                 | <b>37</b> |
| 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....                                                                             | 37        |
| 4.2. Spondiloartritlerde mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizminin sıklığı .....                                      | 46        |
| 4.3. Genotipler bakımından grupların Hardy-Weinberg dengesi ile kontrolü .....                                          | 52        |
| 4.4. Spondiloartritlerde mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizminin hastalığın<br>klinik özellikleri ile ilişkisi..... | 53        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                                                                | <b>59</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>                                                                                       | <b>67</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                                                                  | <b>68</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                                                                                   | <b>77</b> |

## TABLO LİSTESİ

### **Tablo Sayfa No:**

|                  |                                                                                                         |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Spondiloartropatilerin Ortak Klinik Özellikleri.....                                                    | 3  |
| <b>Tablo 2.</b>  | İnflamatuar Bel Ağrısının Özellikleri .....                                                             | 6  |
| <b>Tablo 3.</b>  | AS’de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar .....                                                           | 9  |
| <b>Tablo 4.</b>  | Spinal Mobilite Ölçümlerinin Klinik Uygulaması ve Anlamları.....                                        | 11 |
| <b>Tablo 5.</b>  | AS’de SİE Değişikliklerinin Derecelendirilmesi .....                                                    | 13 |
| <b>Tablo 6.</b>  | AS İçin Modifiye New York Ölçütleri, 1984 Klinik Ölçütler .....                                         | 15 |
| <b>Tablo 7.</b>  | SPA için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri .....                                 | 15 |
| <b>Tablo 8.</b>  | SPA ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri .....                                               | 37 |
| <b>Tablo 9.</b>  | AS ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....                                                 | 37 |
| <b>Tablo 10.</b> | ASD-SPA ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....                                            | 38 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hastaların Demografik Özellikleri.....                                                                  | 41 |
| <b>Tablo 12.</b> | Hastaların Kullandıkları İlaçlar.....                                                                   | 42 |
| <b>Tablo 13.</b> | Sakroiliit ve Tanı İle İlişkisi .....                                                                   | 42 |
| <b>Tablo 14.</b> | Sakroiliit ve Cinsiyet Arasındaki İlişki.....                                                           | 42 |
| <b>Tablo 15.</b> | Hastaların Demografik Özelliklerinin AS ve ASD-SPA Arasındaki İlişki ..                                 | 43 |
| <b>Tablo 16.</b> | SPA ve Kontrol Grubu Polimorfizm Sıklıkları.....                                                        | 47 |
| <b>Tablo 17.</b> | AS ve ASD-SPA Hastalarının Kontrol Grubu İle İlişkisi.....                                              | 48 |
| <b>Tablo 18.</b> | AS ve ASD-SPA Arasındaki ve SPA ile Kontrol Grubu Arasındaki İlişki..                                   | 49 |
| <b>Tablo 19.</b> | Hastalar ve Kontrol Grubu Arasındaki Polimorfizm İlişkisi .....                                         | 50 |
| <b>Tablo 20.</b> | AS ve ASD-SPA Arasındaki Polimorfizm İlişkisi .....                                                     | 51 |
| <b>Tablo 21.</b> | AS ve ASD-SPA Hastaları İle Kontrol Grubu Arasında Polimorfizm İlişkisi.....                            | 51 |
| <b>Tablo 22.</b> | R52C C>T Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları.....                                      | 52 |
| <b>Tablo 23.</b> | R54D G>A Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları .....                                     | 52 |
| <b>Tablo 24.</b> | R57E G>A Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları .....                                     | 52 |
| <b>Tablo 25.</b> | SPA Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi .....     | 54 |
| <b>Tablo 26.</b> | AS Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi .....      | 56 |
| <b>Tablo 27.</b> | ASD-SPA Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi ..... | 57 |
| <b>Tablo 28.</b> | AS Hastalarının Tutulum Şekli İle Polimorfizm İlişkisi.....                                             | 58 |

## ŞEKİL LİSTESİ

### **Şekil Sayfa No:**

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> R52C C>T heterozigot ..... | 34 |
| <b>Şekil 2.</b> R52C C>T homozigot .....   | 34 |
| <b>Şekil 3.</b> G54D G>A heterozigot ..... | 35 |
| <b>Şekil 4.</b> G54D G>A homozigot .....   | 35 |
| <b>Şekil 5.</b> G57E G>A heterozigot.....  | 36 |



## KISALTMA LİSTESİ

|                                |                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>ANA</b>                     | : Anti nükleer antikor                                   |
| <b>AP</b>                      | : Anterior-posterior                                     |
| <b>AS</b>                      | : Ankilozan spondilit                                    |
| <b>ASAS</b>                    | : Assessment in Ankylosing Spondylitis                   |
| <b>ASCA</b>                    | : Anti-Saccaromyces cerevisiae antikor                   |
| <b>ASD-SPA</b>                 | : Ankilozan spondilit dışı spondiloartropatiler          |
| <b>BASDAI</b>                  | : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index     |
| <b>BASFI</b>                   | : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index           |
| <b>BASMI</b>                   | : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index            |
| <b>BASRI</b>                   | : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index            |
| <b>BT</b>                      | : Bilgisayarlı Tomografi                                 |
| <b>Cm</b>                      | : Santimetre                                             |
| <b>CRP</b>                     | : C- reaktif protein                                     |
| <b>DFA</b>                     | : Direkt floresan antikor testi                          |
| <b>DİP</b>                     | : Distal interphalangeal                                 |
| <b>DMARD</b>                   | : Disease Modifying Antirheumatic Drug                   |
| <b>DO-SPA</b>                  | : Diferansiye olmamış spondiloartropati                  |
| <b>EDASMI</b>                  | : Edmonton Anklylosing Spondylitis Mobility              |
| <b>EIA</b>                     | : Enzim immünassay                                       |
| <b>EKG</b>                     | : Elektrokardiyografi                                    |
| <b>ESH</b>                     | : Eritrosit sedimantasyon hızı                           |
| <b>ESSG</b>                    | : Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu                 |
| <b>EULAR</b>                   | : European league against rheumatism                     |
| <b>EYM</b>                     | : El yer mesafesi                                        |
| <b>FABERE</b>                  | : Fleksiyon, abdüksiyon, eksternal rotasyon, ekstansiyon |
| <b>GE</b>                      | : Göğüs ekspansiyonu                                     |
| <b>HLA B27</b>                 | : İnsan Lökosit Antijeni                                 |
| <b>ICAM-1</b>                  | : Hücreler arası adezyon molekülü-1                      |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | : İnterferon- $\gamma$                                   |
| <b>IgA</b>                     | : İmmünoglobulin A                                       |

|                 |                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>IL</b>       | : İnterlökin                                                               |
| <b>İBA</b>      | : İnflamatuvar bel ağrısı                                                  |
| <b>İBH- İBD</b> | : İnflamatuvar Barsak Hastalığı                                            |
| <b>İNF</b>      | : İnfliksimab                                                              |
| <b>MASP</b>     | : Mannan associated serine proteases                                       |
| <b>MBL</b>      | : Mannoz bağlayıcı lektin-mannose binding lectin                           |
| <b>MHC</b>      | : Major histocompatibility complex                                         |
| <b>MMP-3</b>    | : Matriks metalloproteinaz -3                                              |
| <b>MRG</b>      | : Manyetik rezonans görüntüleme                                            |
| <b>m-SASSS</b>  | : Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score                       |
| <b>MTX</b>      | : Metotreksat                                                              |
| <b>NK</b>       | : Doğal öldürücü hücreler                                                  |
| <b>nr-axSPA</b> | : non-radyographic axial SPA-radyografik olmayan aksiyel spondiloartropati |
| <b>NSAİİ</b>    | : Nonstreoid Anti İnflamatuvar İlaçlar                                     |
| <b>OD</b>       | : Oksiput-duvar mesafesi                                                   |
| <b>PsA</b>      | : Psöriatik artrit                                                         |
| <b>RA</b>       | : Romatoid artrit                                                          |
| <b>ReA</b>      | : Reaktif artrit                                                           |
| <b>RFLP</b>     | : Restriction fragment length polimorfizm                                  |
| <b>SİE</b>      | : Sakroiliak eklem                                                         |
| <b>SLE</b>      | : Sistemik lupus eritematozus                                              |
| <b>SNP</b>      | : Single nucleotide polymorphisms                                          |
| <b>SPA</b>      | : Spondiloartrit                                                           |
| <b>SSZ</b>      | : Sülfasalazin                                                             |
| <b>STIR</b>     | : Sagital short-tau-inversion-recovery                                     |
| <b>TGF-β</b>    | : Transforming growth faktör beta                                          |
| <b>TNF-α</b>    | : Tümör nekrozis faktör alfa                                               |
| <b>TSE</b>      | : Turbo-spin-echo                                                          |
| <b>USG</b>      | : Ultrasonografi                                                           |
| <b>VAS</b>      | : Vizüel Analog Skala                                                      |
| <b>VCAM-1</b>   | : Vasküler hücre adezyon molekülü-1                                        |

## ÖZET

### **Spondiloartritlerde mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizminin sıklığının ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisinin araştırılması**

**Amaç:** Spondiloartropatilerin (SPA) patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Kollektin ailesinin bir üyesi olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), doğal immün sistemin önemli bir parçasıdır. MBL eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. MBL genindeki birçok varyant MBL eksikliği ile sonuçlanmaktadır. MBL gen polimorfizminin ve MBL eksikliğinin çok sayıda otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. MBL seviyesi yada MBL gen polimorfizm ile SPA arasındaki ilişki daha önce birkaç küçük çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada Türk hastalarda SPA gelişiminde MBL geninin rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 132 tane SPA hastası (75 kadın, 57 erkek, ortalama yaş:  $43,0 \pm 12,4$ ) ve 87 tane sağlıklı kontrol grubu (58 kadın, 29 erkek, ortalama yaş:  $40,3 \pm 13,4$ ) alındı. SPA hastalarından 89 tanesi ankilozan spondilit (AS), 43 tanesi ankilozan spondilit dışı SPA (ASD-SPA) hastasıydı. MBL geninin birinci ekzonunda bulunan kodon 52, 54 ve 57'deki polimorfizmleri araştırmak için sekanslama yöntemi kullanıldı. MBL gen polimorfizm ile hastalık ilişkisinin ve SPA hastalarının klinik özellikleri ile olan ilişkisi SPSS versiyon 23.0 programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Hasta ve sağlıklı grup arasında G54D G>A polimorfizmi arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,291$ ). R52C C>T ve G57E G>A polimorfizm sıklığı hastalarda sağlıklı gruba göre belirgin derecede yüksek bulundu ( $p=0,019$  ve  $p=0,001$  sırası ile). ASD-SPA hastalarında R52C C>T ve G57E G>A polimorfizmi ( $p=0,004$  ve  $p=0,000$  sırası ile) anlamlı bulunurken, AS hastalarında sadece G57E G>A polimorfizmi ( $p=0,113$  ve  $0,014$  sırası ile) sağlıklı gruba göre anlamlı bulundu. MBL polimorfizm ile AS hastaları ve ASD-SPA hastalarının klinik özellikleri arasında bir ilişki bulunmadı. Daha önceki yapılan bir çalışmada ankilozan spondilitli Güney Kore hastalarında, MBL genin haplotip polimorfizm ile hastalık arasında bir ilişki bulunmuş. Bizim çalışmamız, MBL gen polimorfizmi ile SPA ilişkisini gösteren Türkiye'de yapılan ilk ve tek çalışmadır.

**Sonuç:** Göreceli olarak düşük sayıda örnekle yapılan çalışmamızda R52C C>T ve G57E G>A polimorfizmi Türk SPA hastalarında belirgin derecede yüksek bulundu. Bu yüzden MBL gen polimorfizminin hastalığa yatkınlık açısından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartropati, Mannoze bağlayıcı lektin gen polimorfizm, Ankilozan spondilit

## ABSTRACT

### Investigation of frequency and relationship with clinical features mannose binding lectin gene polymorphism in spondiloartropathy

**Objectives:** Genetic and environmental factors are known to play a role in the pathogenesis of spondyloarthropathies (SPA). Mannose binding lectin (MBL) which is a member of collectin family proteins, is an important component of innate immunity. Low levels of MBL is associated with susceptibility to infections. Several variants of MBL gene may result in MBL deficiency. MBL gene polymorphisms and MBL deficiency are shown to be related with several autoimmune and inflammatory diseases.

The relationship between the MBL levels or MBL gene polymorphisms and SPA predisposition has previously been investigated in a few small studies with conflicting results. In this particular study, we aimed to assess the relationship of the MBL genes in the development of SPA in a group of Turkish patients.

**Methods:** Study included 132 patients with SPA (75 female, 57 male, mean age:  $43.0 \pm 12.4$ ) and 87 healthy subjects (58 women, 29 men, mean age:  $40.3 \pm 13.4$ ) as control group. Eighty nine of the SPA patients had ankylosing spondylitis (AS) and 43 had non-AS SPA. MBL gene single nucleotide polymorphisms (SNP) in the codons 52, 54 and 57 of exon 1 were studied by sequencing method. Genetic polymorphisms and their associations with susceptibility and the clinical characteristics of SPA were analyzed using by SPSS program version 23.0.

**Results:** G54D G>A polymorphism was not different between the patient and the healthy control groups ( $p=0.291$ ). The frequencies of R52C C>T and G57E G>A polymorphisms were found to be significantly higher in the SPA patients than those of the healthy controls ( $p=0.019$  and  $0.001$  respectively). While the non-AS subgroup showed significance for both R52C C>T and G57E G>A polymorphisms ( $p=0.004$  and  $0.000$  respectively), the AS subgroup showed significance only for G57E G>A ( $p=0.113$  and  $0.014$  respectively). Clinical characteristics of either AS or non-AS SPA patients were not associated with any of the MBL polymorphisms. In a previous study, haplotypes of MBL genetic polymorphisms were found to be associated with AS in Korean patients. Our study is the first one from Turkey indicating the relationship between SPA's and MBL gene polymorphisms.

**Conclusions:** Even though we had rather small sample size, our results showed significantly higher R52C C>T and G57E G>A polymorphisms in Turkish patients with SPA. Therefore we may suggest that MBL gene polymorphisms could be related with the predisposition of the disease.

**Keywords:** Spondiloartropathy, mannose binding lectin gene polymorphism, Ankylosing spondylitis

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Spondiloartritler (SPA) omurga ve sakroiliak eklemlerin kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Spondiloartropatiler (SPA); ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili spondiloartropati (İBD) ve diferansiye olmamış spondiloartropati (DO-SPA) hastalıklarından oluşmaktadır. Spondiloartropatilerin prototipi ve en ağır seyreden formu ankilozan spondilittir. Patogeneizde HLA-B27 ilişkisi yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile uyarılan doğal immün sistem önemli rol oynar.

Primer olarak karaciğerde sentezlenen ve kollajen benzeri bir serum proteini olan MBL, kalsiyum bağımlı tip-c lektin olarak tanımlanır. Lektin yolağı üzerinden olan kompleman aktivasyonunda görev alan MBL; enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinin ilk basamaklarına katkıda bulunur (1,2,3). MBL karbonhidrat yapılara bağlandığında lektin yolunun serin proteazları aktive olur. Sonrasında lektin yolu, klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve membran atak kompleksinin oluşumuyla mikroorganizmaların lizisi gerçekleşir (3,4).

İnsanda MBL geni 10. kromozomda lokalizedir ve MBL2 olarak isimlendirilir (2,3). MBL2 geni için ekzon 1’de tanımlanmış 3 önemli polimorfizm (tek nükleotid polimorfizmi) mevcuttur (5). Mutant alleller olan B, C ve D allelleri MBL2 geni birinci ekzonunda, sırasıyla kodon 54, kodon 57 ve kodon 52’ deki tek nükleotid polimorfizmlerine bağlıdır. Toplumda MBL polimorfizmi sıklığını inceleyen çalışmalarda heterozigot MBL2 gen polimorfizmi sıklığını %30, homozigot MBL2 gen polimorfizmini ise %5 civarında bulunmuştur (6). Bu kodonlardaki polimorfizmlere bağlı olarak, serum MBL düzeyini azaltabilir. MBL eksikliği sonucu da enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Özellikle MBL geni kodon 54 polimorfizmlerinde serum MBL düzeyinin azaldığı bilinmektedir. MBL polimorfizmlerinin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Literatürde, spondiloartritler ile MBL polimorfizminin ilişkisini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada MBL gen polimorfizmlerinin Türk SPA hastalarındaki sıklığı literatürde ilk kez bakılacak ve toplumdaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırılacaktır. MBL polimorfizmleri ile hastaların klinik özellikleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır. Ayrıca MBL polimorfizmleri ile SPA hastalarında

periferik artrit, hastalık şiddeti, CRP düzeyi gibi parametreler ile MBL polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Spondiloartritler

Spondiloartropatiler (SPA), sinovit ve entezitle karakterize, spinal ve periferik oligoartiküler tutulumun görüldüğü ve genetik yatkınlığın söz konusu olduğu ortak bazı özellikler taşıyan hastalıklar grubudur (7). Primer patolojik durum ligaman ve tendonların kemik ile birleştikleri yerde sakroiliak eklemden (SİE), aksiyel iskelette, ekstremit eklemlerinde oluşan entezitler ve barsak, cilt, göz, barsak, aort kapağı gibi bazı eklemden dışı tutulumlardan oluşmaktadır (8). Spondiloartritler; ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA) veya Reiter sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit, psöriazis ile ilişkili artrit (PsA) ve diferansiyel olmamış spondiloartritleri (DO-SPA) içermektedir. İnflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve alt ekstremitenin asimetrik artrit spondiloartritlerin alt gruplarının tümünde primer klinik semptomlardır. Nadiren üveit veya entezit de öncülük eden semptomlar olabilirler (9). Tanımlanmamış spondiloartropatisi olan hastalarda daktilit (sosis parmak) veya özellikle topukta (aşıl tendonunda veya plantar fasyada) entezit görülebilmektedir. Artrit bulgusu olmayanlarda kardiyak semptomlar ve akut anterior üveit görülebilir veya spondiloartropati başlangıcında bulunabilirler (8).

Bu hastalık grubunun ortak klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo1. Spondiloartropatilerin Ortak Klinik Özellikleri**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aksiyel tutulum (sakroiliit ve spondilit)</li><li>• HLA B27 (insan lökosit antijeni) ile ilişki</li><li>• Kronik inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişki</li><li>• Periferik artrit, entezit, daktilit</li><li>• Sıklıkla genç yaşta başlangıç</li><li>• Aile bireylerinde SPA ya da AS varlığı</li><li>• Ön üveite eğilim</li><li>• Artmış ailesel insidans</li><li>• Nadiren aortit ve kalp blokları</li><li>• Deri, mukoza, göz, üro-genital sistem ve bağırsak gibi eklemden dışı sistemlerin tutulması</li><li>• Romatoid faktör negatifliği</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **2.1.1. Ankilozan spondilit**

Ankilozan spondilit, aksiyel iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik bel ağrısı ve omurganın progresif ankilozuna neden olmaktadır. Erkekler kadınlara göre hastalıktan 2-3 kat daha yüksek oranda etkilenmektedir. Erkeklerde hastalık kliniği kadınlara göre daha şiddetli seyretmektedir (10,11).

Sakroiliak eklemler, intervertebral disklere bitişik vertebral cisimler, entezit noktaları periferik eklem sinovyum, gastrointestinal sistem ve göz tutulumu AS'deki en yaygın inflamasyon bölgeleridir. Erken sakroiliitte kemik iliği ödemi ve sonrasında pannus ve granülasyon dokusu oluşumu ile sinovit söz konusudur (10,12). Ankilozan spondilit omurga ve komşu yapıların daha az sıklıkta da periferik eklemlerin tutulumu ile karakterize sebebi bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin ana bulgusu radyografik sakroiliit ve spondilitin eşlik ettiği inflamatuvar bel ağrısıdır. Hastalığın kliniği, asemptomatik sakroiliitten ileri derecede deformitelerin eşlik ettiği şiddetli tutulumu kadar değişkenlik gösterir (10).

### **2.1.2 Epidemiyoloji**

AS en sık hayatın 2. ve 3. dekatlarında ortaya çıkmakla birlikte çocuk ve yaşlılarda dahil olacak şekilde geniş bir dağılım göstermektedir (13).

Almanlarda yapılan bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı 28,3 olarak saptanmıştır. Hastaların %80'inde ilk semptom ortalama 30 yaşından önce başlamaktadır ve hastaların sadece %5'den azında ilk semptom 45 yaşından sonra ortaya çıkar (14). AS, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla oranda görülür (15). Erkek hastaların tüm AS hastalara oranı, coğrafi yerleşime bağlı olarak değişmektedir (16).

### **2.1.3 Etyoloji ve Patogenez**

AS, HLA-B27 ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartrit grubu hastalıkları içinde yer alan bir grup hastalığın önemli bir ögesidir. Hastalığın etyolojisi açık olmamakla birlikte iyi bilinen genetik bir yapısı mevcuttur. İlk kez 1973 yılında tanımlanan AS ve HLA-B27 genleri arasındaki ilişki günümüzde kesin olarak bilinmektedir. AS'li hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitif olmasına rağmen, HLA-B27 hastalık için genetik riskin üçte birinin daha azından sorumludur. Birinci derecede AS tanılı akrabası olanlarda risk artmaktadır (17). HLA-B27 gen kodu, 6. Kromozomun

(6p) kısa kolu üzerindeki DNA'nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen multipl genlerden oluşan MHC (majör histokompatibilite kompleksi) sınıf I bölgesinde yer almaktadır. MHC, immun fonksiyonu sağlayan 220'nin üzerinde gen içerir (18). MHC sınıf I bölgesi, stres cevabıyla ilişkili diğer genlerde olduğu gibi (MHCsınıf I ilişkili zincir genler gibi) doku uyum genlerini kapsamaktadır. MHC sınıf I molekülleri iki grupta incelenir; klasik veya tip 1a molekülleri (HLA-A,-B ve-C) ve nonklasik moleküller (HLA-E,-F ve-G). Psödogen olarak ele alınan bunların yanında birkaç HLA sınıf I benzeri sekanslar da (HLA-H ve HLA-J gibi) var ki bunların ekspresyonu kuşkuludur (18). Ankilozan spondilit lezyonlarının histopatolojisine bakıldığında; doğal öldürücü (NK) hücreler, B lenfositler, T lenfositler, makrofajlar, proliferasyon yapıcı fibroblastlar inflamasyon alanında bulunmaktadır. Fazla miktarda TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  mRNA ekspresyonu görülür. Parçalanmış kemik yenilenir ve endokondral ossifikasyon kemik ankilozu ile sonuçlanır. Ankilozan spondilitin sık rastlanan lezyonu entezit kemik iliği infiltrasyonu ile birlikte hiperosteoklastik, enflamatuar, aşındırıcı lezyonları içerir. Entezit patolojisinde, tendonların kemikle birleştikleri fibrokartilaginöz bölgelerde ve kemik dokuda ödem ile makrofajlar ve CD 8+ T hücrelerinin hakim olduğu hücresel infiltrasyon dikkat çeker (12,19,20,21,22). AS patogenezinde gastrointestinal ve genitoüriner infeksiyon nedeni olan mikroorganizma enflamatuar yanıtı tetikleyici etken olarak suçlanmış olmasına rağmen net bir ilişki kurulamamıştır. Reaktif artritte *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarının tetikleyici rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (23). AS immünpatogenezinde TNF- $\alpha$ 'nın önemini Anti-TNF ajanlarla elde edilen başarılı tedavi göstermektedir. Diğer önemli bulgu da Th17 Th hücreleri ve sitokinlerinin hastalıktaki öncelikli yeridir. AS'de görülen periferik sinovit nötrofil, CD68 ve CD163 eksprese eden makrofajlar, CD4+ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri ile karakterizedir. Hücre içinde ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü-1), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), MMP-3 (matriks metalloproteinaz-3) üretimi artmıştır (24). Kontrollerle karşılaştırıldığında, AS hastalarının kolon lamina propia lenfositlerinde de benzer bulgular mevcut olup, AS'nin Th2 sitokin yanıtında bozulmayla karakterize olduğunu ortaya koymaktadır (25).

#### 2.1.4 Ankilozan Spondilit Klinik Belirtileri

**İskelete Ait Klinik Belirtiler:** AS öncelikle sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve yer değiştiren gluteal ağrı olarak kendini gösterir (26,27). Hastalığın en erken belirtileri bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrıdır. Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır (26,28). Sabah tutukluğu ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı vertebraların etkilenmesine bağlı olarak görülmeye başlar (26,28)(Tablo 2). AS'ye özgü bir bulgu olan entezit ligamentlerin ve tendonların bağlanma bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyonu ile ilişkilidir (29). Entezit omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemlerin yanısıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Entezit hastalarda ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığından büyük oranda sorumludur ve sonuçta sakroiliak eklemlerin füzyonu gerçekleşebilir (30). Kalkaneusta plantar fasiyanın ve aşil tendonunun bağlantı yerleri omurga dışında entezitin en çok etkilediği bölgeler olup topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir (31). Anjina benzeri yakınmalar göğüs kafesindeki entezite bağlı gelişebilir (26,28). Aksiyel vertebra tutulumu ile hareket kısıtlılıkları gelişir ve hastalığın şiddetinin artmasıyla beraber eklemlerdeki ankiloiz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, karın öne doğru çıkar, karın solunumu başlar. Servikal omurlarda en son etkilenecek boyun hareket kısıtlılığı da gelişir. Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (26,28).

**Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri (26,28)**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Semptom süresi &gt;30 dakika</li><li>➤ Semptom zamanı sabah ya da uzun süren istirahat sonrası</li><li>➤ Sinsi başlangıç</li><li>➤ Başlangıç yaşı &lt;40 yaş</li><li>➤ Süresi &gt;3 ay</li><li>➤ Egzersizle veya aktivite ile düzelme</li><li>➤ Uykudan uyandıran ağrı varlığı</li><li>➤ Spinal mobilitede ve derin nefes almada kısıtlılık</li><li>➤ Sakroiliit veya ankiloza ait radyografik bulgular</li></ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Hastaların klinik değeriendirilmesinde kullanılan testler aşığıda özetlenmiştir.

**Schober testi:** Hasta dik olarak dururken, krsta iliaka posterior superiorları birleştiren çizgi orta hatta işaretlenir ve yukarısındaki 10. santimetre de işaretlenerek hastaya dizlerini bükmeden ayak parmak uçlarına değmesi istenir. İki nokta arasındaki mesafenin ölçümü ile test tamamlanır (26).

**Göğüs ekspansiyonu:** Hasta ayaktayken 4. interkostal aralık üzerinden mezura ile derin ekspiryum ve inspiyum esnasında göğüs çevresi ölçülür. Aradaki fark bize sonucu verir (26).

**Oksiput-duvar mesafesi:** Sırt ve topuklar duvara dayalı, ayakta dik durulur. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (26).

AS kliniğinin bir parçası da periferik artrit tutulumudur (26,28). Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir. Periferik artrit daha sıklıkla alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkar, romatoid artrititten erozyon izlenmemesi ve romatoid faktör negatifliği ile ayrılır. Psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıklarında üst ekstremitte tutulumu görülebilir. Periferik artritinin olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (26,28).

**Sistemik bulgular:** AS'li bazı hastalar; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir. Bunun yanı sıra hastalık birçok farklı organ ve sistemi etkileyebilen bir özelliğe sahiptir (26,27,28).

**Akut anterior üveit:** AS'nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyonu üveittir. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Üveit gelişme ihtimalinin periferik artriti olan hastalarda fazla olduğu düşünülmektedir (32). Üveit; akut, tek taraflı ağrı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme ile kendini gösterir. Akut epizot 2-3 ayda lokal steroid ve atropinle tedavi edildiğinde iyileşme gösterir. Sıklıkla tekrarlar; fakat nadiren görmede kalıcı azalma görülür. Katarakt ve glokom da görülebilir. Sıklıkla posterior sineşi ve artmış intraoküler basınç ile birliktedir.

**Nörolojik semptomlar:** Spinal hastalığın birçok komplikasyonu sonucu spinal kord veya spinal sinir basısına bağlı olabilir.

- **Atlantoaksiyal ve aksiyal sublüksasyon:** En önemli spontan sublüksasyon C 1-2 arasında meydana gelir ve hızla tanı koyulup stabilize edilmezse spinal kord kompresyonuna sebep olabilir.
- **Kauda ekuina sendromu:** Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar. Lumbosakral sinir köklerinin muhtemelen araknoiditinden kaynaklanan hasarına bağlıdır. Hastalar cilt duyusunda anormallikler ile dışkı ve idrar inkontinansından şikayet ederler. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur (33).

**Kardiyovasküler hastalık:** AS'ye bağlı kardiyak komplikasyonlar hastalarda genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Valvüler disfonksiyon (aort ve mitral kapak yetmezliği), çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventrikül disfonksiyonu kardiyak tutulumun en sık bulgularıdır (34,35).

**Pulmoner hastalık:** Birçok AS hastasında göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır (36). Uzun süreli hastalığı olanlarda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Ayrıca komplikasyon olarak spontan pnömotoraksta görülebilir. Pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon kapasitesi korunduğu halde diffüzyon kapasitesinde ve total akciğer kapasitesinde azalma görülebilir (37).

**Renal hastalık:** AS'de analjezik nefropatisinden başka iki farklı renal hastalık görülür. Bunlar Immünoglobulin A (IgA) nefropatisi ve amiloidozdur. IgA nefropatisi nadir olup hematüri ve proteinüri saptandığında düşünülmelidir. Amiloidoz da nadirdir ve uzun süreli aktif hastalığı olanlarda görülür. Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterirler. Renal, rektal ve cilt altı yağ dokusu biyopsisi ile tanı konur. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötüdür (38).

**Gastrointestinal Sistem Tutulumu:** AS hastalarının çoğunda endoskopide asemptomatik olan ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar saptanabilir. Hastaların yaklaşık yarısında mukozal ülserasyonlar görülür (39).

**Osteopeni:** Uzamış aktif hastalıkta kemik mineral dansitesi azalır (40). Osteopeni veya aşikar osteoporoz vertebra fraktürüne yol açabilir (41).

**Tablo 3. AS’de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar (26,27,28)**

| <b>Tutulan Organ</b> | <b>Tutulum Şekli</b>                                                                            |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Göz</b>           | Anterior üveit, episklerit                                                                      |
| <b>Kalp</b>          | Aort yetmezliği, ileti bozuklukları, mitral yetmezlik, diyastolik disfonksiyon, kardiyomiyopati |
| <b>Akciğer</b>       | Vital kapasitede azalma, restriktif değişiklikler, apikal fibrozis                              |
| <b>Böbrek</b>        | Amiloidoz, IgA nefropatisi, analjezik nefropatisi                                               |
| <b>Nörolojik</b>     | Vertebra kırıklarına ikincil bası, atlanto-aksiyel subluksasyon, kauda equina sendromu          |

### **2.1.5. Fizik Muayene**

Erken tanı için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken noktalar:

1. Sakroiliak eklem muayenesi
2. Spinal mobilite ölçümleri (BASMI, EDASMI)
3. Entezis noktaları
4. Periferik eklem muayenesi
5. Postür

**Sakroiliak Eklem Muayenesi:** Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler sakroiliak kompresyon, FABERE ve Gaenslen testidir. Sakroiliak eklem duyarlılığını saptamak için hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorler üzerine, aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır veya hasta yan yatarken iliak kemik üzerine basınç uygulanır. Hasta yüzükoyun yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında ağrı duyabilir. Sırtüstü yatarken bir kalça sabitleştirilip karşı koksofemoral eklem fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyon (FABERE) yapmaya zorlanırken sakroiliak eklem bölgesinde ağrı duyabilir. Muayene masasının ayak ucuna gluteal bölgeler gelecek şekilde sırtüstü yatan hastanın bir kalçası hiperfleksiyonda, diğeri ise hiperekstansiyonda olursa yine sakroiliak eklemde ağrı ortaya çıkabilir. Muayene masasının yan kenarına yakın yatan hastaya aynı taraf bacağı aşağı doğru

uzatması söylenip bacak ekstansiyona zorlandığı zaman o taraf sakroiliak eklemdede ağrı ortaya çıkabilir (Gaenslen testi) (42).

**Spinal Mobilite Ölçümleri:** Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde saptanan bir miktar kısıtlanma vardır. İnspeksiyonda normal lordozun erken kaybı kolaylıkla değerlendirilir. Lomber mobilite Schober testi, modifiye Schober testi, el yer mesafesi ve lateral fleksiyon ile ölçülür. Bel fleksiyonunu değerlendirmesinde parmak ucu yer mesafesi ile değerlendirilir, ancak kalça hareketi ile kompanze edilebilir. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Servikal tutulumda ekstansiyon kısıtlanır ve genellikle geç ortaya çıkar. Görüş alanı daralması rotasyonun tutulması ile olur. Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Göğüs genişlemesi ise kostosternal ve kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumu için ölçülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleolar mesafe ölçülür (43).

Spinal mobilite ölçümleri için 1994 yılında yeni indeksler tanımlanmıştır. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanılabilir (44). Servikal, torasik ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapılır. BASMI'de kullanılan ölçümler:

- 1) servikal rotasyon
- 2) tragus-duvar mesafesi
- 3) lateral fleksiyon
- 4) modifiye Schober
- 5) intermalleolar mesafedir.

**Tablo4. Spinal Mobilite Ölçümlerinin Klinik Uygulaması ve Anlamları**

| <b>Ölçüm</b>                                                                                                                                         | <b>Tanım</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Servikal mobilite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Servikal rotasyon</i></li> </ul>                                                  | Burun ucu ve akromioklavikular eklem arasındaki mesafenin nötral pozisyonda aynı taraf maksimum rotasyonda ikenki duruma göre farkı                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Servikotorasik mobilite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Oksiput duvar mesafesi</i></li> <li><i>Tragus duvar mesafesi</i></li> </ul> | <p>Hasta topukları üzerinde ve duvara arkası dönük, kalça ve diz düz iken, çene normal dururken başını duvara değdirmeye çalışır (normali 0 olmalı)</p> <p>Hasta topukları üzerinde ve duvara arkası dönük, kalça ve diz düz iken, çene normal dururken sağ tragus-duvar mesafesi ölçülür (normalde&lt;15 cm)</p>                                                                                                                                |
| <b>Torasik mobilite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Göğüs genişlemesi</i></li> </ul>                                                   | Hastanın elleri rahat pozisyonda iken 4. interkostal seviyeden maksimal inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark alınır (Fark<5cm kısıtlılık için anlamlı)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lomber mobilite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Modifiye Schober testi</i></li> <li><i>Lomber lateral fleksiyon</i></li> </ul>      | <p>Her iki superior posterior iliak spine arasındaki hayali çizgide bir nokta (Venüs çukurları arası) işaretlenir. 10 cm üzerine ikinci çizgi konulur, hasta dizlerini bükmeden öne doğru maksimum eğilir, aradaki fark 15 cm"e çıkmalı. Azalmışsa hareket kısıtlı demektir.</p> <p>Dizleri kırmadan tam dik pozisyonda ve lateral fleksiyonda iken orta parmak ucu- yer farkı ölçülür. İki pozisyon arası fark ölçülür. (normalde &gt;10cm)</p> |
| <b>Kalça mobilitesi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Intermalleolar mesafe</i></li> </ul>                                               | Kalça tam abduksiyonda iken hasta yatar pozisyonda iken her iki iç malleol arası fark ölçülür. (normalde >100 cm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 2.1.6. Laboratuvar

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) AS'li hastalarda inflamasyon göstermek için olarak kullanılmakla beraber hastalığın aktivitesini değerlendirmekte sınırlı değere sahiptir (45,46). Dolayısıyla ESH'nın normal olması hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmez (28). Hafif trombosit artışı hastalığın aktif döneminde kan sayımında saptanabilir. HLA-B27, semptomları ve bulguları AS ile uyumlu olan ancak tipik olmayan hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılan bir tetkiktir (26,28).

### 2.1.7. Radyolojik Görüntüleme

AS'nin tanı ve takibinde görüntüleme çok önemli bir yere sahiptir. Birkaç farklı görüntüleme yöntemi vardır. Klinik uygulama ile ilgili olarak MR ve ultrasonun (US) da önemi olmasına rağmen standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir. Sakroiliak ekleme (SİE) inflamasyon, sakroiliit, sindesmofit ve ankiloza yol açan, vertebralarda yeni kemik oluşu AS'nin tipik bulgularıdır. Hastalığın erken döneminde direkt grafilerin duyarlılığı düşüktür. Radyografik görüntüleme yöntemlerinin doğru kullanımı tanının daha hızlı konmasını ve uygun tedaviye erken başlanmasını sağlayacaktır. %5'den az hastada tipik SİE tutulumu görülmez. Spinal tutulum ileri dönemde hastaların %8'inde görülür. Aksiyal iskelet tutulumunun farklı şekilleri vardır. Spondilit vertebra korpuslarını, spondilodiskit vertebra korpuslarıyla birlikte intervertebral diskleri, spinal entezit ligamanları ve entezis bölgelerini, spondiloartrit zigoapofizyal eklem, kostovertebral eklem ve kostosternal eklemi etkiler (47).

**Konvansiyonel Radyografi:** Aksiyel iskeletin konvansiyonel radyografisi pelvisin anterior-posterior (AP) grafisi ve üç spinal segmentin AP ve lateral görüntülerini içerir. AP pelvis grafisinin tanıdaki önemi kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve düşük maliyetli olmasından gelmektedir. Sakroiliitin direkt grafilerde görülmesi zaman alabilmektedir. Duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler erken dönemde her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır.

**Tablo5. AS'de SİE Değişikliklerinin Derecelendirilmesi**

| <b>Evre</b> | <b>Değerlendirme</b>                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 0           | Normal                                                                         |
| 1           | Şüpheli değişiklikler                                                          |
| 2           | Eklem yüzeylerinde skleroz, minimal erozyon                                    |
| 3           | Ağır skleroz, yaygın erozyonlar, eklem aralığının genişlemesi, sınırlı ankiloz |
| 4           | Tam ankiloz                                                                    |

AS'de hastaların %80'den fazlasında hastalık süresi uzadıkça omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler saptanır. AS ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), yapısal osteodestrüktif (erozyonlar) ve yapısal hiperproliferatif (entezopati, vertebralarda kareleşme, disk kalsifikasyonu, sindesmofitler, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) olarak sınıflanabilir. Ankiloz, vertebral kolonu stabilize eden anterior ve posterior ligamanların inflamasyonu sonucu oluşur. Erken dönemde vertebra korpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyon görülür ve bu köşelerin parlak görünmesine yol açar (Romanus belirtisi). Yeni kemik yapıları ile bu erozyonlar kapatılır. Buna bağlı korpusta 'kare vertebra' denilen görünüm oluşur. Sindezmoftle vertebralardaki bu önemli değişikliklerdir. Sindezmoftler anulus fibrozusun çeper kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Köprü oluşturacak şekilde vertebra korpusları zamanla birinden diğerine uzanır. Anulus erozyon sonucu vertebra köşelerinden ayrılır ve erozyon yerinde sindesmofit gelişir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ve kıvrımlı bir görünüm alması sonucu 'bambu kamışı' görünümü ortaya çıkar. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erozyonların varlığı tarzında iken daha sonra ankiloz gelişir, eklem açıklığı tümü ile kapanır (48).

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):** Yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması MR görüntülemenin en önemli avantajıdır. Kemik iliği, kıkırdak, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviya MR ile ayrıntılı bir şekilde görüntülenebilmektedir. Kemik dokuda inflamasyona bağlı ödem, yağlanma ve skleroz görülür. Bu süreç yeni kemik

oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle AS'de erken tanı ve aktivasyon derecesini saptamak için MR kullanılabilir (48).

**Sakroiliak MR Görüntüleme:** Sakrumun uzun aksına paralel paraaksiyel görüntüleme seçilerek SİE'deki patolojik değişiklikleri saptanabilmektedir. T1 ağırlıklı turbo-spin-echo (TSE) sekansı ve sagittal short-tau-inversion-recovery (STIR) sekansı uygulanmalıdır. MR ile SİE'deki akut (sinovit, entezit, osteit) ve kronik değişiklikler (erozyon, skleroz, eklem aralığında yalancı genişleme ya da daralma) belirlenebilir (48).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** BT ile erozyonlar gibi özellikle kronik değişiklikler saptanmaktadır. BT MR'a sklerotik alanların saptanmasında üstün değilken sindezmozit ve ankilozun saptanmasında MR'dan anlamlı olarak daha üstündür. BT kullanımı yararlı olduğu diğer durumlar dejeneratif değişikliklerin ve DISH (Diffüz İdyopatik Skeletal Hiperostozis)'in veya çökme kırıklarının ayırıcı tanısıdır ve direkt radyografilere üstündür.

**Sintigrafi:** Morfolojik değişikliklerin bulunmadığı durumlarda bile Teknesyum-99m sintigrafisi ile inflamasyon saptanabilir.

**Ultrasonografi (US):** Periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (48).

### 2.1.8. Ankilozan Spondilitin Tanı Kriterleri

AS'nin klinik bulguları genellikle geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde nadiren 40 yaşından sonra başlar. Hastalığın erken evresinde AS tanısı başlıca dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye dayandırılır. Öyküde iki özellik çok önemlidir. İnflamatuvar bel ağrısı ve tutukluğunun olması ve aile öyküsünde AS olması. AS için sınıflama kriterleri ilk defa 1963'de Roma konferansı sırasında önerilmiştir. Ardından 1966'da New York kriterleri belirlenmiş. 1984 yılında modifiye New York kriterleri belirlenmiştir. Günümüzde AS tanısı modifiye New York kriterlerine göre konmaktadır (Tablo 6) (49).

**Tablo6. AS İçin Modifiye New York Ölçütleri, 1984 Klinik Ölçütler:**

1. En az 3 ay süreli, hareketle düzelen, dinlenme konumunda artan bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlanması
3. Göğüs genişlemesinin yaş ve cinsiyetin normal değerlerine göre azalması.  
Normalde 4 cm'in üzerinde fark olmalıdır.

**Radyolojik ölçütler:**

1. İki yanlı evre  $\geq 2$  ya da
2. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit

Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin AS, 3 klinik veya klinik olmaksızın radyolojik kriter varsa olası AS

**Tablo 7. SPA İçin Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri**

İnflamatuar bel ağrısı **veya** Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit) ve Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

- Pozitif aile öyküsü
- Psoriasis
- İnflamatuar barsak hastalığı
- Yer değiştiren gluteal ağrı
- Entezit
- Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde ortaya çıkan akut diyare veya üretrit veya servisit
- Radyografik sakroiliit

Modifiye New York sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir. Yine de bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılmayan, hafif veya erken formları tanımda yeterli bulunmamaktadır (49).

**BASDAİ:** AS tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin subjektif puanlamasını amaçlar. Görsel analog şemalarıyla busistem 1994 yılında tasarlanmıştır. İçerik olarak bel ağrısı

düzeıı,yorgunluk, periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun uzunluk ve yaygınlığı sorgulanmaktadır. Görsel analog şema 0-10 arasında “yok” veya “çok şiddetli” olarak ayrımlanmıştır. Sabah tutukluğu 0-2 saat veya daha uzun olarak belirtilmiştir. AS hastalarında hastalık aktivitesinin BASDAİ ile belirlenmesi Ankilozan Spondilit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu (ASAS) tarafından onaylanmıştır (50).

## **2.1.9.Ankilozan Spondilitin Tedavisi**

### **2.1.9.1. Hasta Eğitimi ve Fizyoterapi**

Hasta, hastalığı ve seyri açısından bilgilendirilmelidir. Hastaların günlük olarak yapacakları en az 30 dakikalık egzersiz hastalığın bulunduğu döneme göre farklılık göstermekle beraber ağrı ve yorgunluğun azalması yanında eklem fonksiyonlarının düzelmesinde de katkı sağlayabilir (51).

### **2.1.9.2. Medikal Tedavi**

**NSAİİ:** AS tedavisinin başlıca dayanağını oluşturmaktadır ve günümüzde ağrı ve tutukluğun tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (52). Aralıklı ve devamlı NSAİİ tedavisinin üstünlüğünü araştıran bir çalışmada devamlı tedavinin iki yılda radyografik hastalık ilerlemesini geriletği gösterilmiştir (53).

### **Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (DMARD)**

**Sülfasalazin (SSZ):** Oral olarak alınır ve kolonda 5-aminosalisilik asit ile sulfapiridine ayrışır. Sulfapiridin iyi emilir ve sistemik anti-inflamatuar etki gösterebilir. Ancak ana molekülün immünomodüle edici etkileri de vardır. Bunlar arasında lökosit mobilite ve kemotaksisinin inhibisyonu, reaktif oksijen türlerinin ve proinflamatuar prostaglandinlerin üretiminin inhibisyonu ve barsak bakteri florasının modifikasyonu sayılabilir (54). Yapılan kontrollü çalışmalarda sülfasalazin aktif hastalığı olanlarda, özellikle periferik tutulumlu AS’li hastalarda etkin bulunmuştur (55,56). Sülfasalazin ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesinin baskılanması ile birlikte laboratuvar bulgularında da eşzamanlı düzelme izlenmiştir (56). Sülfasalazin tedavisinin periferik tutulumda aksiyal tutulumdan daha etkili olduğu gözlenmiştir (55). Halsizlik, bulantı,

kusma ve dispeptik yakınmalar sulfasalazinin sık görülen yan etkileridir. Deri, karaciğer veya hematolojik (aplastik anemi, agranülositoz) sistemi tutan hipersensitivite reaksiyonları görülebilir (57,58). Sulfasalazin 2-3 gr/gün dozunda başlanır.

**Metotreksat (MTX):** MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezine müdahale eden bir folik asit analogudur. Pürin ve pirimidin gibi DNA ve RNA sentezi için gereken folat analoglarının üretimini inhibe eder. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu, özellikle de hızlı bölünen hücreler inhibe olur; bu nedenle kemik iliği ve gastrointestinal sistemde toksisite gözlenir (59). MTX RA'da altın standart tedavi olmasına rağmen AS tedavisinde önemli bir yere sahip değildir. ASAS/EULAR önerilerine göre aksiyel hastalığın tedavisi için metotreksatın etkinliği konusunda hiçbir kanıt yoktur (52).

**Kortikosteroidler:** Spondiloartritlerde sık kullanılan intraartiküler steroidlere olan yanıt, RA'dakinin aksine anlamlı ve uzun süreli olmamaktadır. Ağır semptomatik alevlenmelerde sistemik kortikosteroidler (oral veya intravenöz) kullanılmıştır; ancak etkinliği gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Amaç semptomatik kontrol sağlandığında dozu hızla azaltmaktır (60,61).

**TNF-alfa blokerleri:** AS'de etkilenen eklemlerde TNF- $\alpha$  salınımının arttığı gösterilmiştir bununla T hücreleri ve makrofajlardan salındığı kanıtlanmıştır (22). Bu bulgudan yola çıkarak TNF- $\alpha$ 'yı bloke eden ajanların hastalığın gelişimini yavaşlatabileceği düşünülmüştür (62). Anti-TNF monoklonal antikoru infliksimabın AS üzerine etkisinin araştırıldığı bir çok çalışma mevcuttur (63,64,65). Klinik yanıtın yanında tedavi sonrasında spinal MRI ile akut ve kronik değişiklikler olduğu radyolojik olarak da gösterilmiştir (66). Çözünebilir TNF- $\alpha$  reseptörü etanersept ile yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiş, % 57 hastada yanıt sağlandığı görülmüştür (67). ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Group) tedavi stratejisini ; aksiyal tutulumda NSAİ ilaçlara yanıtızsızlık (en az 3 ay ve 2 farklı NSAİ ilaç , maksimum doz ya da tolere edilebilen doz) , periferik tutulumda sulfasalazin (4 ay , 3 gr / gün) , entezit varlığında en az 2 kez lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumunda anti- TNF ajan kullanımı şeklinde belirlemiştir (68). Standart tedavide başarısızlık , BASDAI  $\geq$  4 en az 4 hafta boyunca, uzman görüşü (persiste eden yüksek CRP ve ESR düzeyleri, hızlı radyografik progresyon, doktora başvurma anında mevcut eklem hasarı, koksartroz, üveit varlığı) tedavide anti- TNF ajanların tercih edilme kriterleridir (69). Tedaviye

yanıtı değerlendirme 6 ile 12. hafta arasında yapılmalıdır. Takip eden 4 parametreden Hastanın global hastalık değerlendirmesi (VAS), ağrı değerlendirmesi (Ağrı genel ve gece ağrısı), fonksiyonel değerlendirme (BASFI), inflamasyon (BASDAI, sabah tutukluğu soruları) en az 3'ünde  $\geq$  %20 iyileşme ya da 100 birimlik VAS üzerinde  $\geq$  %10 birim iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir parametrede % 20'den fazla kötüleşme olmamalıdır (70,71,72). Günümüzde 5 TNF- $\alpha$  blokeri AS'de onay almıştır.

- **İnfliksimab:** Monoklonal kimerik antikor olan infliksimab IV yoldan 3-5 mg/kg dozda 6-8 haftada bir uygulanmaktadır.
- **Etanersept:** Füzyon proteinidir ve 25 mg subkutan, haftada 2 kez olacak şekilde uygulanmaktadır.
- **Adalimumab:** İnsan monoklonal antikorudur. 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır.
- **Certolizumab pegol:** Pegile insan monoklonal antikorudur. 0, 2, 4 haftalarda 400 mg subkutan sonrasında 2 hafta da bir 200 mg subkutan uygulanmaktadır.
- **Golimumab:** İnsan monoklonal antikorudur. Ayda bir 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır.

### 2.1.9.3. Cerrahi Tedavi

Hareket kabiliyetini ve elastisitesini kısıtlayan vertebrada füzyon gelişmesidir. Omurganın esnekliğindeki azalma fraktür, dislokasyon, atlantoaksiyal ve atlantookspital subluksasyon, spinal deformite, spinal stenoz ve kalça patolojilerini arttırır (73). Bu durumda hastaya cerrahi tedavi gereksinimi olabilmektedir.

### 2.1.2. Reiter Sendromu ve Reaktif Artritler

Artrit, gonokoksik olmayan üretrit ve konjonktivitten ibaret üçlü semptom grubu, ilk defa 1916 yılında Reiter tarafından tanımlanmıştır. Reiter sendromu ile sıklıkla ilişkili bir diğer terim reaktif artritir. Reiter sendromunun, reaktif artrit sadece bir klinik tipi olduğu kabul edilmektedir. Reaktif artritte, üveit, barsak inflamasyonu, kardit ve nefrit gibi eklem dışı bulgular bulunabilir. Hastalığın şiddeti, artrit

kronikleşmesi ve eklem dışı bulguların gelişmesi HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir. HLA-B27 hastaların %65-96'sında pozitif bulunur (74).

#### 2.1.2.1. Epidemiyoloji

Reiter sendromuna ait epidemiyolojik veriler çok farklılık gösterir. 50 yaşından genç erkeklerde Reiter sendromunun sıklığı 3,5/100 000 olarak bildirilmiştir. Reiter sendromu en çok erkeklerde görülür. Reaktif artrit sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta reaktif artrit gelişir. Sıklığı 30-40/100.000'dir. En sık rastlanan bakteriyel ajan Chlamydia trachomatis'tir. Ureaplasma urealyticum'un rolü tartışmalıdır. Shigella, Salmonella ve Campylobacter'e bağlı barsak infeksiyonlarını takiben reaktif artrit gelişme sıklığı da %1-4'dür. Shigella flexneri dizanterisini takiben, HLA-B27 pozitif hastaların %25'inde reaktif artrit gelişir (74).

#### 2.1.2.2. Etyopatogenez

Reiter sendromunun patogeneğinde iki faktör önemlidir.

- **Genetik Yatkınlık:** HLA-B27'nin, Reiter sendromuna yatkınlık yarattığı bilinmektedir.
- **İnfeksiyonlar:** Reaktif artrite sıklıkla neden olan bakteri türleri Shigella flexneri, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella heidelberg, Salmonella choleraesuis, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis ve Campylobacter jejuni olup, gastrointestinal sistemde yerleşirler. Chlamydia trachomatis, genitoüriner sistemde infeksiyona yol açar.

#### 2.1.2.3. Klinik Özellikler

Reaktif artrit semptomları, olayın ortaya çıkmasına neden olan üretrit ve enteritten 1-3 hafta sonra belirir. Vücut ısısı, titreme olmadan hafif derecede yükselebilir (74).

**Eklem Bulguları:** Eklemlerde tutukluk, myalji ve bel ağrısı erken semptomlardır. Lomber vertebralar ve sakroiliak eklemler radyografik olarak normal görülür. Daha çok diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde asimetrik ve oligoartiküler tutulum tipiktir. İnflamasyon bulguları hafif şiddettedir. Eklemlerde hassasiyet, tutukluk, hareket kısıtlılığı, şişlikten daha hafiftir. Lokal entezopati önemli bir özelliktir. Parmaklar,

bilhassa ayak baş parmağı tümünden şişerek 'sosis parmak' görünümü kazanır. Sosis parmak, Reiter sendromu ve psöriatik artrit için tipik bir bulgudur. Aşıl tendonu ve plantar fasia, ayak bileği ve subtalar eklemlerin çevresindeki ligamentlerde de inflamasyon olur. Hastaların %20-30'unda sakroiliit gelişir. Bu olay HLA-B27 ile ilişkilidir (74).

**Ürogenital Sistem:** Üretrit, reaktif artrit için önemli bir bulgusudur. Hastalarda dizürri bulunur. Peniste meatus üretra çevresi eritemli ve ödemlidir. Üretradan berrak mukoid bir akıntının geldiği görülür. Hastaların %80'inde prostatit vardır, hemorajik sistit gelişebilir. Kadınlarda reaktif salpinjit, asemptomatik servisit bulunur.

**Mukozalardaki ve Derideki Bulgular:** Reaktif artrit için en sık rastlanan göz komplikasyonu konjonktivitir. Hastaların gözünde kızarıklık, yanma ve göz yaşarması vardır. Fotofobi, kemozis ve göz kapağında ödem daha azdır. Steril mukopürülan göz akıntısı görülür. Üveit, genellikle başlangıçta akut ve tek taraflıdır.

**Gastrointestinal Sistem Bulguları:** Hastalarda ishal çoğu kez hafiftir, nadiren uzun süren, kanlı ishal gelişebilir. Reaktif artrit için diğer bulguları bu olaydan 1-3 hafta sonra başlar. Barsak inflamasyonunun şiddeti çoğu kez eklem hastalığının aktivitesi ile paraleldir.

**Kalp Bulguları:** Uzun süren ve ağır seyreden reaktif artritli hastaların % 10'unda kalp komplikasyonları gelişir. Bu komplikasyonlar; kalbin iletim sistemine ait patolojiler ve aort yetmezliğidir.

**Laboratuvar Bulguları:** Birinci grup laboratuvar testleri bakteriyel enfeksiyon ajanının saptanmasına yöneliktir. Bilhassa klamidy enfeksiyonunun varlığı ortaya konmalıdır, çünkü klamidy artritleri tedaviye iyi cevap verirler. Boğaz, üretra ve serviksten alınan materyallerde klamidyayı özel koşullarda üretmek mümkündür. Klamidyanın kültürde üretilmiş olması en duyarlı yöntemdir. Mukozalardan alınan sürüntülerde direkt floresan antikor testi (DFA) ve enzim immünassay (EIA) ile mikroorganizma gösterilebilir. Her iki metodun sensitivitesi %75-83, spesifitesi % 97-98'dir. Barsak enfeksiyonlarında Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia için gayta kültürü yapılmalıdır (74).

İkinci grup laboratuvar testleri inflamasyonun varlığını yansıtır. Akut hastalık sırasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein artar ve orta şiddette lökositöz bulunur. ESH hastalığın aktivitesi kontrol altına alındığında normale döner, yüksek kalmaya devam ediyorsa, aktivasyonun sürdüğünü düşündürür. Hastalarda anti nükleer

antikor (ANA) ve romatoid faktör negatiftir. Kompleman C3 ve C4 akut dönemde serumda yüksek bulunur. Reaktif artrit eklem dışı bulguları olmadığında, HLA-B27 tanıya yardımcı olabilir. HLA-B27 antijeninin bulunması, omurganın tutulması, üveit, kardit gibi eklem dışı bulguların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesi ile ilgili ipucu verir (74).

#### **2.1.2.4. Klinik Gidiş ve Prognoz**

Artrit birkaç haftadan 6 aya kadar devam edebilir.. Reiter sendromlu hastaların %20'sinde omurga veya periferik eklemlerde kronik artrit gelişir. HLA-B27'nin pozitif olması prognostik değer taşır.

#### **2.1.2.5. Tedavi**

Klamidya infeksiyonundan şüphelenilen reaktif artritli hastalara uzun süreli doksisisiklin önerilmektedir. Hastanın eşine de iki hafta tetrasiklin verilmesi tavsiye edilmektedir. Dizanteri sonrası reaktif artrit geliştiğinde trimethoprim/sulfametoksazol veya kinolonlar etkili olmaktadır.

Eklem semptomları nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) tedavi edilir. İndometasin akut artritte genellikle en etkili ilaçtır. Diklofenak, naproksen, piroksikam da faydalı olabilir.

Ağır seyreden veya tedaviye dirençli Reiter sendromunda, 20-40 mg/gün sistemik glukokortikoid kullanılabilir.

Artrit, NSAİİ'lerle kontrol altına alınamıyorsa, sulfasalazin 2000 mg/gün dozda verildiğinde, 5-15 hafta içinde düzelmeye neden olur. Hastalık çok agresif seyrediyorsa azatiopirin, metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar denenebilir (74).

#### **2.1.3. Enteropatik Artropatiler**

Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi iltihabi barsak hastalıkları, enfeksiyöz enterit, Whipple hastalığı, intestinal bypass cerrahisi, Çölyak hastalığı gibi, ince ve kalın barsakların hastalıkları ile beraber görülen eklem hastalığıdır. Artrit çoğu kez akut başlar. Alt ekstremitelerdeki büyük eklemleri tutar, haftalar ve aylarca sürebilir. İnflamatuar barsak hastalığının aktivasyonu ile paralellik gösterir. HLA-B27 pozitif olan inflamatuvar barsak hastalarında artrit erken yaşta başlayabileceği, daha ağır ve

daha uzun seyredebileceği ve daha sık olarak akut irit ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalarının %20-30'unda sakroiliit, %3'ünde semptomatik inflamatuvar bel ağrısı bulunur. Bu hastaların %50-70'in de HLA-B27 pozitifdir (75).

#### **2.1.3.1. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular**

İltihabi barsak hastalığının artriti ve spondiliti için tanı koydurucu testler yoktur. Özellikle CRP olmak üzere akut faz reaktanlarının pozitifleşmesi, bilhassa Crohn hastalığında trombositoz ve kronik kan kaybına ve kronik inflamasyona bağlı anemi genel bulgulardır. Romatoid faktör negatiftir. Anti-Saccaromyces cerevisiae antikorları (ASCA), patolojik rolleri henüz açıklanamamış olsa da Crohn hastalığında önemli bir belirleyici gibi görülmektedir. İBH'nın periferik artriti HLA-B27'nin varlığı ile çok ilişkili görülmemektedir. İBH'da sakroiliit ve spondilit gelişmesi HLA-B27 ile ilişkili görülse de bu risk ankilozan spondilittekinden daha düşük görülmektedir (%33-71). İBH'da tek taraflı sakroiliit, ankilozan spondilitten daha sık görülür. Entezopati, radyografik olarak diğer spondilartropatilerdekilere benzer (75).

#### **2.1.3.2. Tedavi**

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ilk seçenektir ama ülseratif kolitte barsak semptomlarını alevlendirebilir. Monoartiküler seyirli hastalarda eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu denenebilir. Spondilitle beraber periferik artrit bulunan hastalarda, kolondaki inflamasyonun tedavisinde de kullanılabilen sulfasalazin etkili görülmektedir. Sulfasalazin spondilartropatilerde klinik remisyonu sıklıkla başlatmasına rağmen, İBH'nın gelişmesini engellemez. Oral kortikosteroidler, periferik eklemlerdeki sinoviti azaltır ama aksiyal tutulumu etki etmez. Metotreksat, bazı dirençli İBH'da kullanılabilir. Tedaviye dirençli ağır seyirli Crohn hastalığında TNF- $\alpha$ 'ya karşı şimerik monoklonal antikorlar hastalığın uzun süreli remisyonunu sağlayabilir (75).

#### **2.1.4. Psöriyatik Artrit**

Psöriasisle birlikte görülen, genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu inflamatuvar artrit. Prevalansı %0,04- 0,1 olup, her iki cinsten de eşit sıklıkta rastlanır. Hastaların % 15'inde psöriyatik deri lezyonları artrit geliştikten sonra ortaya çıkar. Tırnak değişikliklerinin varlığı, artrit ile bilhassa distal interfalangeal eklemlerin

tutulumu ile sıkı ilişkilidir. Psöriatik artrit klinik bulguları; distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetrik sakroiliit ve spondilit, daktilit, entezittir (76).

#### **2.1.4.1. Klinik Bulgular**

Psöriyatik artrit eklem tutulum şekilleri simetrik poliartrit (en sık), asimetrik oligoartiküler artrit, distal interfalangeal eklem tutulumunun hakim olduğu artrit, spondilitin hakim olduğu artrit ve artrit mutilans şeklindedir. Simetrik poliartrit tipinde, el ve ayakların büyük eklemleri yanında küçük eklemler de tutulmuştur. Arthritis mutilans, eroziv artrit en son dönemi olup, eklemlerde sublüksasyon ve organizasyon bozukluğuna yol açar. Psöriatik artrit spondiloartropati ile seyreden tipine çok sık rastlanmaz. Simetrik veya asimetrik sakroiliak eklem tutulumu vardır. Bilateral sakroiliit gelişen hastaların büyük bir kısmında HLA B27 pozitif bulunur. Daktilit veya sosis parmak, seronegatif spondiloartropatilerin genel bulgusudur. El veya ayak parmaklarından bir veya ikisi tümünden şişer. Ayak parmakları ele göre daha sık etkilenir. Bu bulgu çoğunlukla DİP eklemlerin tutulumu ile beraberdir. Daktilit gelişen hastalarda radyolojik olarak genellikle eroziv artrit gelişir (76).

**Psöriatik Artritte Deri ve Tırnak Bulguları:** Psöriatik artritli hastalarda deri lezyonları sanılanın aksine daha hafif veya orta şiddettedir. Psöriasisin tüm tırnak bulgularına psöriatik artritte rastlanabilir. Bunlar; beneklenme, hiperkeratoz ve onikolizistir. Tırnak değişiklikleri sıklıkla DİP eklemlerinin tutulduğu tipinde (%80-100'ünde) görülür.

#### **2.1.4.2. Tedavi**

Psöriatik artrit tedavisinde, farmakolojik, farmakolojik olmayan uygulamalar, rehabilitasyon ve rekonstrüktif cerrahi girişimlerden yararlanılmaktadır. Birçok psöriatik artritli hastalar, bilhassa periferik eklem tutulumu bulunanlar, selektif olmayan siklooksijenaz inhibitörlerinden yarar görürler. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen hastalara Metotreksat, Leflunomide gibi, hastalığın gidişini değiştiren ilaçlar (DMARD) tek başına veya birkaçı birlikte verilebilir. Infliksimab ve Etanersept gibi biyolojik ajanlar, remisyon oranını artırma ve radyografik hasarın ilerlemesini azaltmada çok etkili görülmektedirler (76).

### **2.1.5. Diferansiye Olmamış Spondiloartropatiler (DO-SPA)**

Bazen SPA'lar, grup içinde bir yere tam olarak oturtulamazlar. Bu hastaların alt ekstremitelerinde asimetrik oligoartrit, entezopati, inflamatuvar bel ağrısı, üveit, konjonktivit gibi sistemik bulgular vardır. Romatoid faktör negatif ve HLA-B27 pozitifdir. Bu hastaların 2-6 yıl içinde 1/3'ü tam remisyona girer, 1/3'ünde tekrarlayan oligoartrit görülür. Geriye kalan 1/3'ünde daha çok AS, nadiren psöriatik artrit veya Reiter sendromu gelişir. Tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılır. Sulfasalazinden faydalanabilir ve bu ilaç, hastalığın seyri ve prognozunu değiştirebilir (77).

### **2.2.Kompleman Sistemi**

Kompleman sistemi; bir grup plazma proteini ve hücrel reseptörler içerir, sırayla aktive olur, konağı mikroorganizmalardan korur, immun kompleks klirensini kolaylaştır ve diğer inflamasyon sistemlerini de etkiler (78).

Kompleman sistemi üç aktivasyon kaskadına sahiptir (4).

1. Klasik kompleman yolu
2. Alternatif kompleman yolu
3. Lektin yolu

#### **2.2.1.Klasik Kompleman Yolu**

Klasik kompleman yolu antijenin antikor tanımasıyla, antijen antikor kompleksiyle başlar. C1q, IgM veya IgG Fc kısmına bağlanır. C1q'da konformasyonel değişiklikler meydana gelir. İki serin proteaz C1r ve C1s aktive olur. Bu proteazlar C2 ve C4 üzerinden etkir, C4bC2b ortaya çıkar. Oluşan bu konvertazla, C3'den C3b meydana gelir. C3b hedefi opsonize ederek, fagositik hücreler tarafından alınmasına neden olur ve membran atak kompleksinin oluşumuna neden olarak, hedef membranın geçirgenliğini artırır (4,79).

#### **2.2.2.Alternatif Kompleman Yolu**

Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, plazmadaki C3 parçalanma aktivitesi ile meydana gelen, C3b ile olur (79). Serumdaki C3b, C2'nin yapısal ve

fonksiyonel analogu olan FaktörB ile birleşir. FaktörD'nin etkisiyle FaktörB'den ayrılan Bb ve Ba meydana gelir. Alternatif yolun C3 konvertazı olan, C3bBb meydana gelir. Bu properdin B ile stabilize edilir. C3'ü parçalayarak, C3b oluşumuna neden olur. C3b kovalent olarak bağlanır, bunlara Bb'nin bağlanmasıyla C5 konvertaz meydana gelir. Her üç kompleman yolunda olduğu gibi, C5 konvertaz aracılığıyla C5 parçalanır. C6, C7, C8, C9'un katılımıyla, membran atak kompleksi meydana gelir. Hücrelerin, lizisine neden olur. Fakat membran atak kompleksinin, birçok nonlitik etkiside mevcuttur. Bunların en önemlisi, özellikle nöron ve böbrek hücrelerinde gözlenen, sinyal yollarının aktivasyonudur. SLE'de gözlenen geçici olan veya tedavi ile düzeltilen bazı organ disfonksiyonlarının, membran atak kompleksinin bu nonlitik etkilerine bağlı olabileceği saptanmıştır (4).

### **2.2.3.MBL Yolu**

MBL yolağı, kompleman sisteminin üçüncü aktivasyon yolağını oluşturmaktadır. MBL, C1q analogudur. C1r ve C1s kompleksleri ile etkileşerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir. MBL şeker yapılarına bağlanarak serin proteazların aktivasyonuna neden olur. Bu serin proteazlara mannan ilişkili serin proteazlar denir (Mannan associated serine proteases, MASP) (80,81).

MASP1 ve MASP2, C1r ve C1s benzeri proteazlar olup, son zamanlarda MASP-3 tanımlanmıştır. MBL, esas olarak MASP1 ve MASP2 proteazları ile birlikte çalışır. Son yıllarda serin proteaz aktivitesi olmayan MASP19 (Mannan associated protease 19) bu gruba dahil edilmiştir (80). MASP-2 klasik kompleman yolundaki C1s homologudur. MBL karbonhidrata bağlandığı zaman MASP-2 aktive olarak kompleman sisteminin de aktivasyonunu sağlar, C4 ve C2'yi parçalayarak C3 konvertaz aktivitesi ile C4b2a komplekslerini oluşturur. MBL ile MASP'lerin birleşmesi kalsiyuma bağımlıdır. Bu üçlü karbonhidrata bağlanınca kompleman aktivasyonu tetiklenir ve C4'ün aktivasyonu ile başlayan kaskad klasik yoldaki gibi ilerler. MASP'lar plazmada MBL ile kollajenöz bölgesi üzerinden ilişkili olarak kompleksler halinde bulunur ve serum değerleri MBL serum değerleri ile ilişkilidir (81,82,83).

Bugün için MASP'lerin, C4 ve C2'nin MBL aracılıklı aktivasyonundan sorumlu oldukları bilinmektedir. MASP-2'nin C4'ün, MASP-1'in ise C3'ün aktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Her iki molekül C2'yi parçalayabilir. MBL ve

MASP-1 alternatif MBL yolu olan C3'ün direkt aktivasyonundan da sorumludurlar. Yeni bulunan MASP-3'ün rolü bugün için tam olarak bilinmemektedir. Karaciğerin MASP-2 için major bir kaynak olduğu bulunmuştur (84). Böylece MBL, kompleman sisteminin alternatif ve klasik yolu dışında üçüncü yolağını oluşturarak (mannoz bağlayan lektin yolu) kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlar, komplemandan bağımsız olarak opsonofagositoz yapar, enflamasyonun düzenler ve apoptozis oluşmasına yardımcı olur (81).

İnsan sağlığındaki lektin yolağının önemi MBL genindeki polimorfizmler ve MASP-2 ile ilişkili immün eksiklikler ile belirlenmiştir. Belli bir popülasyon içerisindeki serum MBL konsantrasyonunun değişiklik göstermesi çoğunlukla kalıtsal faktörlere bağlıdır (3).

MBL, 10. kromozomdaki MBL2 geni tarafından kodlanır. MBL geni kromozom 10q11.2–21'de ve dört ekzonu mevcuttur. Serum MBL konsantrasyonunu etkileyen beş adet tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur. Ekzon 1 ve promoter bölgesinde meydana gelen polimorfizmler, düşük MBL düzeyine neden olur. Ekzon 1'de Kodon 52, 54, 57 olmak üzere üç fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi içerir (85,86,87,88,89,90,91). Bu varyant alleller, MBL'de yapısal değişikliklere neden olarak, düşük MBL düzeylerine neden olur. Varyant alleler nedeniyle, serum MBL düzeyleri çeşitlilik göstermektedir. Normal allel 'A' olarak isimlendirilir (88,89). Kodon 54'de glisinle aspartik asidin yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel B; Kodon57'de glutamik asidin glisinle yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel C, Kodon 52'deki arjininle sisteinin yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel D olarak isimlendirilir. Bu üç varyant allel, final protein ürününün stabilitesini etkiler. Serum düzeylerinin azalmasına neden olur ve normal proteine göre düşük molekülülü disfonksiyonel mannoz bağlayıcı lektin varyantı meydana gelir (86). Minor allellerin herhangi birinin olması 'O' olarak isimlendirilir. Minor allellerin kombinasyonu, yani homozigot olması (OO olarak isimlendirilir), neredeyse tama yakın MBL eksikliğine neden olur. MBL2 geninin promoter bölgesinde meydana gelen baz değişimlerinde, serum mannoz bağlayıcı lektin düzeyini etkiler. MBL geninin promoter bölgelerinde -550, -221, +4. pozisyonunda polimorfizmler bildirilmiştir (85,87,89,91).

MBL, bakteri, virus, fungus, protozoalar gibi birçok mikroorganizma ile etkileşir (3). Birçok çalışmada; düşük MBL düzeyi ve MBL gen polimorfizmi ile mikrobiyal

infeksiyon riskinin arttığı gösterilmiş fakat, kompleman sistemi defekti ile bakteriyel sepsis arasında belirgin ilişki dökümanite edilmemiştir. MBL tarafından opsonize edilen bakterilerin, spektrumu geniştir. Hem gram pozitif, hemde gram negatif bakterileri kapsar. Meningokoklarla yapılan retrospektif iki çalışmada; MBL2 gen polimorfizmleri ile infeksiyon riski arasında ilişki saptanmış fakat diğer bir çalışmada herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (3).

MBL ile RA arasında da ilişki gösterilmiş. MBL'nin IgG'ye bağlandığı ve onun glikolizasyonunu arttırdığı öne sürülmektedir ve bu durum RA'lı hastalarda patogenezenen sorumlu olabilir. Düşük MBL düzeyi, RA'da kötü prognozla ilişkilidir. Belkide MBL'nin TNF alfa üzerinde düzenleyici rolü olması, RA patogenezenen, önemli olabileceğini göstermektedir. Bazı klinik çalışmaların sonucu şunu göstermiş ki; OO genotipine sahip olan hastalarda diğerlerine göre, eklemlerde dejenerasyon daha hızlı olmaktadır (82). Birçok çalışma göstermektedir ki: MBL defekti ve tek nükleotid polimorfizmi nedeniyle gelişen, düşük MBL düzeyi SLE oluşumuna neden olur. Sekiz çalışmanın metaanalizi göstermektedir ki; minor allellerin varlığı (B, C, D), SLE oluşum riskini 1,6 oranında arttırmaktadır (82).

MBL eksikliği toplumun yaklaşık üçte birinde görülür ve ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Ağır eksiklik olarak kabul edilen 400 ng/ml'nin altındaki değerler beyaz ırkta yaklaşık %10 sıklığında izlenmektedir. Kodon 54 mutant allelleri sıklıkla beyazlarda, eskimolarda ve Çinlilerde görülürken, kodon 57 allelleri ise sıklıkla Afrikalılarda görülmektedir (92). Serum MBL düzeyi bireyler arasında büyük oranlarda değişkenlik gösterir (5). Serum Heterozigot 54 kodon mutant allele sahip bir bireyde MBL düzeyi düşük olarak tespit edilirken homozigot 54 kodon mutant alleli olan bireylerde MBL düzeyi ölçülemeyecek düzeylerde dir. Heterozigot veya homozigot 57 kodon mutant alleleline sahip bireylerde de serum MBL düzeyinde azalmanın derecesi benzerlik gösterir. Siyah ve beyaz ırkta %5 oranında görülen 52 kodon polimorfizmine sahip kişilerde orta düzeyde serum MBL düzeyi rapor edilmiştir (5).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Örneklerin Toplanması:

Bu çalışmaya 2015 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılayan toplam 132 ankilozan spondilit ve spondiloartropati hastası dahil edildi. Çalışmaya katılan 89 tanesi ankilozan spondilit, 43 tanesi ankilozan spondilit haricindeki spondiloartropati hastalarıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 57'si erkek 75'i kadındı. Çalışmaya 29 erkek ve 58 kadın olmak üzere toplam 87 sağlıklı kontrol grubu alındı. Sağlıklı kontrollerin sistemik bir hastalığı, akut veya kronik bir enfeksiyon bulgusu yoktu. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve hastalıkları ile ilgili öyküleri hazırlanan veri toplama formuna kaydedildi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için BASDAI indeksi kullanıldı. Hastaların fonksiyonel aktiviteleri BASFI ile değerlendirildi. BASDAI ve BASFI için hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önce geçerliliği test edilmiş olan formlar kullanıldı. BASDAI sonuçları hastalık tanı zamanındaki sonuçlar alındı.

Hastaların sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Periferik artrit ve artralji, sakroiliak hassasiyetlere bakıldı. Spinal mobilite ölçümleri yapıldı. Schober , oksiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyon mesafesi, el-yer mesafesi ölçümleri yapılarak hasta veri toplama formuna kayıt edildi. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) , C-reaktif protein (CRP), HLA-B27 değerlerine bakıldı.

Hastaların tanı anında yada hastalık seyri sırasında çekilen sakroiliak MR sonuçları ve en son kullandığı ilaçlar hasta veri toplama formuna kaydedildi.

#### 3.2. Yöntem:

Hastalardan iki adet EDTA'lı tüpe 2 cc ve bir adet biyokimya tüpüne 5 cc kan alındı. Kontrol grubundan bir tane EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. ESR , CRP ve HLA-B27 merkez laboratuvarında değerlendirildi. Alınan kan örneklerinde PCR ve sekans yöntemi ile MBL gen polimorfizmi işlemi yapıldı.

### 3.2.1. DNA İzolasyonu:

Öneklerin DNA İzolasyonları ROCHE (HIGH PURE PCR-DNA İZOLASYON KİTİ) ile yapılır.

İşlem sırasında kullanılan solüsyonlar:

|                          |                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lysis buffer             | 20 ml                                                                                                       |
| Binding buffer           | 20 ml                                                                                                       |
| Proteinaz K              | Lyofiliz, Proteinaz K ve distile su ile sulandırılır.<br>Sulandırıldıktan sonra bölünüp -20 °C de saklanır. |
| Inhibitör Removal buffer | 33 ml+ 20 ml ethanol                                                                                        |
| Wash buffer              | 20 ml+ 80 ml ethanol                                                                                        |
| Elution buffer           | 40 ml (Çalışmadan önce +70 °C konur)                                                                        |

DNA İzolasyonu aşamaları:

1. 1,5 ml'lik ependorf tüpe 200 µl kan, 200 µl binding buffer ve 40 µl proteinaz K eklenir. Karışım vortekslenir. Vortekslendikten sonra ısıtıcı blok üzerinde +70 °C de 10 dakika bekletilir.
2. Isıtıcı bloktan çıkarıldıktan sonra üzerine 100 µ lisopropanol eklenerek vortekslenir. Vortekslendikten sonra toplama tüplerinin üzerine filtreler koyularak karışım aktarılır. Santrifüjde 8000 RPM de 1 dakika santrifüj edilir.
3. Filtreler yeni toplama tüplerine aktarılır. 500 µl inhibitör removal buffer eklenip 8000 RPM de 1 dakika santrifüj edilir.
4. Filtreler yeni tüplere yerleştirilir. 500 µl wash buffer eklenerek 8000 RPM de 1 dakika santrifüj edilir.
5. Tekrar filtreler yeni tüplere yerleştirilir. 500 µl wash buffer eklenerek 8000 RPM de 1 dakika santrifüj edilir.
6. Alttaki tüpün içindeki sıvı boşaltılır. Filtre yerleştirilir. Boş olarak 13000 RPM de 10 saniye santrifüj edilir.
7. Toplama tüpü atılır. 1,5 ml'lik ependorf tüpü üzerine filtreler yerleştirilir. Isıtıcı blokta +70 °C bekletilen Elution buffer dan her bir örnek üzerine 200 µl eklenir. 8000 RPM de 1 dakika çevrilir. Filtreler atılarak ependorftaki DNA' lar -20°C de saklanır.

### 3.2.2. PCR İşlemi:

Elde edilen DNA'lardan PCR işlemi gerçekleştirilmiştir.

-20 °C de saklanan DNA'lar çalışma öncesinde alınarak oda ısısına getiriliyor.

BİO-RAD T100 THERMAL CYCLER PCR cihazı işlem sırasında kullanılmıştır.

PCR işlemi sırasında kullanılan kimyasallar:

#### **PCR İşlemi:**

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Amplitag Gold Master Mix | 12,5 µl       |
| G/C Enhancer             | 4 µl          |
| Su                       | 2 µl          |
| Forward Primer           | 2 µl          |
| Reverse Primer           | 2 µl          |
| DNA                      | <u>2,5 µl</u> |
| Toplam                   | 25 µl         |

Forward: 5'- T CGA CCC AGA TTG TAG GAC AGA G-3'

Reverse : 5'- AGG ATC CAG GCA GTT TCC TCT GGA -3'

-20 °C de saklanan DNA'lar çalışma öncesinde alınarak oda ısısına getiriliyor. 0,2 ml ependorf tüpler içerisine 12,5 µl Amplitag Gold Master Mix, 4 µl G/C Enhancer, 2 µl su, 2 µl ForwardPrimer ,2µl Reverse Primer ve 2,5 µl DNA eklenerek toplam hacim 25 µl olacak şekilde karışım oluşturuluyor. Elde edilen karışım BİO-RAD T100 THERMAL CYCLER PCR cihazındaki bölmelere yerleştirilir. PCR işlemi aşağıdaki belirtilen şartlarda başlatılır.

#### **PCR Şartları:**

|       |        |      |
|-------|--------|------|
| 94 °C | 2dk    |      |
| 94 °C | 30sn   |      |
| 58 °C | 1dk    | 35 X |
| 72 °C | 2 dk   |      |
| 72 °C | 5 dk   |      |
| 4+°C  | Sonsuz |      |

25 µl'lik DNA içerikli karışım 94°C de 2 dakika tek döngü yapılır. Sonrasında 94 °C de 30 saniye, 58°C de 1 dakika ve 72°C de 2 dakika işleme alınır. Bu döngü 35 kez tekrarlanır. 35 döngü yapıldıktan sonra DNA içerikli karışım 72°C de 5 dakika tek döngü yapılır. Sonrasında 4+°C de işlem sonlandırılır.

### 3.2.3. Amplifikasyon kontrolü:

PCR ürünleri %2 agaroz jelde yürütülerek örneklerin amplifikasyonları kontrol edilmiştir. PCR işlemi sonrası oluşan bantları görmek için %2 agaroz jel elektroforezi yapılır. Bantların örneklerinin amplifikasyon kontrolü yapılır. Sonrasında ekzosap PCR işlemine geçilir.

### 3.2.4.Ekzosap Aşaması:

Ekzosap PCR; bantları olan PCR ürünlerin enzimatik temizliği için Ekzosap işlemi gerçekleştirilmiştir. Ekzosap aşamasında kullanılan kimyasallar aşağıda belirtilmiştir.

#### Ekzosap Aşaması

|               |             |
|---------------|-------------|
| Ekzosap       | 2 µl        |
| Pcr Ürünü     | 5 µl        |
| <b>Toplam</b> | <b>7 µl</b> |

Bantları olan PCR ürünleri enzimatik temizlik için; 5 µl PCR ürünü ve 2µl Ekzosap 2 ml'lik ependorf tüplere yerleştirilir. Toplam 7 µl'lik karışım tekrar PCR işlemine alınmak üzere aşağıda belirtilen işlem uygulanır.

#### **2. PCR Ekzosap**

|       |       |
|-------|-------|
| 37 °C | 30 dk |
| 80 °C | 15 dk |

0,2 ml'lik ependorf tüplere yerleştirilen PCR ürünleri BİO-RAD T100 THERMAL CYCLER PCR cihazındaki bölmelere yerleştirilir. 37 °C de 30 dakika tek

döngü ve 80 °C de 15 dakika tek döngü yapılarak PCR işlemine son verilir. Elde edilen örnekler ile Cycle Sequencing aşamasına geçilir.

### 3.2.5. Cycle Sequencing:

Ekzosap ürünleri BigDye kullanımı ile Cycle Sequencing işlemine alınmıştır.

Ekzosap PCR işleminden geçen PCR ürünü için aşağıdaki Cycle Sequencing protokolü uygulanır.

#### **Cycle Sequencing Protokol**

|                  |              |
|------------------|--------------|
| BigDye           | 2 µl         |
| BigDye 5x Buffer | 2 µl         |
| Su               | 2 µl         |
| Forward Primer   | 2 µl         |
| PCR Ürünü        | 2 µl         |
| Toplam           | <b>10 µl</b> |

0,2 ml'lik ependorf tüplere sırasıyla 2 µl BigDye, 2µl BigDye 5x Buffer, 2µl su, 2µl Forward Primer karıştırılarak oluşturulan 8 µl lik karışım üzerine 2µl Ekzosap PCR işleminden geçen PCR ürünü eklenerek 10 µl'lik Cycle Sequencing karışım oluşturulur. Oluşan karışım ile Cycle Sequencing PCR işlemine başlanır. Cycle Sequencing PCR işlemi aşağıda anlatılan şekilde yapılır.

#### **Cycle Sequencing Pcr Aşaması**

|       |        |      |
|-------|--------|------|
| 96 °C | 1 dk   |      |
| 96 °C | 10 sn  |      |
| 50 °C | 5 sn   | 25 X |
| 60 °C | 4 dk   |      |
| 4+°C  | Sonsuz |      |

Elde edilen 10µl'lik karışım ürünü tekrar PCR işlemine alınır. Karışım BİO-RAD T100 THERMAL CYCLER PCR cihazındaki bölmelere yerleştirilir. 96°C de 1 dakika tek döngü yapılır. Sonrasında 96 °C de 10 saniye, 50 °C de 5 saniye, 60 °C de 4 dakika işleme alınır. Bu işlem 25 kez tekrarlanır. 4+ °C de işlem sonlandırılır. Cycle Sequencing PCR işlemi sonrasında 10 µlCycle Sequencing PCR ürünü elde edilir. Kolon Purfikasyon işlemine geçilir.

### **3.2.6. Kolon Purfikasyonu:**

Kolon purfikasyonu; cycle sequencing işleminden sonra purfikasyon aşaması için ürünler kolon purfikasyonuna alınır. 1 gram SEPHADEX 14 ml saf suda çözülür. Hazırlanan SEPHADEX den 750 µl her bir kolona dağıtılır. Kolonlara dağıtılan suda çözülmüş SEPHADEX ürünü 5000 RPM de 2 dakika santrifüj edilir.

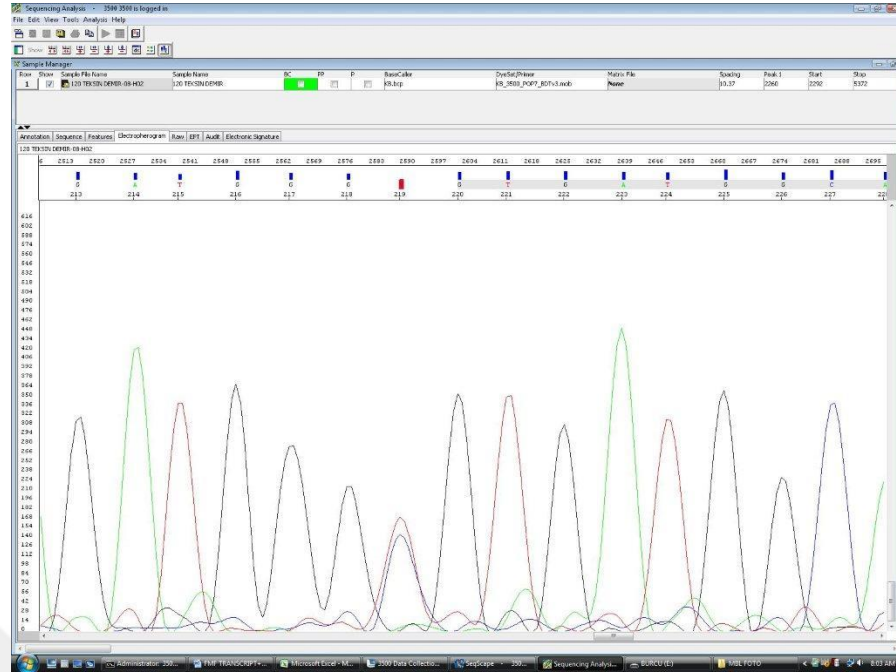
Cycle Sequencing PCR ürünleri kolondan geçirilir. Ürünler tekrar 5000 RPM de 2 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrası kolon tüpünün alt kısmında kalan süzölmüş olan PCR ürünleri cihaza yüklenmek üzere platelere dağıtılır.

### **3.2.7. Purfikasyon Ürünlerinin Yürütölmeleri:**

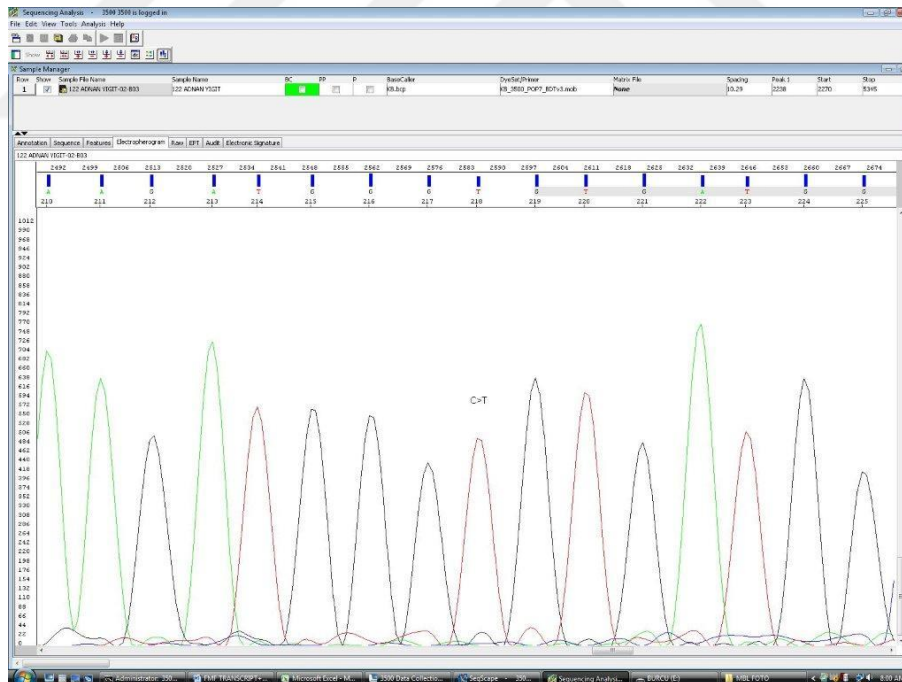
Kolon purfikasyon ürünlerin daha sonra platelere dağıtılarak Applied Biosystems marka 3500 Genetik Analizör cihazında yürütölmeleri yapılır.

### **3.2.8. Sekans kontrolü ve Sonuç:**

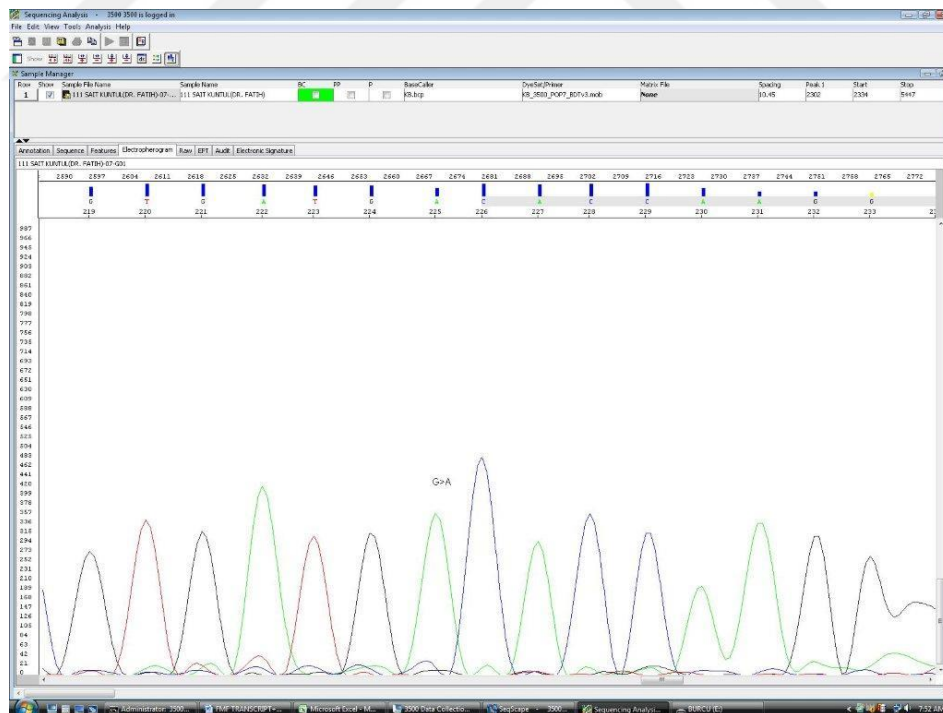
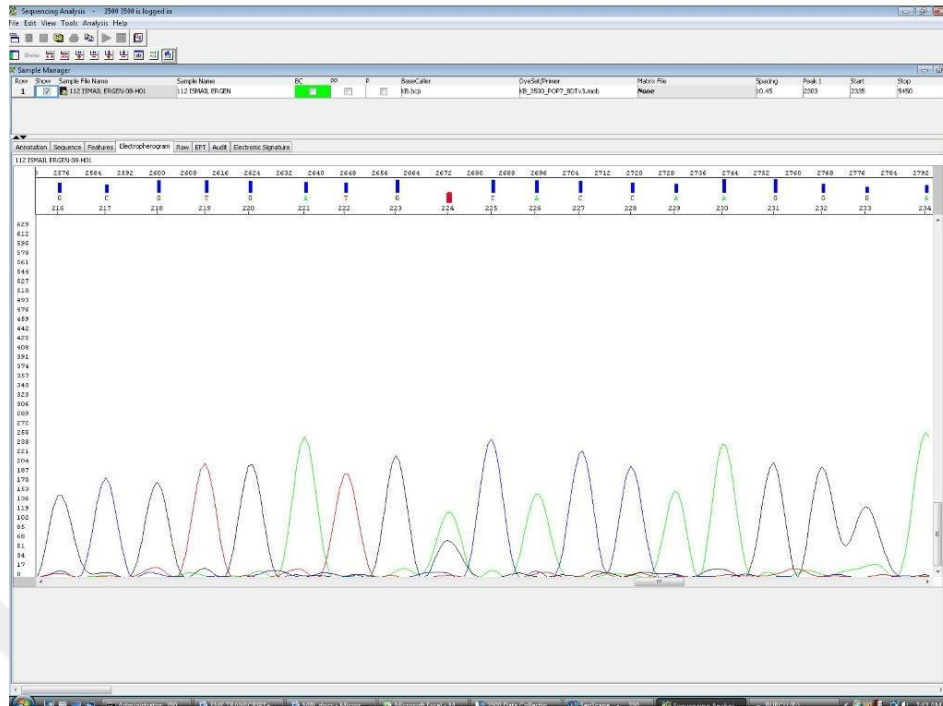
Kolon purfikasyonlarının platelerde yürütölmelerinden sonra sekans analiz kısmında sekansların olup olmadığı kontrol ediliyor. Daha sonra cihazda Seq-Scape değeriendirme programında değeriendirilmeye alınır. 52. kodon, 54. kodon ve 57. kodonlardaki heterozigot ve homozigot polimorfizmler saptanır. Aşağıda her bir kodondaki homozigot ve heterozigot polimorfizmlerin Seq-Scape programında çekilen resimleri vardır (Şekil 1,2,3,4,5).

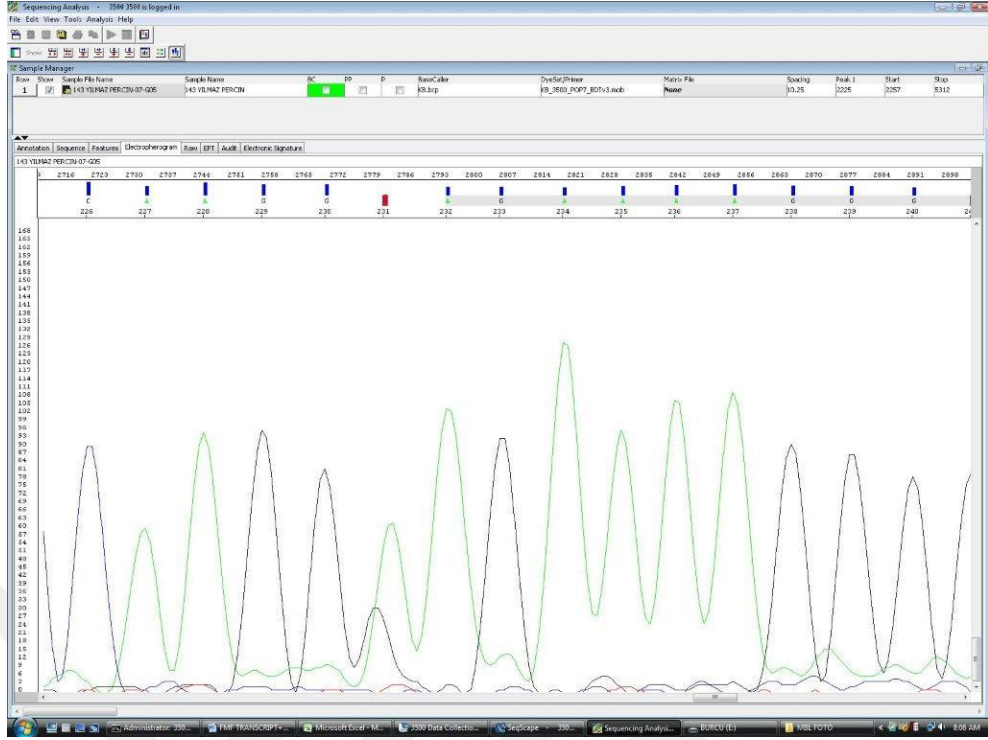


Şekil 1. R52C C>T heterozigot



Şekil 2. R52C C>T homozigot





Şekil 5. G57E G>A heterozigot

### 3.3. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için, SPSS (programı sürümü 23,0) istatistik paket veri analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak alındı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD ve ortanca (minimum-maksimum) olarak alındı. Ki-kare testi gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırma için kullanılmıştır. Kolmogorov Smirnov testi sayısal önlemleri normal dağılım ya da olup olmadığını değerlendirmek için kullanılmıştır. T testi bağımsız gruplar halinde sürekli değişken analizi kullanılmıştır. Man whitney u testi normal dağılım olmayan parametrelerin değerlendirilmesinde kullanıldı. Genotipler bakımından grupların Hardy-Weinberg dengesi kontrol edildi. P değeri  $<0,05$  tüm testlerde anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 132 spondiloartropati (SPA) hastası alındı. Çalışmaya katılanların 57 (%43,2)'si erkek ve 75 (%56,8)'i kadındı. 132 hastanın 89 (%67,3)'u ankilozan spondilit 43 (%32,7)'ü ankilozan spondilit dışı spondiloartropatıydı. 36'sı diferansiye olmamış SPA, 6'sı psöriatik artrit ilişkili SPA, biri reaktif artrit hastasıydı. Enteropatik artrit hastası yoktu. AS hastalarının 51 (%57,3)'i erkek ve 38 (%42,7)'i kadındı. AS dışı SPA (ASD-SPA) hastalarının 6 (%14)'sı erkek ve 37 (%86)'si kadındı. Kontrol grubunun toplam sayısı 87'di. Kontrol grubunun 29 (%33,3)'u erkek, 58 (%66,7)'i kadındı.

Çalışmaya katılan tüm SPA hastalarının yaş ortalaması  $43,02 \pm 12,4$  (18-80). Kontrol grubunun yaş ortalaması  $40,29 \pm 13,4$  yıldır. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,125$ ). Ankilozan spondilit ve kontrol grubu arasında da yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,665$ ). Ankilozan spondilit dışı spondiloartropati ve kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,007$ ). Aşağıda çalışmanın yaş cinsiyet değerleri ve dağılımları verilmiştir (Tablo 8,9,10).

**Tablo 8. SPA ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri**

| Değişken                                              | SPA ( n:132)        | Kontrol( n:87)      | p değeri |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Yaş (yıl)*                                            | 43,02±12,4          | 40,29±13,4          | 0,125    |
| Cinsiyet (E/K)                                        | 57(%43,2)/75(%56,8) | 29(%33,3)/58(%66,7) | 0,144    |
| *Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. |                     |                     |          |

**Tablo 9. AS ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri**

| Değişken                                              | AS ( n:89)          | Kontrol ( n:87)     | p değeri |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Yaş (yıl)*                                            | 41,12±12,163        | 40,29±13,4          | 0,665    |
| Cinsiyet (E/K)                                        | 51(%57,3)/38(%42,7) | 29(%33,3)/58(%66,7) | 0,001    |
| *Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. |                     |                     |          |

**Tablo 10. ASD-SPA ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri**

| Değişken                                              | ASD-SPA( n:43) | Kontrol( n:87)      | p değeri |
|-------------------------------------------------------|----------------|---------------------|----------|
| Yaş (yıl)*                                            | 46,95±12,327   | 40,29±13,4          | 0,007    |
| Cinsiyet (E/K)                                        | 6(%14)/37(%86) | 29(%33,3)/58(%66,7) | 0,001    |
| *Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. |                |                     |          |

Tüm SPA hastalarının semptom başlama yaşı ortalaması 31,92±11,083 (11-67) yılıdır. Erkek hastaların semptom başlama yaşı ortalaması 26,82±10,514 yılıdır. Kadın hastaların semptom başlama yaşı ortalaması 35,8±9,927 yılıdır. Erkek hastaların semptomları kadınlara göre daha erken başlamaktaydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının tanı yaşı ortalamaları 36,71±11,793 (13-69) yılıdır. Erkek hastaların tanı yaşı ortalamaları 39,35±14,623 yılıdır. Kadın hastaların tanı yaşı ortalamaları 45,81±9,767 yılıdır. Erkek hastaların tanısı kadın hastalara göre daha erken koyuluyordu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ). Semptom başlama yaşı ortalaması ve tanı yaşı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,005$ ,  $r=0,928$ ). Tüm SPA hastalarının tanı gecikme yıl ortalamaları 4,78±4,399 (0-20) yılıdır. Erkek hastaların tanı gecikme yıl ortalamaları 4,42±4,496 yılıdır. Kadın hastaların tanı gecikme yıl ortalamaları 5,05±4,334 yılıdır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,415$ ).

Tüm SPA hastalarının tutulum şekillerinin %51,5 (n:68)'i aksiyel, %9,8 (n:13)'i periferik, %38,6 (n:51)'si periferik + aksiyel şeklindeydi. Cinsiyete göre tutulumlar erkeklerin %63,2 (n:36)'si aksiyel, %1,8 (n:1)'i periferik, %35,1 (n:20)'i periferik + aksiyel şeklindeydi. Kadınlarda %42,7 (n:32)'si aksiyel, %16 (n:12)'si periferik, %41,3 (n:31)'ü periferik + aksiyel şeklindeydi. Erkeklerde kadınlara göre aksiyel tutulum daha fazla ve kadınlarda periferik tutulum erkeklere göre daha fazlaydı. Periferik+aksiyel tutulum her iki grupta yakın görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,008$ ).

Tüm SPA hastalar enfeksiyon sıklığı açısından araştırıldı. Hastalara yılda toplam kaç defa üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği ortalama olarak kayıt edildi. Hastalar yılda <3 kez, 3-6 kez ve >6 kez şeklinde gruplara ayrıldı. <3 kez olan hasta sayısı 71 (%53,8)'di, 3-6 kez olan hasta sayısı 31 (%23,5) ve >6 kez

olan hasta sayısı 30 (%22,7)'du. Erkeklerde bu veriler <3 kez olan hasta sayısı 41 (%71,9), 3-6 kez olan hasta sayısı 9 (%23,5) ve >6 kez olan hasta sayısı 7 (%22,7)'di. Kadınlarda bu veriler <3 kez olan hasta sayısı 30 (%40), 3-6 kez olan hasta sayısı 22 (%29,3) ve >6 kez olan hasta sayısı 23 (%30,7)'tü. Tüm AS hastalarında en çok yılda 3'ten az enfeksiyon öyküsü sıktı. Erkek hastalarda yılda 3'ten az enfeksiyon öyküsü kadın hastalara göre daha sıktı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ).

Tüm SPA hastalarında sigara kullananlar 37 (%28) kişiydi. Sigara kullanmayanlar 95 (%72) kişiydi. Erkeklerde sigara kullananlar 24 (%42,1), kullanmayanlar 33 (%57,9) kişiydi. Kadınlarda sigara kullananlar 13 (%17,3), kullanmayanlar 62 (%82,7) kişiydi. Erkekler kadınlara göre sigara kullanımı daha fazlaydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ).

Tüm SPA hastalarında sakroiliak hassasiyeti muayenesi yapıldı. 81 (%61,4) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu; 51 (%38,6) hastada sakroiliak hassasiyet yoktu. Cinsiyet dağılımı olarak erkeklerde 40 (%70,2) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu; 17 (%29,8) hastada sakroiliak hassasiyet mevcut değildi. Kadınlarda 41 (%54,7) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu; 34 (%45,3) hastada sakroiliak hassasiyet mevcut değildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,07$ ).

Tüm SPA hastalarının oksiput-duvar mesafesi ortalama olarak  $2,69\pm 5,229$  cm, erkeklerde  $4,11\pm 5,640$  cm; kadınlarda  $1,61\pm 4,650$  cm'di. Erkekler kadınlara göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,008$ ).

Tüm SPA hastalarının göğüs ekspansiyon mesafesi ortalama  $3,985\pm 1,041$  cm, erkeklerde  $3,825\pm 1,120$  cm; kadınlarda  $4,107\pm 0,966$  cm'di. Erkeklerde göğüs ekspansiyonu kadınlara göre daha kısıtlıydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,131$ ).

Tüm SPA hastalarının el-yer mesafeleri ortalama  $10,77\pm 11,568$  cm, erkeklerde  $14,98\pm 12,851$  cm; kadınlarda  $7,56\pm 9,371$  cm'di. Erkeklerin el-yer mesafesi daha kısıtlıydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının Schober testi yapıldı. Ortalama olarak  $3,295\pm 1,593$  cm, erkeklerde  $3,295\pm 1,593$  cm; kadınlarda  $4,447\pm 1,359$  cm'di. Erkekler kadınlara göre daha kısıtlıydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının BASDAİ ortalaması  $4,234 \pm 2,096$ , erkeklerde  $4,269 \pm 2,109$ ; kadınlarda  $4,208 \pm 2,101$  'di. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,868$ ). BASDAİ  $< 4$  alındığında 60 (%45,5) hastanın remisyonda olduğu görüldü. Erkeklerde 23 (%40,4) ve kadın 37 (%49,3) hasta remisyondaydı. Erkeklere göre kadınlarda oran fazla olsa da aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,305$ ).

Tüm SPA hastalarının BASFİ ortalaması  $2,666 \pm 2,12$ , erkeklerde  $2,867 \pm 2,215$ ; kadınlarda  $2,513 \pm 2,052$  'di. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,346$ ).

Tüm SPA hastalarının CRP ortalaması  $1,367 \pm 1,797$  mg/dl, erkeklerde  $1,844 \pm 2,486$  mg/dl; kadınlarda  $1,004 \pm 0,853$  mg/dl. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,017$ ).

Tüm SPA hastalarının HLA-B27 sonuçlarına bakıldı. 32 (%24,2) hastada HLA-B27 pozitif saptandı. Erkeklerde 18 (%31,6), kadınlarda 14 (%18,7) pozitif saptandı. Erkeklerde HLA-B27 pozitifliği kadınlara göre daha fazla saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,086$ ). Hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

| Değişken                    | Toplam<br>(Tüm<br>Olgular) | SPA/Erkek<br>(n:57) | SPA/Kadın<br>(n:75) | p değeri |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Semptom Yaşı                | 31,92±11,083               | 26,82±10,514        | 35,8±9,927          | <0,005   |
| Tanı Yaşı                   | 36,71±11,793               | 39,35±14,623        | 45,81±9,767         | <0,005   |
| Tanı Gecikme<br>Yılı        | 4,78±4,399                 | 4,42±4,496          | 5,05±4,334          | 0,415    |
| Tutulum Şekli               |                            |                     |                     | 0,008    |
| <i>Periferal</i>            | 13(%9,8)                   | 1(%1,8)             | 12(%16,0)           |          |
| <i>Aksiyel</i>              | 68(%51,5)                  | 36(%63,2)           | 32(%42,7)           |          |
| <i>Periferal+Aksiyel</i>    | 51(%38,6)                  | 20(%35,1)           | 31(%41,3)           |          |
| Yıllık enfeksiyon<br>sayısı |                            |                     |                     | 0,001    |
| <3                          | 71(%53,8)                  | 41(%71,9)           | 30(%40)             |          |
| 3-6                         | 31(%23,5)                  | 9(%15,8)            | 22(%29,3)           |          |
| >6                          | 30(%22,7)                  | 7(%12,3)            | 23(%30,7)           |          |
| Sigara                      |                            |                     |                     | 0,002    |
| <i>Kullanıyor</i>           | 37(%28)                    | 24(%42,1)           | 13(%17,3)           |          |
| <i>Kullanmıyor</i>          | 95(%72)                    | 33(%57,9)           | 62(%82,7)           |          |
| Sakroiliak<br>Hassasiyet    |                            |                     |                     | 0,07     |
| <i>Yok</i>                  | 51(%38,6)                  | 17(%29,8)           | 34(%45,3)           |          |
| <i>Var</i>                  | 81(%61,4)                  | 40(%70,2)           | 41(%54,7)           |          |
| OD(cm)                      | 2,69±5,229                 | 4,11±5,640          | 1,61±4,650          | 0,008    |
| GE (N>5 cm)                 | 3,985±1,041                | 3,825±1,120         | 4,107±0,966         | 0,131    |
| EYM (cm)                    | 10,77±11,568               | 14,98±12,851        | 7,56±9,371          | <0,005   |
| Schober(N>5cm)              | 3,295±1,593                | 3,295±1,593         | 4,447±1,359         | <0,005   |
| BASDAİ                      | 4,234±2,096                | 4,269±2,109         | 4,208±2,101         | 0,868    |
| BASDAİ(N<4)                 |                            |                     |                     | 0,305    |
| <i>Aktif</i>                | 72(%54,5)                  | 34(%59,6)           | 38(%50,7)           |          |
| <i>Remisyon</i>             | 60(%45,5)                  | 23(%40,4)           | 37(%49,3)           |          |
| BASFİ                       | 2,666±2,123                | 2,867±2,215         | 2,513±2,052         | 0,346    |
| ESR (mm/saat)               | 25,11±20,069               | 22,89±23,4          | 26,8±17,086         | 0,270    |
| CRP (mg/dl)                 | 1,367±1,797                | 1,844±2,486         | 1,004±0,853         | 0,017    |
| HLA B-27                    |                            |                     |                     | 0,086    |
| <i>Pozitif</i>              | 32(% 24,2)                 | 18(% 31,6)          | 14(% 18,7)          |          |
| <i>Negatif</i>              | 100(% 75,8)                | 39(% 68,4)          | 61(% 81,3)          |          |

Hastaların kullandığı ilaçlar sırasıyla NSAİİ, DMARD (metotreksat ve/veya sulfasalazin) ve Anti-TNF (infliksimab, etanersept veya adalimumab ilaçlarından herhangi biri) olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastaların Kullandıkları İlaçlar**

| İlaçlar       | Sayı(%)    |
|---------------|------------|
| NSAİİ         | 44(%33,3)  |
| DMARD         | 59(%44,7)  |
| ANTI-TNF      | 29(%22)    |
| <b>Toplam</b> | <b>132</b> |

SPA hastalarının sakroiliak MR sonuçlarına bakıldı. 54 hastanın MR çekilmemişti. 78 hastanın sakroiliak MR vardı. Bunlardan 45'i AS hastası, 33'ü ASD-SPA hastasıydı. MR çekilmeyen hastalarda pelvis grafi ile sakroiliit saptandı. AS hastalarının 80 (%89,9)'inde sakroiliit saptandı. 9 (%10,1)'unda sakroiliit saptanmadı. ASD-SPA hastaların 37 (%86,0) 'sinde sakroiliit pozitif, 6 (%14,0)'sında sakroiliit negatifti. Aralarında istatistiksel olarak anlam yoktu ( $p=0,515$ ). AS ve ASD-SPA arasında cinsiyet olarak da anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0,488$  ve  $p=0,190$  ). SPA ve sakroiliit ilişkisi aşağıdaki verilmiştir (Tablo 13,14).

**Tablo 13. Sakroiliit ve Tanı İle İlişkisi**

| Değişken          |   | AS(n:89)  | ASD-SPA(n:43) | P değeri |
|-------------------|---|-----------|---------------|----------|
| <b>Sakroiliit</b> | + | 80(%89,9) | 37(%86,0)     | 0,515    |
|                   | - | 9(%10,1)  | 6(%14,0)      |          |

**Tablo 14. Sakroiliit ve Cinsiyet Arasındaki İlişki**

| Değişken          |   | AS        |           | P     | ASD-SPA  |           | P   |
|-------------------|---|-----------|-----------|-------|----------|-----------|-----|
|                   |   | Erkek     | Kadın     |       | Erkek    | Kadın     |     |
| <b>Sakroiliit</b> | + | 47(%92,4) | 33(%86,8) | 0,488 | 4(%66,7) | 33(%89,2) | 0,1 |
|                   | - | 4(%7,8)   | 5(%13,2)  |       | 2(%33,3) | 4(%10,8)  |     |

Aşağıda istatistiksel verileri verilen hastaların AS ve ASD-SPA arasındaki ilişki tabloda verilmiştir (Tablo 15).

**Tablo 15. Hastaların Demografik Özelliklerinin AS ve ASD-SPA Arasındaki İlişki**

| <b>Değişken</b>                 | <b>Toplam<br/>(Tüm<br/>Olgular)</b> | <b>AS<br/>(n:89)</b> | <b>ASD-SPA<br/>(n:43)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Semptom Yaşı</b>             | 31,92±11,083                        | 28,89±4,98           | 38,21±11,581              | <0,005          |
| <b>Tanı Yaşı</b>                | 36,71±11,793                        | 33,7±14,623          | 42,95±11,737              | <0,005          |
| <b>Tanı Gecikme Yılı</b>        | 4,78±4,399                          | 4,80±4,498           | 4,74±4,238                | 0,948           |
| <b>Tutulum Şekli</b>            |                                     |                      |                           | -               |
| <i>Periferal</i>                | 13(%9,8)                            | 0(%0)                | 13(%30,2)                 |                 |
| <i>Aksiyel</i>                  | 68(%51,5)                           | 55(%61,8)            | 13(%30,2)                 |                 |
| <i>Periferal+Aksiyel</i>        | 51(%38,6)                           | 34(%38,2)            | 17(%39,5)                 |                 |
| <b>Yıllık enfeksiyon sayısı</b> |                                     |                      |                           | 0,228           |
| <3                              | 71(%53,8)                           | 51(%57,3)            | 20(%46,5)                 |                 |
| 3-6                             | 31(%23,5)                           | 17(%19,1)            | 14(%32,6)                 |                 |
| >6                              | 30(%22,7)                           | 21(%23,6)            | 9(%20,9)                  |                 |
| <b>Cilt Döküntüsü</b>           |                                     |                      |                           | 0,003           |
| <i>Yok</i>                      | 121(%91,7)                          | 86(%96,6)            | 35(%81,4)                 |                 |
| <i>Var</i>                      | 11(%8,3)                            | 3(%3,4)              | 8(%18,6)                  |                 |
| <b>Sigara</b>                   |                                     |                      |                           | 0,396           |
| <i>Kullanıyor</i>               | 37(%28)                             | 27(%30,3)            | 10(%23,3)                 |                 |
| <i>Kullanmıyor</i>              | 95(%72)                             | 62(%69,7)            | 33(%76,7)                 |                 |
| <b>Sakroiliak hassasiyet</b>    |                                     |                      |                           | 0,001           |
| <i>Yok</i>                      | 51(%38,6)                           | 26(%29,2)            | 25(%58,1)                 |                 |
| <i>Var</i>                      | 81(%61,4)                           | 63(%70,8)            | 18(%41,9)                 |                 |
| <b>OD(cm)</b>                   | 2,69±5,229                          | 3,63±5,896           | 0,74±2,595                | <0,05           |
| <b>GE (N&gt;5 cm)</b>           | 3,985±1,041                         | 3,854±1,061          | 4,256±0,953               | 0,037           |
| <b>EYM(cm)</b>                  | 10,77±11,568                        | 11,91±11,674         | 8,4±11,106                | 0,102           |
| <b>Schober(N&gt;5cm)</b>        | 3,295±1,593                         | 3,576±1,585          | 4,721±1,221               | <0,005          |
| <b>BASDAİ</b>                   | 4,234±2,096                         | 4,506±2,098          | 3,674±2,002               | 0,032           |
| <b>BASDAİ(N&lt;4)</b>           |                                     |                      |                           | 0,005           |
| <i>Aktif</i>                    | 72(%54,5)                           | 56(%62,9)            | 16(%37,2)                 |                 |
| <i>Remisyon</i>                 | 60(%45,5)                           | 33(%37,1)            | 27(%62,8)                 |                 |
| <b>BASFI</b>                    | 2,666±2,123                         | 3,082±2,219          | 1,805±1,616               | <0,05           |
| <b>ESR (mm/saat)</b>            | 25,11±20,069                        | 24,57±20,793         | 26,23±18,666              | 0,658           |
| <b>CRP (mg/dl)</b>              | 1,367±1,797                         | 1,446±1,165          | 1,203±2,680               | 0,469           |
| <b>HLA B-27</b>                 |                                     |                      |                           | 0,138           |
| <i>Pozitif</i>                  | 32(% 24,2)                          | 25(% 31,6)           | 7(% 16,3)                 |                 |
| <i>Negatif</i>                  | 100(% 75,8)                         | 64(% 68,4)           | 36(% 83,7)                |                 |

Tüm SPA hastalarının semptom başlama yaşı ortalaması  $31,92 \pm 11,083$  (11-67) yılı. AS hastalarının semptom başlama yaşı ortalaması  $28,89 \pm 4,98$  yılı. ASD-SPA hastalarının semptom başlama yaşı ortalaması  $38,21 \pm 11,581$  yılı. AS hastalarının semptomları ASD-SPA'ya göre daha erken başlamaktaydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının tanı yaşı ortalamaları  $36,71 \pm 11,793$  (13-69) yılı. AS hastalarının tanı yaşı ortalamaları  $33,7 \pm 10,633$  yılı. ASD-SPA hastalarının tanı yaşı ortalamaları  $42,95 \pm 11,737$  yılı. AS hastalarının tanısı ASD-SPA hastalarına göre daha erken yaşlarda koyuluyordu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,005$ ). Semptom başlama yaşı ve tanı yaşı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p < 0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının tanı gecikme yıl ortalamaları  $4,78 \pm 4,399$  (0-20)'du. AS hastalarının tanı gecikme yıl ortalamaları  $4,80 \pm 4,498$  yılı. ASD-SPA hastalarının tanı gecikme yıl ortalamaları  $4,74 \pm 4,238$  yılı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,948$ ).

Tüm SPA hastalarının tutulum şekillerinin %51,5 (n:68)'i aksiyel, %9,8 (n:13)'i periferik, %38,6 (n:51)'si periferik + aksiyel şeklindeydi. Tanılara göre tutulumlar AS'nin %61,8 (n: 55)'i aksiyel, %38,2 (n:34)'si periferik + aksiyel şeklindeydi. ASD-SPA'nın %30,2 (n:13)'si aksiyel, %30,2 (n:13)'si periferik, %39,5 (n:17)'i periferik + aksiyel şeklindeydi. AS hastalarında periferik tutulum ASD-SPA'ya göre daha fazlaydı. ASD-SPA ve AS hastalarında aksiyel+periferik tutulum oranları benzerdi.

Tüm SPA hastalar enfeksiyon sıklığı açısından araştırıldı. Hastaların yılda toplam kaç defa üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği ortalama olarak kayıtlı edildi. Hastalar yılda <3 kez, 3-6 kez ve >6 kez şeklinde gruplara ayrıldı. <3 kez olan hasta sayısı 71 (%53,8), 3-6 kez olan hasta sayısı 31 (%23,5) ve >6 kez olan hasta sayısı 30 (%22,7)'du. AS'de bu veriler <3 kez olan hasta sayısı 51 (%57,3), 3-6 kez olan hasta sayısı 17 (%19,1) ve >6 kez olan hasta sayısı 21 (%23,6)'di. ASD-SPA'da bu veriler <3 kez olan hasta sayısı 20 (%46,5), 3-6 kez olan hasta sayısı 14 (%32,6) ve >6 kez olan hasta sayısı 9 (%20,9)'du. AS ve ASD-SPA hastalarında en çok yılda 3'ten az enfeksiyon öyküsü sıklığı. AS hastalarında yılda 3'ten az enfeksiyon öyküsü ASD-SPA hastalara göre daha sıklığı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,228$ ).

Tüm SPA hastalarında sigara kullananlar 37 (%28) kişiydi. Sigara kullanmayanlar 95 (%72) kişiydi. AS'de sigara kullananlar 27 (%30,3), kullanmayanlar 62 (%69,7) kişiydi. ASD-SPA'da sigara kullananlar 10 (%23,3), kullanmayanlar 33 (%76,7) kişiydi. AS hastalarında ASD-SPA hastalarına göre sigara kullanımı daha fazlaydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,396$ ).

Tüm SPA hastalarında sakroiliak hassasiyeti muayenesi yapıldı. 81 (%61,4) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu; 51 (%38,6) hastada sakroiliak hassasiyet yoktu. Tanı dağılımı olarak AS'de 63 (%70,8) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu, 26 (%29,2) hastada sakroiliak hassasiyet mevcut değildi. ASD-SPA'da 18 (%41,9) hastada sakroiliak hassasiyet mevcuttu; 25 (%58,1) hastada sakroiliak hassasiyet mevcut değildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Tüm SPA hastalarının oksiput-duvar mesafesi ortalama olarak  $2,69\pm 5,229$  cm, AS hastalarının  $3,63\pm 5,896$  cm; ASD-SPA'da  $0,74\pm 2,592$  cm'di. AS hastaları ASD-SPA hastalarına göre daha kısıtlıydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Tüm SPA hastalarının göğüs ekspansiyon mesafesi ortalama  $3,985\pm 1,041$  cm, AS'de  $3,854\pm 1,061$  cm; ASD-SPA'da  $4,256\pm 0,953$  cm'di. AS'de göğüs ekspansiyonu ASD-SPA hastalarına göre daha kısıtlıydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,037$ ).

Tüm SPA hastalarını el-yer mesafeleri ortalama  $10,77\pm 11,568$  cm, AS'de  $11,91\pm 11,674$  cm; ASD-SPA'da  $8,4\pm 11,106$  cm'di. AS'de el-yer mesafesi daha kısıtlıydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,102$ ).

Tüm SPA hastalarının Schober testi yapıldı. Ortalama olarak  $3,295\pm 1,593$  cm, AS'de  $3,576\pm 1,585$  cm; ASD-SPA'da  $4,721\pm 1,221$  cm'di. AS hastaları ASD-SPA'ya göre daha kısıtlıydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Tüm SPA hastalarının BASDAİ ortalaması  $4,234\pm 2,096$ ; AS'de  $4,506\pm 2,098$ ; ASD-SPA'da  $3,672\pm 2,002$  'di. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,032$ ). BASDAİ  $< 4$  alındığında 60 (% 45,5) hastanın remisyonda olduğu görüldü. AS'de 56 (% 62,9) ve ASD-SPA'da 16 (%37,2) hasta aktifti. AS hastaları ASD-SPA'ya göre hastalık aktivasyonu daha fazla ve aralarındaki fark anlamlıydı ( $p=0,005$ ).

Tüm SPA hastalarının BASFİ ortalaması  $2,666\pm 2,123$  , AS'de  $3,082\pm 2,219$ ; ASD-SPA'da  $1,805\pm 1,616$  'dı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Tüm SPA hastalarının ESR ortalaması  $25,11 \pm 20,069$  mm/saat, AS'de  $24,57 \pm 20,793$  mm/saat; ASD-SPA'da  $26,23 \pm 18,666$  mm/saat'ti. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,658$ ).

Tüm SPA hastalarının CRP ortalaması  $1,367 \pm 1,797$  mg/dl, AS'de  $1,446 \pm 1,165$  mg/dl; ASD-SPA'da  $1,203 \pm 2,680$  mg/dl'di. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,469$ ).

Tüm SPA hastalarının HLA-B27 değerlerine bakıldı. 32 (%24,2) hastada HLA-B27 pozitif saptandı. AS'de 25 (%28,1), ASD-SPA'da 7 (%16,3) pozitif saptandı. AS'de HLA-B27 pozitifliği ASD-SPA'ya göre daha fazla saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,138$ ).

#### **4.2. Spondiloartritlerde mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizminin sıklığı**

Spondiloartropati hastalarında ve kontrol grubundaki MBL genindeki polimorfizme bakıldı. MBL geninin 52. kodon, 54. kodon ve 57. kodondaki polimorfizmler saptandı. SPA ve kontrol grubunun sonuçları aşağıdaki tablodadır (Tablo 16).

AS hastalarının 16 (%18)'sin de R52C C>T heterozigot, 2 (%2,2) hastada R52C C>T homozigot polimorfizm saptandı ve 71 (%79,8) hastada 52. kodonda polimorfizm saptanmadı. Yine AS hastalarının 20 (%22,5)'sin de G54D G>A heterozigot ve 3 (%3,4)'ün de G54D G>A homozigot polimorfizm saptandı. 66 (%74,2) hastada 54. kodonda polimorfizm saptanmadı. 57. kodonda 7 (%7,9) G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı ve 82 hastada herhangi bir polimorfizm saptanmadı.

ASD-AS hastalarında 52. kodonda 14 (%32,6) R52C C>T heterozigot polimorfizm saptandı. Homozigot polimorfizm yoktu ve 29 (%67,4) hastada herhangi bir polimorfizm saptanmadı. 54. kodonda da 8 (%18,6) G54D G>A heterozigot polimorfizm saptandı ve 35 (%81,4) hastada polimorfizm saptanmadı. Yine 57. kodonda da 8 (%18,6) G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı ve geri kalan hastalarda polimorfizm saptanmadı. ASD-SPA'larda herhangi bir kodonda homozigot polimorfizm saptanmadı.

**Tablo 16. SPA ve Kontrol Grubu Polimorfizm Sıklıkları**

| <b>Polimorfizm</b>                 | <b>Tüm SPA hastaları(n:132)</b> | <b>AS ( n:89)</b> | <b>ASD-SPA(n:43)</b> | <b>Kontrol( n:87)</b> |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>R52C C&gt;T heterozigot</b>     | 30(%22,7)                       | 16(%18)           | 14(%32,6)            | 9(%10,3)              |
| <b>R52C C&gt;T homozigot</b>       | 2(%1,5)                         | 2(%2,2)           | 0(%0)                | 1(%1,1)               |
| <b>R52C C&gt;T Polimorfizm yok</b> | 100(%75,8)                      | 71(%79,8)         | 29(%67,4)            | 77(%88,5)             |
| <b>G54D G&gt;A heterozigot</b>     | 28(%21,2)                       | 20(%22,5)         | 8(%18,6)             | 25(%28,5)             |
| <b>G54D G&gt;A homozigot</b>       | 3(%2,3)                         | 3(%3,4)           | 0(%0)                | 1(%1,1)               |
| <b>G54D G&gt;A Polimorfizm yok</b> | 101(%76,5)                      | 66(%74,2)         | 35(%81,4)            | 61(%70,1)             |
| <b>G57E G&gt;A heterozigot</b>     | 15(%11,4)                       | 7(%7,9)           | 8(%18,6)             | 0(%0)                 |
| <b>G57E G&gt;A homozigot</b>       | 0(%0)                           | 0(%0)             | 0(%0)                | 0(%0)                 |
| <b>G57E G&gt;A Polimorfizm yok</b> | 117(%88,6)                      | 82(%92,1)         | 35(%81,4)            | 87(%100)              |

Sağlıklı kontrol grubunda ise 52. kodonda 9 (%10,3) R52C C>T heterozigot, 1 (%1,1) R52C C>T homozigot polimorfizm saptandı ve 77 (%88,5) kişide herhangi bir polimorfizm saptanmadı. 54. kodonda 25 (%28,5) G54D G>A heterozigot ve 1 (%1,1) G54D G>A homozigot polimorfizm saptandı. 61 (%70,1) kişide polimorfizm saptanmadı. 57. kodonda herhangi bir polimorfizm saptanmadı.

Tüm SPA hastalarının 52. kodonunda 30 (%22,7) R52C C>T heterozigot ve 2 (%1,5) R52C C>T homozigot polimorfizm saptandı. 100 (%75,8) hastada polimorfizm saptanmadı. 54. kodonda 28 (%21,2) G54D G>A heterozigot ve 3 (%2,3) tane G54D G>A homozigot polimorfizm saptandı. 57. kodonda 15 (%11,4) G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı. Homozigot polimorfizm saptanmadı.

Bu saptanan polimorfizmlerin hastalıkların kendi aralarındaki ve kontrol grubu ile arasındaki ilişki aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 17,18).

**Tablo 17. AS ve ASD-SPA Hastalarının Kontrol Grubu İle İlişkisi**

| <b>Polimorfizm</b>                         | <b>AS(n:89)</b> | <b>Kontrol<br/>(n:87)</b> | <b>p</b> | <b>ASD-SPA<br/>(n:43)</b> | <b>Kontrol<br/>(n:87)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------|-----------------|---------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|----------|
| <b>R52C C&gt;T<br/>heterozigot</b>         | 16(%18)         | 9(%10,3)                  | 0,113    | 14(%32,6)                 | 9(%10,3)                  | 0,004    |
| <b>R52C C&gt;T<br/>homozigot</b>           | 2(%2,2)         | 1(%1,1)                   |          | 0(%0)                     | 1(%1,1)                   |          |
| <b>R52C C&gt;T<br/>Polimorfizm<br/>yok</b> | 71(%79,8)       | 77(%88,5)                 |          | 29(%67,4)                 | 77(%88,5)                 |          |
| <b>G54D G&gt;A<br/>heterozigot</b>         | 20(%22,5)       | 25(%28,5)                 | 0,550    | 8(%18,6)                  | 25(%28,5)                 | 0,169    |
| <b>G54D G&gt;A<br/>homozigot</b>           | 3(%3,4)         | 1(%1,1)                   |          | 0(%0)                     | 1(%1,1)                   |          |
| <b>G54D G&gt;A<br/>Polimorfizm<br/>yok</b> | 66(%74,2)       | 61(%70,1)                 |          | 35(%81,4)                 | 61(%70,1)                 |          |
| <b>G57E G&gt;A<br/>heterozigot</b>         | 7(%7,9)         | 0(%0)                     | 0,014    | 8(%18,6)                  | 0(%0)                     | 0,000    |
| <b>G57E G&gt;A<br/>homozigot</b>           | 0(%0)           | 0(%0)                     |          | 0(%0)                     | 0(%0)                     |          |
| <b>G57E G&gt;A<br/>Polimorfizm<br/>yok</b> | 82(%92,1)       | 87(%100)                  |          | 35(%81,4)                 | 87(%100)                  |          |

AS hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla R52C C>T heterozigot ve R52C C>T homozigot polimorfizm saptandı. Ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,113). Yine 54. kodonda da anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,550). 57. kodonda ise kontrol grubunda herhangi bir polimorfizm yokken AS hastalarında 7 tane

G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014).

ASD-SPA hastalarında ise 52. kodonda kontrol grubuna göre daha fazla R52C C>T heterozigot polimorfizmi saptandı ve bu fark anlamlıydı (p=0,004). 57. kodonda ise hasta grupta 8 tane G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı ve kontrol grubunda polimorfizm saptanmadı. İki grup arasındaki farkta anlamlıydı (p=0,000). 54. kodonda da herhangi bir fark yoktu.

**Tablo 18. AS ve ASD-SPA Arasındaki ve SPA ile Kontrol Grubu Arasındaki İlişki**

| <b>Polimorfizm</b>                 | <b>AS (n:89)</b> | <b>ASD-SPA (n:43)</b> | <b>p</b> | <b>Tüm SPA (n:132)</b> | <b>Kontrol (n:87)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|----------|------------------------|-----------------------|----------|
| <b>R52C C&gt;T heterozigot</b>     | 16(%18)          | 14(%32,6)             | 0,121    | 30(%22,7)              | 9(%10,3)              | 0,019    |
| <b>R52C C&gt;T homozigot</b>       | 2(%2,2)          | 0(%0)                 |          | 2(%1,5)                | 1(%1,1)               |          |
| <b>R52C C&gt;T Polimorfizm yok</b> | 71(%79,8)        | 29(%67,4)             |          | 100(%75,8)             | 77(%88,5)             |          |
| <b>G54D G&gt;A heterozigot</b>     | 20(%22,5)        | 8(%18,6)              | 0,358    | 28(%21,2)              | 25(%28,5)             | 0,291    |
| <b>G54D G&gt;A homozigot</b>       | 3(%3,4)          | 0(%0)                 |          | 3(%2,3)                | 1(%1,1)               |          |
| <b>G54D G&gt;A Polimorfizm yok</b> | 66(%74,2)        | 35(%81,4)             |          | 101(%76,5)             | 61(%70,1)             |          |
| <b>G57E G&gt;A heterozigot</b>     | 7(%7,9)          | 8(%18,6)              | 0,068    | 15(%11,4)              | 0(%0)                 | 0,001    |
| <b>G57E G&gt;A homozigot</b>       | 0(%0)            | 0(%0)                 |          | 0(%0)                  | 0(%0)                 |          |
| <b>G57E G&gt;A Polimorfizm yok</b> | 82(%92,1)        | 35(%81,4)             |          | 117(%88,6)             | 87(%100)              |          |

AS ve ASD-SPA olarak baktığımızda 52. kodon, 54. kodon ve 57 . kodonların kendi aralarında homozigot ve heterozigotluk durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tüm SPA hastalarına baktığımızda kontrol grubuna göre hem R52C C>T heterozigot hem de R52C C>T homozigot polimorfizm fazla saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,019). 54. kodonda ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,291). 57. kodonda kontrol grubunda herhangi bir polimorfizm saptanmazken SPA hastalarında 15 (%11,4) tane G57E G>A heterozigot polimorfizm saptandı. Hasta grubunda da homozigot polimorfizm yoktu. İki grup arasındaki bu fark anlamlı bulundu (p=0,001).

Araştırılan hastalar ve kontrol grubunda bakılan kodonlarda sadece homozigot ve heterozigot polimorfizmların yanında bazı hastalarda ve kontrol grubunda ; R52C C>T heterozigot ile G54D G>A heterozigot, R52C C>T heterozigot ile G57E G>A heterozigot birlikteliği mevcuttu. G54D G>A heterozigot ile G57E G>A heterozigot birlikteliği olmamakla birlikte herhangi bir homozigot polimorfizm ile heterozigot polimorfizm birlikteliğide yoktu. Hiçbir hastada iki homozigot birlikteliği de yoktu.

Hastalarda R52C C>T heterozigot ile G54D G>A heterozigot birlikteliği 5 (%3,7) hastada, R52C C>T heterozigot ile G57E G>A heterozigot birlikteliği 5 (%3,7) hastada mevcuttu. Toplamda 10 (%7,5) hastada çift heterozigotluk mevcuttu. Kontrol grubunda ise sadece R52C C>T heterozigot ile G54D G>A heterozigot birlikteliği 3 (%3,4) kişide mevcuttu. Diğer birliktelikler saptanmadı. Homozigotluk, çift heterozigotluk ve tek heterozigotluk durumlarının hastalıklar ve kontrol grubundaki dağılımı ve arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir (Tablo19,20,21).

**Tablo 19. Hastalar ve Kontrol Grubu Arasındaki Polimorfizm İlişkisi**

| <b>Polimorfizm</b>      | <b>Tüm Hastalar(n:132)</b> | <b>Kontrol(n:87)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|----------|
| <b>Homozigot</b>        | 5(%3,7)                    | 2(%2,3)              | 0,540    |
| <b>Çift Heterozigot</b> | 10(%7,5)                   | 3(%3,4)              | 0,206    |
| <b>Heterozigot</b>      | 53(%40,1)                  | 28(%32,2)            | 0,232    |
| <b>Polimorfizm Yok</b>  | 64(%48,5)                  | 54(%62,1)            | 0,048    |

Hastalar da kontrol grubuna göre homozigotluk , çift heterozigotluk ve heterozigotluk oranları daha fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel bir fark yoktu (sırası ile  $p=0,540$ ,  $p=0,206$ ,  $p=0,232$ ). Kontrol grubunda polimorfizm daha az saptandı ve bu fark anlamlıydı ( $p=0,048$ ).

**Tablo 20. AS ve ASD-SPA Arasındaki Polimorfizm İlişkisi**

| <b>Polimorfizm</b>      | <b>AS(n:89)</b> | <b>ASD-SPA(n:43)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|-----------------|----------------------|----------|
| <b>Homozigot</b>        | 5(%5,6)         | 0(%0)                | 0,113    |
| <b>Çift Heterozigot</b> | 4(%4,5)         | 6(%14)               | 0,054    |
| <b>Heterozigot</b>      | 35(%39,3)       | 18(%41,9)            | 0,781    |
| <b>Yok</b>              | 45(%50,6)       | 19((44,2)            | 0,492    |

ASD-SPA'da homozigot polimorfizm bulunmazken AS hastalarında 5 kişide homozigot polimorfizm saptanmasına rağmen anlamlı değildi ( $p=0,113$ ). Çift heterozigotluk , heterozigotluk ve polimorfizm yokluğu gruplar arasında benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,054$ ,  $p=0,781$ ,  $p=0,492$ ).

**Tablo 21. AS ve ASD-SPA Hastaları İle Kontrol Grubu Arasında Polimorfizm İlişkisi**

| <b>Polimorfizm</b>      | <b>AS(n:89)</b> | <b>Kontrol(n:87)</b> | <b>p</b> | <b>ASD-SPA(n:43)</b> | <b>Kontrol(n:43)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|-----------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|
| <b>Homozigot</b>        | 5(%5,6)         | 2(%2,3)              | 0,260    | 0(%0)                | 2(%2,3)              | 0,316    |
| <b>Çift Heterozigot</b> | 4(%4,5)         | 3(%3,4)              | 0,723    | 6(%14)               | 3(%3,4)              | 0,026    |
| <b>Heterozigot</b>      | 35(%39,3)       | 28(%32,2)            | 0,323    | 18(%41,9)            | 28(%32,2)            | 0,278    |
| <b>Yok</b>              | 45(%50,6)       | 54(%62,1)            | 0,124    | 19((44,2)            | 54(%62,1)            | 0,053    |

AS ve kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı fark yokken ( $p=0,260$ ,  $p=0,723$ ,  $p=0,323$ ,  $p=0,124$ ) ASD-SPA hastalarında çift heterozigotluk daha fazla görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,026$ ).

#### 4.3. Genotipler bakımından grupların Hardy-Weinberg dengesi ile kontrolü

R52C C>T , R54D G>A , R57E G>A genlerinin her biri için, hastaların ve kontrol grubunun genotip dağılımlarının Hardy Weinberg dengesi içinde olduğu belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 22,23,24).

**Tablo 22. R52C C>T Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları**

| Gruplar        | Polimorfizm yok (AA) | Heterozigot (Aa) | Homozigot (aa) | H-W p değeri |
|----------------|----------------------|------------------|----------------|--------------|
| Kontrol (n=87) | 77(%88,5)            | 9(%10,3)         | 1(%1,2)        | 0,2377       |
| AS(n=89)       | 71(%79,8)            | 16 (%18)         | 2(%2,2)        | 0,3516       |
| ASD-SPA (n=43) | 29 (%67,4)           | 14 (%32,6)       | 0              | 0,2023       |

**Tablo 23. R54D G>A Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları**

| Gruplar        | Polimorfizm yok (AA) | Heterozigot (Aa) | Homozigot (aa) | H-W p değeri |
|----------------|----------------------|------------------|----------------|--------------|
| Kontrol (n=87) | 61(%70,1)            | 25(%28,5)        | 1(%1,1)        | 0,3706       |
| AS(n=89)       | 66(%74,2)            | 20 (%22,5)       | 3(%3,4)        | 0,3494       |
| ASD-SPA(n=43)  | 35 (%81,4)           | 8 (%18,6)        | 0              | 0,5012       |

**Tablo 24. R57E G>A Ait Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansları**

| Gruplar        | Polimorfizm yok (AA) | Heterozigot (Aa) | Homozigot (aa) | H-W p değeri |
|----------------|----------------------|------------------|----------------|--------------|
| Kontrol (n=87) | 87(%100)             | 0                | 0              | 0,6994       |
| AS(n=89)       | 82(%92,1)            | 7(%7,9)          | 0              | 0,6994       |
| ASD-SPA(n=43)  | 35 (%81,4)           | 8 (%18,6)        | 0              | 0,5012       |

#### **4.4. Spondiloartritlerde mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizminin hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisi**

Tüm SPA hastalarında 52. kodon, 54. kodon ve 57. kodonda polimorfizm durumları cinsiyet, yaş, semptom yaşı, tanı yaşı, tanı gecikme yılı, schober (cm), el-yer mesafesi, oksiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyon, sakroiliak hassasiyet varlığı, yıllık enfeksiyon sayısı, sigara içiciliği, kullandığı ilaçlar, sakroiliit mevcudiyeti, BASDAİ, BASDAİ aktif/remisyon durumu, BASFİ, sedimantasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP), HLA-B27 durumu açısından araştırıldı. Klinik olarak her bir kodonun klinik ile ilişkisi araştırıldı. Aşağıda klinik ile ilgili fizik muayene, görüntüleme yöntemi, laboratuvar tetkikleri ve demografik özelliklerinin kodonlar ile ilişkisi tabloda verilmiştir (Tablo 25).

Cinsiyet olarak baktığımızda 54. kodonda erkeklerdeki polimorfizm daha fazla saptandı [E/K:19(%33,3) /12(%16,0)]. Erkeklerde polimorfizm görülmesi kadınlara göre 2,62 kat fazla olarak hesaplandı (OR:2,62). 52. kodon ve 57. kodonlarda ise kadınlarda daha fazla polimorfizm görülmesine rağmen istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p=0,117$  ve  $0,268$ ).

Yaş, semptom başlama yaşı ve tanı yaşı 52. ve 57. kodonlarda polimorfizm olmayanlarda daha genç yaşta görülürken, 54. kodondaki polimorfizmde polimorfizm varlığında daha erken yaşta görülmekteydi. Ancak bu farkların istatistiksel bir anlamı yoktu (hepsinde  $p>0,05$ ).

Hastalık tanı gecikme 52. kodonda polimorfizm varlığında artmakta ve geç tanı almaktadır. Polimorfizm olanlarda 6,12 yıl, olmayanlarda 4,34 yıl olarak hesaplandı ve aralarındaki fark anlamlıydı ( $p=0,035$ ). 54. ve 57. kodonlarda fark bulunmadı.

Fizik muayene ile hesaplanan Schober muayenesinde 54. kodonda polimorfizm olması hareket kısıtlılığını arttırdığı görüldü. 54. kodonda polimorfizm olanlarda Schober 3,316 cm olmayanlarda 4,144 cm olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ). Diğer kodonlarda fark anlamlı değildi ( $p=0,763$  ve  $0,270$ ). Aynı şekilde el-yer mesafesi 54. kodonda polimorfizm varlığında yüksek çıkmıştır. Polimorfizm olanlarda 15,58 cm olmayanlarda 9,29 cm olarak bulundu ve fark anlamlıydı ( $p=0,035$ ). Diğer kodonlarda fark yoktu ( $p=0,955$  ve  $p=0,726$ ). Diğer fizik muayenelerden oksiput-duvar, göğüs ekspansiyon ve sakroiliak hassasiyetin polimorfizm ile ilişkisi anlamlı bulunmadı.

Tablo 25. SPA Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi

| Değişken<br>Tüm hastalar<br>(n:132) | 52 kodon polimorfizm<br>(n:132) |       |       | 54 kodon<br>polimorfizm(n:132) |       |       | 57 kodon<br>polimorfizm(n:132) |       |       |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|--------------------------------|-------|-------|--------------------------------|-------|-------|
|                                     | Var                             | Yok   | p     | Var                            | Yok   | p     | Var                            | Yok   | p     |
| Cins(E/K)                           | 10/22                           | 47/53 | 0,117 | 19/12                          | 38/63 | 0,020 | 4/11                           | 53/64 | 0,268 |
| Yaş                                 | 44,63                           | 42,51 | 0,406 | 41,74                          | 43,42 | 0,516 | 46,93                          | 42,52 | 0,198 |
| Semptom Yaşı                        | 33,09                           | 31,55 | 0,495 | 30,71                          | 32,30 | 0,488 | 35,93                          | 31,41 | 0,137 |
| Tanı Yaşı                           | 39,28                           | 35,89 | 0,158 | 35,26                          | 37,16 | 0,435 | 41,80                          | 36,06 | 0,076 |
| Tanı Gecikme Yılı                   | 6,16                            | 4,34  | 0,035 | 4,55                           | 4,85  | 0,976 | 5,87                           | 4,64  | 0,623 |
| Schober(N>5cm)                      | 4,063                           | 3,913 | 0,763 | 3,316                          | 4,144 | 0,014 | 4,40                           | 3,891 | 0,270 |
| EYM(cm)                             | 11,81                           | 10,43 | 0,955 | 15,58                          | 9,29  | 0,035 | 11,07                          | 10,73 | 0,726 |
| OD(cm)                              | 2,78                            | 2,66  | 0,681 | 2,81                           | 2,65  | 0,732 | 4,00                           | 2,52  | 0,931 |
| GE(N> 5cm)                          | 4,266                           | 3,895 | 0,084 | 4,032                          | 3,970 | 0,880 | 4,133                          | 3,966 | 0,449 |
| Sakroiliak<br>Hassasiyet            |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| Yok<br>Var                          | 15                              | 36    | 0,271 | 8                              | 43    | 0,094 | 8                              | 43    | 0,214 |
|                                     | 17                              | 64    |       | 23                             | 58    |       | 7                              | 74    |       |
| Yıllık enfeksiyon<br>sayısı         |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| <3<br>3-6<br>>6                     | 21                              | 50    | 0,213 | 17                             | 54    | 0,790 | 8                              | 63    | 0,938 |
|                                     | 7                               | 24    |       | 6                              | 25    |       | 4                              | 27    |       |
|                                     | 4                               | 26    |       | 8                              | 22    |       | 3                              | 27    |       |
| Sigara                              |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| Kullanıyor<br>Kullanmıyor           | 8                               | 29    | 0,661 | 11                             | 26    | 0,291 | 3                              | 34    | 0,556 |
|                                     | 24                              | 71    |       | 20                             | 75    |       | 12                             | 83    |       |
| Kullandığı ilaçlar                  |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| NSAİ<br>DMARD<br>ANTI-TNF           | 13                              | 31    | 0,559 | 10                             | 34    | 0,091 | 7                              | 37    | 0,086 |
|                                     | 12                              | 47    |       | 10                             | 49    |       | 8                              | 51    |       |
|                                     | 7                               | 22    |       | 11                             | 18    |       | 0                              | 29    |       |
| Sakroiliit                          |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| -<br>+                              | 5                               | 10    | 0,383 | 3                              | 12    | 1,000 | 2                              | 13    | 0,680 |
|                                     | 27                              | 90    |       | 28                             | 89    |       | 13                             | 104   |       |
| BASDAİ                              | 3,99                            | 4,31  | 0,400 | 4,376                          | 4,191 | 0,663 | 3,786                          | 4,292 | 0,415 |
| BASDAİ(N<4)                         |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| Aktif<br>Remisyon                   | 16                              | 56    | 0,553 | 19                             | 53    | 0,389 | 7                              | 65    | 0,515 |
|                                     | 16                              | 44    |       | 12                             | 48    |       | 8                              | 52    |       |
| BASFI                               | 2,359                           | 2,764 | 0,350 | 2,635                          | 2,675 | 0,928 | 2,600                          | 2,674 | 0,899 |
| ESR (mm/saat)                       | 28,75                           | 23,95 | 0,457 | 23,71                          | 25,54 | 0,427 | 30,6                           | 24,41 | 0,105 |
| CRP (mg/dl)                         | 1,757                           | 1,242 | 0,564 | 1,933                          | 1,193 | 0,151 | 0,866                          | 1,431 | 0,292 |
| HLA B-27                            |                                 |       |       |                                |       |       |                                |       |       |
| Pozitif<br>Negatif                  | 10                              | 22    | 0,288 | 4                              | 28    | 0,101 | 3                              | 29    | 1,000 |
|                                     | 22                              | 78    |       | 27                             | 73    |       | 12                             | 88    |       |

Enfeksiyon açısından baktığımızda yıllık enfeksiyon sayılarına bakıldı. Herhangi bir polimorfizm ile anlamlı ilişki bulunmadı. Aynı şekilde sigara durumuyla da hastalık ilişkisi bulunamadı. İlaç kullanıma bakıldığında da NSAİİ, DMARD, ANTI-TNF kullanımı arasında polimorfizm varlığı arasında istatistiksel bir anlam bulunmadı. Sakroiliak MR ve pelvis grafi ile saptanan sakroiliit olanlarla olmayanlar arasında her üç kodonda polimorfizm varlığıyla ilgili ilişki bulunamadı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,751$ ;  $p=1,000$ ;  $p=0,646$ ).

BASDAİ hesaplaması 52. ve 57 kodonda polimorfizm varlığında daha düşük bulundu ancak anlamlı değildi ( $p=0,400$  ve  $0,415$ ). 54. kodonda ise polimorfizm varlığında daha yüksek bulundu ( $p=0,663$ ). BASFİ değerlerine baktığımızda her üç kodonda polimorfizm yokluğunda daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı değildi ( $p=0,350$ ;  $p=0,928$ ;  $p=0,899$ ).

Laboratuvar olarak bakılan sedimantasyon hızı 52. kodon ve 57. kodonda polimorfizm varlığında daha yüksek bulundu, 54 . kodonda polimorfizm yokluğunda yüksek bulunmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,457$ ;  $p=0,427$ ;  $p=0,105$ ). C-reaktif protein (CRP) değerine baktığımızda bu sefer 52. kodon ve 54. kodon polimorfizm varlığında CRP değeri yüksek bulunmasına karşın 57. kodonda polimorfizm yokluğunda yüksek bulundu. Yine aralarındaki farkta anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0,564$ ;  $p=0,151$ ;  $p=0,292$ ). HLA B-27'de ise 54. kodon ve 57. kodonda polimorfizm varlığı HLA- B27 negatif hastalarda daha fazla görülmesine rağmen 52. kodonda polimorfizm varlığı HLA-B27 pozitif hastalarda fazla çıkmıştır. Yine aralarındaki ilişki anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,288$ ;  $p=0,101$ ;  $p=1,000$ ).

Yukarda bakılan fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar değerlerinin aynı şekilde 52. kodon, 54. kodon ve 57. kodon arasındaki ilişkiye AS hastaları ve ASD-SPA hastalarında baktığımız zaman hiçbir veride anlamlı bir fark bulunmadı. Hem AS hem de ASD-SPA ile kodonlar arası ilişki aşağıda verilmiştir (Tablo 26,27).

**Tablo 26. AS Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi.**

| Değişken<br>AS hastaları        | 52 kodon polimorfizm<br>(n:89) |       |       | 54 kodon<br>polimorfizm(n:89) |       |       | 57 kodon<br>polimorfizm(n:89) |       |       |
|---------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|
|                                 | Var                            | Yok   | p     | Var                           | Yok   | p     | Var                           | Yok   | p     |
| <b>Cins(E/K)</b>                | 6/12                           | 45/26 | 0,21  | 18/5                          | 33/33 | 0,18  | 3/4                           | 48/34 | 0,338 |
| <b>Yaş</b>                      | 42,72                          | 40,72 | 0,535 | 38,17                         | 42,15 | 0,178 | 45,14                         | 40,78 | 0,365 |
| <b>Semptom Yaşı</b>             | 30,44                          | 28,49 | 0,439 | 26,61                         | 29,68 | 0,183 | 33,71                         | 28,48 | 0,163 |
| <b>Tanı Yaşı</b>                | 36,56                          | 32,97 | 0,123 | 30,78                         | 34,71 | 0,128 | 40,0                          | 33,16 | 0,103 |
| <b>Tanı Gecikme Yılı</b>        | 6,06                           | 4,48  | 0,202 | 4,17                          | 5,02  | 0,428 | 6,29                          | 4,67  | 0,544 |
| <b>Schober(N&gt;5cm)</b>        | 3,778                          | 3,225 | 0,768 | 2,991                         | 3,780 | 0,052 | 4,286                         | 3,516 | 0,301 |
| <b>EYM(cm)</b>                  | 12,94                          | 11,65 | 0,873 | 16,70                         | 10,24 | 0,054 | 6,71                          | 12,35 | 0,352 |
| <b>OD(cm)</b>                   | 3,67                           | 3,62  | 0,699 | 3,17                          | 3,79  | 0,851 | 7,29                          | 3,32  | 0,793 |
| <b>GE(N&gt;5cm)</b>             | 4,083                          | 3,796 | 0,320 | 3,913                         | 3,833 | 0,988 | 4,143                         | 3,829 | 0,398 |
| <b>Sakroiliak Hassasiyet</b>    |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>Yok</b>                      | 5                              | 21    | 0,881 | 3                             | 23    | 0,58  | 4                             | 22    | 0,187 |
| <b>Var</b>                      | 13                             | 50    |       | 20                            | 43    |       | 3                             | 60    |       |
| <b>Yıllık enfeksiyon sayısı</b> |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>&lt;3</b>                    | 14                             | 37    | 0,089 | 14                            | 37    | 0,922 | 3                             | 48    | 0,700 |
| <b>3-6</b>                      | 3                              | 14    |       | 4                             | 13    |       | 2                             | 15    |       |
| <b>&gt;6</b>                    | 1                              | 20    |       | 5                             | 16    |       | 2                             | 19    |       |
| <b>Sigara</b>                   |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>Kullanıyor</b>               | 6                              | 21    | 0,757 | 9                             | 18    | 0,287 | 0                             | 27    | 0,096 |
| <b>Kullanmıyor</b>              | 12                             | 50    |       | 14                            | 48    |       | 7                             | 55    |       |
| <b>Kullandığı ilaçlar</b>       |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>NSAİ</b>                     | 7                              | 20    | 0,339 | 6                             | 21    | 0,182 | 3                             | 24    | 0,158 |
| <b>DMARD</b>                    | 4                              | 29    |       | 6                             | 27    |       | 4                             | 29    |       |
| <b>ANTI-TNF</b>                 | 7                              | 22    |       | 11                            | 18    |       | 0                             | 29    |       |
| <b>Sakroiliit</b>               |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>-</b>                        | 3                              | 6     | 0,379 | 2                             | 7     | 1,000 | 0                             | 9     | 1,000 |
| <b>+</b>                        | 15                             | 65    |       | 21                            | 59    |       | 7                             | 73    |       |
| <b>BASDAİ</b>                   | 4,688                          | 4,460 | 0,682 | 4,524                         | 4,500 | 0,962 | 3,871                         | 4,560 | 0,407 |
| <b>BASDAİ(N&lt;4)</b>           |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>Aktif</b>                    | 13                             | 43    | 0,360 | 16                            | 40    | 0,444 | 3                             | 53    | 0,416 |
| <b>Remisyon</b>                 | 5                              | 28    |       | 7                             | 26    |       | 4                             | 29    |       |
| <b>BASFi</b>                    |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>ESR (mm/saat)</b>            | 31,83                          | 22,73 | 0,158 | 21,78                         | 25,55 | 0,339 | 28,86                         | 24,21 | 0,446 |
| <b>CRP (mg/dl)</b>              | 1,478                          | 1,437 | 0,602 | 1,606                         | 1,390 | 0,230 | 0,81                          | 1,500 | 0,170 |
| <b>HLA B-27</b>                 |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <b>Pozitif</b>                  | 6                              | 19    | 0,579 | 4                             | 21    | 0,281 | 2                             | 23    | 1,000 |
| <b>Negatif</b>                  | 12                             | 52    |       | 19                            | 45    |       | 5                             | 59    |       |

**Tablo 27. ASD-SPA Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 52, 54 ve 57 Polimorfizm Dağılımı İle İlişkisi**

| Değişken<br>ASD- SPA<br>hastaları | 52 kodon polimorfizm<br>(n:43) |       |       | 54 kodon<br>polimorfizm(n:43) |       |       | 57 kodon<br>polimorfizm(n:43) |       |       |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|
|                                   | Var                            | Yok   | p     | Var                           | Yok   | p     | Var                           | Yok   | p     |
| Cins(E/K)                         | 4/10                           | 2/27  | 0,077 | 1/7                           | 5/30  | 1,000 | 1/7                           | 5/30  | 1,000 |
| Yaş                               | 47,07                          | 46,9  | 0,966 | 52,0                          | 45,8  | 0,203 | 48,5                          | 46,6  | 0,699 |
| Semptom Yaşı                      | 36,50                          | 39,03 | 0,508 | 42,5                          | 37,23 | 0,250 | 37,88                         | 38,29 | 0,929 |
| Tanı Yaşı                         | 42,79                          | 43,03 | 0,949 | 48,13                         | 41,77 | 0,170 | 43,38                         | 42,86 | 0,912 |
| Tanı Gecikme Yılı                 | 6,29                           | 4,00  | 0,116 | 5,63                          | 4,54  | 0,250 | 5,50                          | 4,57  | 0,838 |
| Schober(N>5cm)                    | 4,429                          | 4,862 | 0,314 | 4,250                         | 4,829 | 0,272 | 4,500                         | 4,771 | 0,340 |
| EYM(cm)                           | 10,36                          | 7,45  | 0,859 | 12,38                         | 7,49  | 0,657 | 14,88                         | 6,91  | 0,078 |
| OD(cm)                            | 1,64                           | 0,31  | 0,156 | 1,75                          | 0,51  | 0,844 | 1,13                          | 0,66  | 0,217 |
| GE(N>5cm)                         | 4,50                           | 4,138 | 0,224 | 4,375                         | 4,229 | 0,868 | 4,125                         | 4,286 | 0,702 |
| Sakroiliak Hassasiyet             |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| Yok<br>Var                        | 10                             | 15    | 0,325 | 5                             | 20    | 1,000 | 4                             | 21    | 0,701 |
|                                   | 4                              | 14    |       | 3                             | 15    |       | 4                             | 14    |       |
| Yıllık enfeksiyon sayısı          |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| <3<br>3*6<br>>6                   | 7                              | 13    | 0,924 | 3                             | 17    | 0,442 | 5                             | 15    | 0,593 |
|                                   | 4                              | 10    |       | 2                             | 12    |       | 2                             | 12    |       |
|                                   | 3                              | 6     |       | 3                             | 6     |       | 1                             | 8     |       |
| Sigara                            |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| Kullanıyor<br>Kullanmıyor         | 2                              | 8     | 0,456 | 2                             | 8     | 1,000 | 3                             | 7     | 0,362 |
|                                   | 12                             | 21    |       | 6                             | 27    |       | 5                             | 28    |       |
| Kullandığı ilaçlar                |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| NSAİ<br>DMARD<br>ANTI-TNF         | 6                              | 11    | 0,757 | 4                             | 13    | 0,692 | 4                             | 13    | 0,692 |
|                                   | 8                              | 18    |       | 4                             | 22    |       | 4                             | 22    |       |
|                                   | 0                              | 0     |       | 0                             | 0     |       | 0                             | 0     |       |
| Sakroiliit                        |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| -<br>+                            | 2                              | 4     | 1,000 | 1                             | 5     | 1,000 | 2                             | 4     | 0,308 |
|                                   | 12                             | 25    |       | 7                             | 30    |       | 6                             | 31    |       |
| BASDAİ                            | 3,10                           | 3,948 | 0,197 | 3,950                         | 3,60  | 0,669 | 3,71                          | 3,66  | 0,950 |
| BASDAİ(N<4)                       |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| Aktif<br>Remisyon                 | 3                              | 13    | 0,186 | 3                             | 13    | 1,000 | 4                             | 12    | 0,443 |
|                                   | 11                             | 16    |       | 5                             | 22    |       | 4                             | 23    |       |
| BASFİ                             | 1,550                          | 1,928 | 0,227 | 2,163                         | 1,723 | 0,340 | 2,238                         | 1,706 | 0,542 |
| ESR (mm/saat)                     | 24,79                          | 26,93 | 0,357 | 29,25                         | 25,54 | 0,767 | 32,13                         | 24,89 | 0,134 |
| CRP (mg/dl)                       | 2,115                          | 0,763 | 0,413 | 2,872                         | 0,822 | 0,963 | 0,916                         | 1,269 | 0,522 |
| HLA B-27                          |                                |       |       |                               |       |       |                               |       |       |
| Pozitif<br>Negatif                | 4                              | 3     | 0,190 | 0                             | 7     | 0,315 | 1                             | 6     | 1,000 |
|                                   | 10                             | 26    |       | 8                             | 28    |       | 7                             | 29    |       |

AS ve ASD-SPA hastaların polimorfizm ile hastalık tutulum şekilleri arasındaki ilişkiye bakıldı. AS hastaları periferik yada aksiyel tutulum şeklinde alındı. ASD-SPA hastaları periferik, aksiyel ve periferik+aksiyel tutulum şeklinde alındı. Polimorfizm varlığı yada yokluğunun hastalık tutulum şekli üzerine etkisi araştırıldı. Her iki grupta da anlamlı fark bulunamadı. AS hastalarının verileri aşağıdaki tablodadır (Tablo28).

**Tablo 28. AS Hastalarının Tutulum Şekli İle Polimorfizm İlişkisi**

| AS hastaları<br>(n:89)   | 52 kodon polimorfizm<br>(n:89) |           |       | 54 kodon<br>polimorfizm(n:89) |           |       | 57 kodon<br>polimorfizm(n:89) |           |       |
|--------------------------|--------------------------------|-----------|-------|-------------------------------|-----------|-------|-------------------------------|-----------|-------|
|                          | Var                            | Yok       | p     | Var                           | Yok       | p     | Var                           | Yok       | p     |
| <b>Aksiyel</b>           | 14(%25,5)                      | 41(%74,5) | 0,292 | 12(%21,8)                     | 43(%78,2) | 0,270 | 2(%5,9)                       | 32(%94,1) | 0,704 |
| <b>Periferik+Aksiyel</b> | 5(%14,7)                       | 29(%8,5)  |       | 11(%32,4)                     | 23(67,6)  |       | 5(%9,1)                       | 50(%90,9) |       |
| <b>Toplam</b>            | 19(%21,3)                      | 70(%78,7) |       | 23(%25,8)                     | 66(%74,2) |       | 7(%7,9)                       | 82(%82,1) |       |

Hastaların R52C C>T heterozigot, R52C C>T homozigot, G54D G>A heterozigot, G54D G>A homozigot, G57E G>A heterozigot, R52C C>T heterozigot+ G54D G>A heterozigot, R52C C>T heterozigot+ G57E G>A heterozigot ve polimorfizm olmayanların kendi aralarında cinsiyet, yaş, semptom yaşı, tanı yaşı, tanı gecikme yılı, schober(cm), el-yer mesafesi, oksiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyon, sakroiliak hassasiyet varlığı, yıllık enfeksiyon sayısı, sigara içiciliği, kullandığı ilaçlar, sakroiliit, BASDAİ, BASDAİ aktif/remisyon durumu, BASFİ, sedimantasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP), HLA-B27 durumu ile ilişkisi arasında Spearman's rho testiyle korelasyona ve Ki-Kare testi ile bakıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

Spondiloartropatiler bir grup kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklardır. Bu hastalıklar heterojendirler ama aksiyel iskelet ve sakroiliak eklem tutulumu, özellikle alt ekstremitte tutulum gösteren periferar artrit, entezopati, eklem dışı tutulumlar, romatoid faktör negatifliği, HLA-B27 ile genetik birliktelik ve ailesel yatkınlık gibi ortak özellikler göstermektedir. Spondiloartropatiler (SPA); ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili spondiloartropati (IBD) ve diferansiye olmamış spondiloartropati (DO-SPA) hastalıklarını içermektedir (8,93).

Çalışmalar spondiloartropatilerin etnik gruplar ve popülasyonlar arasındaki prevalans farkın toplumdaki HLA-B27 sıklığına bağlı olduğunu göstermiştir (94). HLA-B27 antijeninin özellikle ankilozan spondilit olmak üzere spondiloartropati ile birlikteliği mevcuttur (95,96). Radyografik ilerlemenin sebeplerinin biride HLA-B27 pozitifliği olduğu düşünülmektedir (97,98). Batı ülkelerinde HLA-B27 pozitifliğinin %90'dan fazla olduğu gösterilmiştir (99).

Tipik kas iskelet sistemi semptomları periferar (artrit, entezit, daktilit) yada aksiyel (sakroiliit, spondilit) hastalıkların her biri için ayrı ayrı yada ikisinin birlikteliği olduğu hastalıklar olarak bölünmüştür. Ankilozan spondilit de aksiyel spondiloartropatinin klasik bir formu olarak konvansiyonel radyografide sakroiliak eklemlerde inflamasyon ve yapısal hasarın gösterildiği hastalıktır (49,100).

Benzer semptom ve belirtiler olan birçok hastanın aktif sakroiliitleri MR ile gösterilmektedir. 2009 yılında ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) aksiyel SPA için radyografik sakroiliit ile birlikte olan ve olmayan şeklinde yeni bir sınıflama kriteri geliştirdi (101).

Bir çok çalışmada nr-axSPA (non-radyographic axial SPA-radyografik olmayan aksiyel spondiloartropati) ile ankilozan spondilit karşılaştırılmıştır. İki grup arasında benzer hastalık aktivitesi, ılımlı fonksiyonel kayıp ve sağlıklı yaşam kalitesi çıkmakla birlikte radyografik olmayan aksiyel spondiloartropatili hastalar genellikle kadındı, kısa ortalama hastalık süresi ve düşük akut faz reaktan seviyeleri mevcutmuş (100,102,103). Bu hastaların %10-12'si iki yıl içinde ankilozan spondilite progrese olmuş ve bu iki hastalık ortak patogenezin farklı fazları olarak düşünülmüş.

Ankilozan spondilit öncelikle omurga ve sakroiliak eklemleri tutan spondiloartropatilerin kronik inflamatuvar bir prototip hastalığıdır (104,105).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha iyi anlaşılmıştır ki spondiloartropati etyopatogenezinin altında immünogenetik, moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar yatmaktadır (106). Ankilozan spondilitin yaygın olarak kabul gören patogenezi ise HLA-B27 pozitif ve genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyon gibi çevresel uyarıların ankilozan spondilitin tipik otoimmün cevabını başlatmasıdır (104).

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) kompleman sisteminin bir bileşenidir. Doğal immünitinin bir parçası olan kompleman sistemi üç aktivasyon yolu üzerinden işlev görür. Bunlar klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu olarak isimlendirilir. MBL lektin yolağında görev alır (1,2). MBL'nin fonksiyonlarına bakacak olursak opsonizasyon, patojenlerin fagositozu, kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederek mikroorganizmaların lizisini sağlaması ve apoptotik hücrelerin ortamdan temizlenmesi sayılabilir (107,108,109). MBL geni 10. kromozomun uzun kolu (q11.2-q21) üzerinde yerleşmiş ve dört ekzondan oluşmaktadır (110,111). MBL geninin birinci ekzonunda üç tip polimorfizm saptanmıştır. Bunlar kodon 52 (CGT®TGT, Arg52Cys, allel D), kodon 54 (GGC®GAC, Gly54Asp, allel B) ve kodon 57 (GGA® GA A, Gly57Glu, allel C)'de meydana gelmektedir. Ekzon 1'deki wild tip 'A' olarak B,C ve D 'deki varyantlar 'O' olarak gösterilmektedir. Mutant MBL enzimatik yıkıma uğrayarak MBL seviyelerinin düşmesine ve MBL fonksiyonlarının kaybına neden olmaktadır (112,113). MBL geninin promotör bölgesinde de birkaç polimorfizm saptanmıştır. Bu polimorfizmler -550 (H/L varyantı, G>C), -221 (X/Y varyantı, G>C) ve +4 nükleotid pozisyonundaki (P/Q varyantı, C>T) polimorfizmleridir (92,114,115). X varyantını taşıyan -221 lokusu MBL ekspresyonunu etkili bir şekilde azaltmaktadır. MBL geninin A alleli ile HYP, LYP, LYQ ve LXP haplotipleri arasında sıkı bir bağlantı dengesizliği olduğundan HYPA, LYPA, LYQA ve LXPA gibi haplotipler sık görülmektedir. Bu haplotipler yüksek, orta derecede yüksek ve düşük promotör aktivitesine sahiptirler (115).

MBL polimorfizm ve MBL seviyesi düşüklüğü arasındaki bağlantı sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi romatolojik hastalıklarda gösterilmiştir (116,117). MBL geni ve ankilozan spondilit yatkınlık oluşturan genler aynı kromozom üzerinde yakın lokuslarda oldukları için araştırma yapılmıştır (118,119,120).

MBL gen polimorfizm ile ankilozan spondilit arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Spondiloartropatilerde MBL gen polimorfizm çalışması ülkemizdeki ilk çalışmalardan biri olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ankilozan spondilit ve spondiloartropati hastalarının genel özelliklerine baktığımız zaman; M.Y.Tayel ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında Mısır popülasyonunda spondiloartropati hastalarının klinik özellikleri araştırılmış. Çalışmaya göre bir yıl boyunca toplanan 75 hastanın 34 (%64)'ü ankilozan spondilit, 23 (%45,3)'ü psöriyatik artrit, 15 (%18,7)'i juvenil (<16 yaş) ankilozan spondilit, 2 (%2,7)'si reaktif artrit ve biri de inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili SPA olarak tespit edilmiş. Diferansiye olmamış SPA hiç yokmuş. 63'ü erkek ve 12'si kadınmış. Yaş ortalamaları 37,44 , ortalama hastalık süresi 11,85 yılmiş, hastalık tanı yaşı 24,1 yıl olarak hesaplanmış. Hastaların klinik olarak ise 37 (%49,3)'sin de sakroiliit saptanmış. 24 (%32) hastada periferik artrit, 22 (%29,3) hastada entezit saptanmış. Yine klinik olarak bakılan ve hesaplanan BASDAİ skoru 4,16, BASFİ skoru 5,12 olarak hesaplanmış. Spinal mobilite muayenesi olarak bakılan göğüs ekspansiyonu 2,87 cm, oksiput-duvar mesafesi 7,14 cm ve intermalleolar mesafe 82,12 cm hesaplanmış. Laboratuvar olarak bakılan ESR 36,79 (h/mm) ve hastaların %58,6 HLA-B27 pozitifliği saptanmış. Yine aynı çalışmada %13,9 hasta biyolojik ajan kullanmaktaymış. %3,9'u sadece NSAİ kullanmaktaymış. Diğer hastalar NSAİ+DMARD ilaçlarından birini ve glukokortikoid yada hidroksiklorokoni yalnız kullanmaktaymış. Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların %67,4 (n:89)'ü AS hastası 36 (%27,2)'sı DO-SPA , %4,5 (n:6)'i psöriyatik artrit ve biri de reaktif artrit hastasıydı. Bizim çalışmanın yaş ortalaması 43,02 yıldır. Hastalık tanı yaşı 36,71 ve semptom başlama yaşı 31,92 yıl olarak bulduk. Tanı yaşı ve semptom başlama yaşı olarak baktığımız da daha geç tanı aldığını bulduk. Bizde bakılan göğüs ekspansiyonunu 3,98 cm, oksiput-duvar mesafesini 2,69 cm, BASDAİ skorunu 4,234, BASFİ skorunu 2,666, ESR 25,11 (mm/h) olarak bulduk. BASDAİ skoru benzer bulundu. ESR ve BASFİ skorları daha düşük bulundu. Biz AS hastalarının 80 (%89,9)'nin de sakroiliit bulduk. Diğer çalışmaya göre fazla sayıda ve oranda sakroiliit saptadık. HLA-B27 pozitifliği %24,2 (n:32) hastada saptandı. Bizim bulduğumuz sonuç SPA hastalarında saptanan HLA-B27 pozitifliği oranının çok altında kalmaktaydı. Bunun sebebinin ise laboratuvar ilişkili olabileceği üzerinde durmaktayız. HLA-B27'ye flowsitometri yöntemi ile bakıldı. Daha hassas yöntemlerle bakılması

durumunda bu oranın daha yüksek çıkacağını düşünmekteyiz. Yine aynı çalışmada Türkiye HLA-B27 pozitifliğinin ortalama %70 gibi bir değer olduğunu bildirmektedir (121). Yine bizde hastaların %22'si biyolojik ajan ve %33,3'ü sadece NSAİİ ilaçlarını kullanmaktaydı. Bunun sebebi ise SPA alt grup hastalık dağılımının farkı olması (M.Y.Tayel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psöriyatik artriti sayısı fazla ve DO-SPA hastası olmaması) ve tedaviye yaklaşım farklılıkları olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz (122).

Mohammed Hammoudeh ve arkadaşlarının yaptığı orta-doğu ülkelerinde çok uluslu araştırmada SPA hastalarının klinik özelliklerine bakılmış. Toplam 169 hasta alınmış. 74 (%43,8)'ü ankilozan spondilit, 61 (%36,2)'i psöriyatik artritis, 10 (%5,9)'u inflamatuvar barsak ilişkili SPA, 5 (%2,9)'i reaktif artritis, 19 (%11,2)'u DO-SPA hastasından oluşmaktaymış. Aksiyel tutulum %36,1, periferel tutulum %39 ve periferel+aksiyel tutulum %22,5 oranlarındaymış (%2,4 bilinmiyor). Bizim çalışmamızda periferel tutulum daha az, aksiyel tutulum ve periferel+aksiyel tutulum daha fazlaydı. Bu da yine hastalık dağılımı ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Radyografik sakroiliit tutulumu 74 AS hastasından 61 (%82,4)'in de bulunmuş olup bu oran bizim AS hastalarında bulduğumuz değerle uyumludur. Yine aynı çalışmada bakılan HLA-B27 pozitifliği %37,9 (n:64) oranında saptanmış. Bizim bulduğumuz değer %24,2'di. HLA-B27 pozitifliği açısından bakacak olursak buda Ortadoğu ülkeleri ile bizim yakın HLA-B27 pozitifliği genetiğine sahip olduğumuzu göstermesi açısından değerlendirilebilir. İlaç kullanımı da bizim sonuçlarla arasında benzerlik göstermektedir. %33,7 hasta biyolojik ajan kullanmaktadır. ESR 24,9 mm/h, CRP1,79 mg/dl , semptom başlama yaşı 32,3; ortalama tanı yaşı 34,9 yıl bulunmuş. Bu bulunan değerler bizim verilerle paralellik gösteriyordu. Ortadoğu ülkelerinde %25-%75 arasında HLA-B27 pozitifliği saptanırken, Batı Avrupa ülkelerinde bu oran >%90 rapor edilmiş. Ülkeler arası bu farkın olması yine bahsettiğimiz gibi etnik gruplar ve farklı coğrafyadaki popülasyonların HLA-B27 üzerindeki etkisini göstermektedir (123).

Son zamanlarda tartışılan diğer konu ankilozan spondilit hastalarında radyografik olarak sakroiliit saptanmayan hastalardır. Bizim çalışmamızda ankilozan spondilit hastalarının 80 (%89,9)'in de sakroiliit radyografi ile saptanmış; ankilozan spondilit dışı SPA hastalarının 37 (%86)'sin de sakroiliit saptanmış geri kalan hastalarda sakroiliit saptanmadan tanı koyulmuştur. Yapılan çalışmalarda ortalama AS hastalarının

%10'un da sakroiliit saptanmadan tanı koyulduğu rapor edilmiştir. Hyemin Jeong ve arkadaşlarının yaptığı radyografik olmayan SPA hastaları ile ankilozan spondilit hastalarının klinik özelliklerin karşılaştırıldığı G.Kore'de yapılan çalışmada kısa takip süresi olan ve benzer klinik özelliklere sahip hastalara bakıldığında daha geç yaşta tanı konuluyor olması, kadınlarda daha fazla olması, akut faz reaktanlarının daha düşük olduğu sonucuna varılmış (124). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da tanı yaşı ve semptom başlama yaşının adı geçen çalışmaya göre hastalığın daha geç oluştuğu ve akut faz reaktanlarının daha düşük, klinik olarak daha iyi oldukları görüldü.

MBL polimorfizminin ve MBL eksikliğinin ilişkisi romatolojik hastalıklarla birlikteliği daha önce gösterilmişti. Bhawna Gupta ve arkadaşlarının Hindistan'daki romatoid artrit MBL ilişkili çalışmasında 54. kodonda ve -550 SNP polimorfizm oluşması romatoid artrit gelişmesinde etken olduğu ve hastalık progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (125). Yine Isabela Goeldner ve arkadaşlarının çalışmasında Brezilya'da romatoid artrit ve MBL polimorfizm arasında ilişki saptanmıştır. Özellikle kodon 54 ve haplotiplerindeki polimorfizmler hastalık ile ilişkili bulunmuştur (126). Maury C.P.J. ve arkadaşlarının romatoid artrite sekonder gelişen amiloidoz ile MBL gen polimorfizm arasında ilişkisini göstermişlerdir. Genetik olarak riskinin arttığını gösterilmiş. Kodon 54'te %50 oranında polimorfizm saptamışlardır (127). Bunların yanında romatoid artrit ile MBL gen polimorfizm arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (128).

J.Kim ve arkadaşları Behçet hastalığı ile MBL gen polimorfizm arasında ilişki bulamamalarına rağmen nörolojik tutulum, göz tutulumu ve oral ülserler ile kodon 54 polimorfizm arasında ilişki bulmuşlardır (129).

Paula Sandrin-Garcia ve arkadaşları sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığının gelişmesinde MBL'nin önemini vurgulamışlar. MBL yüksek seviyeleri hastalığa karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Polimorfizmlerin klinikle ilişkisini göstermişlerdir (özellikle renal patoloji) (130). Yine Vandana Pradhan ve arkadaşları SLE hastalarının klinik bulgularının MBL gen polimorfizm ile ilişkisini göstermişlerdir. Normal sağlıklı insanlara göre kodon 54 ve kodon 52 çift heterozigotluğunun renal hasar üzerine etkisi gösterilmiştir (131). Wang Z.Y. ve arkadaşları Sjögren Sendromu ile 54. kodon polimorfizm arasında ilişki saptamışlardır. %28,9 heterozigot ve %1,9 homozigot polimorfizm saptamışlar ve hastalığın MBL polimorfizm yüzünden olma

olasılığının arttığı bildirilmiştir (132). Yine Song G.G. ve arkadaşları Sjögren Sendromu'nda kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmlerin hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir (133).

Görüldüğü üzere romatolojik hastalıkların bazılarında hastalık gelişmesindeki rolü ve klinik olarak etkilenmelerinde MBL polimorfizminin önemi gösterilmiş. Daha çok kodon 54 ve SNP üzerinde saptanan polimorfizmler hastalık gelişmesi ve klinik olarak etkilenmesinde önemi gösterilmiş. Bizim çalışmamızda ise tüm SPA hastaların da MBL gen polimorfizmini her üç kodonda da saptadık. Sağlıklı kontrol ile karşılaştırdığımızda hastalık olma olasılığı kodon 52 ve kodon 57'de anlamlı çıktı. Klinik olarak ise anlamlı bulunmadı.

Spondiloartropati ve ankilozan spondilit ile MBL gen polimorfizminin araştırıldığı literatürde pek çalışma bulunmamaktadır. Churl Hyun Im ve arkadaşlarının yaptığı araştırma literatürde ankilozan spondilit hastalarında MBL gen polimorfizmin araştırıldığı tek örnek olarak görülmektedir. RA ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda MBL eksikliği ve polimorfizm ilişkisi gösterildiği için çalışmaya karar verilmiş. Ayrıca ankilozan spondilit yatkınlığına sebep olan gen ve MBL geni yakın kromozomda yer almaktadır. Bu çalışmaya 95 ankilozan spondilit hastası ve 252 sağlıklı kontrol alınmış. Cinsiyet, yaş, ailesel, ankilozan spondilit öyküsü, üveit öyküsü ve HLA-B27'ye bakılarak kaydedilmiş. MBL polimorfizm için RFLP (restriction fragment length polimorfizm) yöntemi ile bakılmış. Çalışmada ekzon 1'de bulunan 52. kodon ve 57. kodonda herhangi bir varyant allel bulunmamış (hasta ve sağlıklı kontrol grubu; 347 kişi arasından). Ankilozan spondilit olma olasılığı ve MBL tek nükleotid polimorfizm (-550 HL, -221 Y/X, +4 P/Q) yada kodon 54 polimorfizmi arasında önemli bir birliktelik saptanmamış. Yine aynı şekilde yüksek (YA/YA, YA/XA), orta (XA/XA, YA/O) ve düşük (XA/O,O/O) MBL üretici genetik gruplar arasında bir ilişki saptanamamış. MBL tek nükleotid polimorfizm (SNP) ile hastalığın klinik özellikleri, periferik eklem ilişkisi, üveit, ankilozan spondilit aile hikayesi yada HLA-B27 pozitifliği arasında bir ilişki bulunamamış. Klinik özellikleri ise sırası ile yaş  $30 \pm 9$ , 87 hasta erkek-sekiz kadın , periferik eklem tutulumu 71 (%75,5), üveit 30 (%32,6), HLA-B27 pozitifliği 93 (%97,9) ve dokuz (%15,8) ailesel AS öyküsü mevcut hastalardan oluşuyormuş (134).

Yine aynı çalışmada MBL polimorfizmindeki haplotiplere bakılmış. LYPB anlamlı derecede ankilozan spondilit hastalarında kontrol grubuna göre düşük çıkmış

( $p=0,008$ ). LYPA ve HYPB haplotip frekanslarında ise ankilozan spondilit hastalarında kontrol grubuna göre fazla çıkmış ( $p=0,019$  ve  $p=0,011$ ). Ankilozan spondilit hastaların klinik özellikleri ile MBL haplotipleri arasında bir ilişki saptanamamış. Sonuç olarak çalışmalarında MBL gen polimorfizminin haplotipleri ile ankilozan spondilit arasında bir ilişki bulunmuştur. Ankilozan spondilit olma olasılığında MBL gen polimorfizm rol oynamaktadır şeklinde bildirmişlerdir (134). Bizdeki çalışmada da yine aynı şekilde ankilozan spondilit dahil olmak üzere spondiloartropatilerde MBL gen polimorfizme bakıldı. Biz RFLP yöntemi kullanmadık onun yerine MBL Sequencing Kitleri (sekanslama işlemi) kullanıldı. MBL geninin ekzon 1'deki 52. kodon, 54. kodon ve 57. kodonlardaki polimorfizmlara bakıldı. Promotör bölgedeki polimorfizmlere bakılmadı ve bu bölgedeki haplotipler değerlendirilmedi. Yukarda bahsedilen çalışmada kodon 52 ve 57'de polimorfizm saptanmadığı söylenmişti. Çalışmamızda ekzon 1 incelemesin de her üç kodonda polimorfizm saptadık. 52. kodonda 30 (%22,7) heterozigot ve 2 (%1,5) homozigot polimorfizm saptandı. 54. kodonda baktığımız zaman 28 (%21,2) hastada heterozigot ve 3 (%2,3) hastada homozigot polimorfizm saptandı ve iki kodonda benzer sayıda polimorfizm saptandı. 57. kodonda ise 15 (%11,4) heterozigot polimorfizm saptandı. Kontrol grubu ile tüm spondiloartropatileri karşılaştırdığımız zaman 52. kodon ve 57. kodonda polimorfizmler anlamlı bulundu ( $p=0,019$  ve  $p=0,001$ ). Ankilozan spondilit ile kontrol grubu arasında sadece 57. kodonda anlamlı fark bulundu ( $p=0,014$ ). Klinik olarak baktığımız zaman ise polimorfizm ile ankilozan spondilit hastalığın klinik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde ankilozan spondilit dışı spondiloartropatlere de baktığımız zaman her üç polimorfizm ile hastalık klinik arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bakılan sakroiliit durumu, HLA-B27 pozitifliği, aksiyel veya periferik tutulumlar ve cinsiyet arasında her üç kodonda gelişen polimorfizm arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bahsedilen çalışmaya göre farklılıklarından en önemlisi polimorfizm saptanmayan genlerde bizim çalışmamızda anlamlı derecede polimorfizm saptanması olmuştur. Ankilozan spondilit olma olasılığı ile gen polimorfizm arasında güçlü bir ilişki gösterilmiş ama aynı ilişki klinik ile gösterilememiştir.

MBL gen polimorfizm ile spondiloartropati arasında yapılan başka bir çalışma bulunmamasına rağmen MBL seviyesi ile spondiloartropati arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Sibel Zehra Aydın ve arkadaşları spondiloartropati hastalarında

MBL seviyelerine bakmışlar. Çalışmada 107 AS hastası, 43 DO-SPA hastası ve 74 sağlıklı kontrol alınmış. Ortalama MBL seviyesi ve MBL eksikliği prevalansı karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır (135).

Yine Sibel Zehra Aydın ve arkadaşları ankilozan spondilit hastalarda MBL seviyesi ile hastaların radyografik hasarı arasında ilişkiye bakılmış. 191 AS hastası ve 85 sağlıklı kontrol alınmış. HLA-B27, ESR, CRP, BASDAİ ve BASFI değerleri ile MBL seviyeleri arasında gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Grafler çekilerek hesaplanan BASRI ve mSASSS değerleri hesaplanarak kaydedilmiş. AS hastalarında MBL eksikliği ile radyografik hasar arasında bir ilişki bulunamamış. Bizim çalışmada MBL seviyesine bakılmadı, ancak MBL polimorfizm ile MBL eksikliği çalışmalarda gösterilmiş bir durumdur. Bizim çalışmada HLA-B27, ESR, CRP, BASDAİ ve BASFI ile MBL gen polimorfizmi arasında bir ilişki yoktu. Radyografik hasar oluşturacak verilere bakılmadı (136).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda MBL gen polimorfizmi ile SPA ilişkisini gösteren Türkiye'de yapılan ilk ve tek çalışmadır. Göreceli olarak düşük sayıda örnekle yapılmasına rağmen MBL gen polimorfizmi tüm SPA hastalarında kodon 52 ve kodon 57'de belirgin derecede yüksek bulundu. Sağlıklı kontrol grubuna göre ASD-SPA hastalarında kodon 52 ve kodon 57; AS hastalarında sadece kodon 57'de anlamlı bir fark bulundu. Klinik olarak ise hem AS hem de ASD-SPA hastaları ile MBL gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmadı. Bu yüzden MBL gen polimorfizminin hastalığa yatkınlık açısından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Özellikle spondiloartropati hastalarında MBL geni 52. kodon ve 57. kodonda ki polimorfizm oranları topluma göre daha sıktır.
2. Spondiloartropati hastalarında MBL geni kodon 52, kodon 54 ve kodon 57'de polimorfizm saptandı. Her üç kodonda birlikte görülen polimorfizm saptanmadı.
3. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda MBL geni kodon 52 ve kodon 54'te hem heterozigot hem homozigot polimorfizm saptanırken, hastalarda kodon 57'de sadece heterozigot polimorfizm saptandı. Kontrol grubunda kodon 57'de polimorfizm saptanmadı.
4. Spondiloartropati ile kontrol grubu arasında MBL geni 52. kodon ve 57. kodon polimorfizmleri yönünden anlamlı fark bulundu.
5. Ankilozan spondilit ile kontrol grubu arasında sadece MBL geni 57. kodon polimorfizmlerinde anlamlı fark bulundu.
6. MBL gen polimorfizm ile hastalardaki çeşitli klinik parametreler, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri (sakroiliit) arasında ilişki saptanmamıştır.
7. Spondiloartropati hastalarının aksiyel veya periferik tutulum şekli ile MBL gen polimorfizm arasında ilişki saptanmamıştır.
8. Erkek spondiloartropati hastalarında kadınlara göre semptomlar daha erken başladığı ve erken tanı aldığı gözlemlendi.
9. Erkek hastaların spinal mobilite ölçümleri kadın hastalara göre daha kısıtlıydı.
10. Ankilozan spondilit hastalarında ASD-SPA hastalarına göre spinal mobilite ölçümleri daha kısıtlı ve BASDAİ-BASFİ değerleri daha yüksek bulundu.
11. Yapılan çalışma göreceli olarak düşük hasta sayısı ile yapılmıştır. Klinik ve hastalık üzerine etkisi açısından daha net bilgi için MBL gen polimorfizmin daha fazla hasta sayısı ile çalışılması önerilir.

## KAYNAKLAR

1. **Degn SE, Thiel S, Jensenius JC.** New perspectives on mannan-binding lectin-mediated complement activation. *Immunobiology*. 2007; 212:301-11.
2. **Ertuğrul Erken, Manno Bağlayıcı Lektin Eksikliği ve Klinik Bulgular,** *Archives Medical Review Journal* 2013; 22(4):565-574
3. **Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG.** Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Intern Med J*. 2005; 35:548-55.
4. **Atkinson JP.** Complement System. *In Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed.* (Eds ED Haris, RC Budd, GS Firestein, MC Genovese, JS Sargent, S Ruddy): 342-55. USA, Elsevier Saunders, 2005.
5. **Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP et al.** Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*. 1995; 155:3013-20.
6. **Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO.** Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun*. 2006; 7:85-94.
7. **Arasıl T.** Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2000: 1577-1591.
8. **Khan MA.** Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136: 896 –907.
9. **Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J.** Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 401– 417.
10. **Özgöçmen S (Ed),** Ankilozan Spondilit Özel Sayısı; Türkiye Klinikleri İmmunoloji Romatoloji 2011; vol:4 sayı:1
11. **Vander Cruysen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al.** The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in Daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (8):1072-7.
12. **Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG.** Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24
13. **Sampaio-Barros, P.D., Bertolo, M.B., Kraemer, M.H., Neto, J.F., ve Samara, A.M.** Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*, 2001. 28(3): p.560-5.
14. **Calin A, Brophy S, Blake D.** Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999;354:1687-90.
15. **Falkenbach, A., Franke, A., ve van der Linden, S.** Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*, 2003.30(10): p. 2186-92.

16. **Zink, A., Braun, J., Listing, J., ve Wollenhaupt, J.** Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol*, 2000. **27**(3): p. 613-22
17. **Brown MA.** Breakthrough in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47(2):132-7
18. **Kelley J, Walter L, Trowsdale J.** Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics* 2005; **56**:683-695.
19. **McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al.** Histological assesment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61 (6):534-7
20. **Beaten D, Moller HJ, Delanghe J, et al.** Association of CD 163C macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondyloarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1611-23
21. **Bingöl Ü.** Ankilozan Spondilitte Etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Ankilozan Spondilit Özel Sayısı* 2011;1:7-15
22. **Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al.** Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38 (4):499-505
23. **Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde.** Etiyoloji ve patogenez. Enfeksiyon ve spondilartrit. *Çç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık*;2008;s.38-52
24. **D.L. Longo, D.L. Kasper, J.L. Jameson:** The Spondyloarthritides Pathogenesis. *Harrison Internal Medicine*, 18th ed, 2012:2774.
25. **M. Rudwaleit, S. Siebert, Z. Yin, et al:** Low T cell production of TNF-alpha and INFgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF- 308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2000;60:36-42
26. **Kabasakal Y.** Spondilartritler. Doğanavsargil E, Gümüşdis G(ed). *Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitabevi, 2003;501-539.
27. **Reveille J.D, Arnett F.C.** Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* (2005) **118**:592–603.
28. **Van der Linden SJ, van der Heijde D.** Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053.
29. **Allen RL, Raine T, Haude A, et al.** Leukocyte receptor complex encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol* 2001; **167**:5543–5547
30. **Altan L, Bingol U, Karakoc Y ve ark.** Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; **30**:255–259.
31. **Beuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al.** The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; **51**:154-159.

32. **Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS.** Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *AnnRheum Dis* 1995; **54**:128-152.
33. **Sant SM, O'Connell D.** Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *JCR* 1995; **14**:224-6.
34. **Bulkley BH, Roberts WC.** Ankylosing sponylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiyovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; **48**:1014-1027.
35. **O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B.** Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992; **51**:652-4.
36. **Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, et al.** Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1992; **19**:913-6.
37. **Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al.** Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; **44**:1538-41.
38. **Gratacós J, Collado A, Sanmartí R,et al.** Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with.
39. **Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al.** High frquency of silent inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;**37**: 23-31.
40. **Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al.** Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1999; **42**:2319-24.
41. **Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J.** Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *JRheumatol* 2005; **32**:1290-8.
42. **Elyan M, Khan MA.** Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006; **78**:12-23.
43. **Davis and Gladman:** Editorial. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol* 2007;**34**:666-670.
44. **Jenkinson TR, Malloie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garret SL, Calin A.** Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;**21**:1694-8.
45. **Ruof J, Stucki G.** Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and Creactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;**26**:966–70.
46. **Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT.** The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br JRheumatol* 1991; **30**:330–5.
47. **Hermann KG, Bollow M.** Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;**18**:881-907.
48. **Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H.** Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;**3**:39-49.
49. **van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.** Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:361-8.

50. **A. Spoorenberg, A. van Tubergen, R. Landewé, M. Dougados, S. van der Linden, H. Mielants, H. van de Tempel, D. van der Heijde:** Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun;44(6):789-95.
51. **Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM.** Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; **160**:2969–2975.
52. **Zochling J, D van der Heijde, Burgos-Vargas R, Collantes E, JC Davis Jr, Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, HBo”hm, BJ van Royen, Braun J.** ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
53. **Wanders A, van der Heijde, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
54. **Smeddegar G, Bjork J.** Sulphasalazine mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1995; **34**:7-15.
55. **Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M.** Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; **42**:2325–2329.
56. **Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al.** Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995; **38**:618–627.
57. **Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G.** Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; **22**(6):452-5.
58. **Hanauer SB, Stathopoulos G.** Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991; **6**(3):192-219.
59. **Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al.** Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000; **19**(2):114-7.
60. **A. Wanders, D. Heijde, R. Landewe, J.M. Behier, A. Calin, I. Olivieri, et al:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
61. **J.Chen, C. Liu:** Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
62. **Gorman, J.D., Sack, K.E., ve Davis, J.C., Jr.** Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*, 2002. **346**(18): p. 1349-56.
63. **Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., Golder, W. Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Krause, A., Schneider, M., Sorensen, H. Zeidler, H., Thriene, W., ve Sieper, J.** Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
64. **Breban, M., Vignon, E., Claudepierre, P., Devauchelle, V., Wendling, D. Lespessailles, E., Euller-Ziegler, L., Sibilia, J., Perdriger, A. Mezieres, M., Alexandre, C., ve Dougados,**

- M.** *Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study.* Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(11): p. 1280-5.
65. **Kruihof, E., Van den Bosch, F., Baeten, D., Herssens, A. De Keyser, F., Mielants, H., ve Veys, E.M.** *Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up.* Ann Rheum Dis, 2002. **61**(3): p. 207-12.
66. **Braun, J., Baraliakos, X., Golder, W., Brandt, J., Rudwaleit, M. Listing, J., Bollow, M. Sieper, J., ve Van Der Heijde, D.** *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 1126-36.
67. **Brandt, J., Khariouzov, A., Listing, J., Haibel, H., Sorensen, H., Grassnickel, L., Rudwaleit, M., Sieper, J., ve Braun, J.** *Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(6): p. 1667-75.
68. **Braun, J., Davis, J., Dougados, M., Sieper, J., van der Linden, S., ve van der Heijde, D.** *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2006. **65**(3): p. 316-20.
69. **Keat, A., Barkham, N., Bhalla, A., Gaffney, K., Marzo-Ortega, H., Paul, S., Rogers, F., Somerville, M., Sturrock, R., ve Wordsworth, P.** *BSR guidelines for prescribing TNF- $\alpha$  blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology.* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(7): p. 939-47.
70. **Anderson, J.J., Baron, G., van der Heijde, D., Felson, D.T. ve Dougados, M.** *Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1876-86.
71. **Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alpaslan ZN, Erken E.** The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol* 2005 123-8
72. **Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N.** A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity.
73. **Fox, M.W., Onofrio, B.M., ve Kilgore, J.E.** *Neurological complications of ankylosing spondylitis.* J Neurosurg, 1993. **78**(6): p. 871-8.
74. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği İç Hastalıkları*, 2012; cilt 2: 2593-2597
75. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği İç Hastalıkları*, 2012; cilt 2: 2598
76. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği İç Hastalıkları*, 2012; cilt 2: 2599
77. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği İç Hastalıkları*, 2012; cilt 2: 2600-2604
78. **Schur PH, Klinkstein L.** Complement and Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 243-259.

79. **Takahashi K, Eddie Ip WK, Michelow IC, Alan R, Ezokowitz B.** The mannose binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Current Opinion in Immunology*, **2006**; 18: 16-23.
80. **Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC.** The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001;38:133-149.
81. **Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S.** Mannan-binding lectin a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol* 2004; 41:113-121.
82. **Tsutsumi A., Takahashi R., Sumida T.** (2005). Mannose binding lectin: Genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*.2005 4: 364-372.
83. **Turner MW.** The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423-9.
84. **Gadjeva Mihaela, Thiel S, Jensenius JC.** The mannan-binding-lectin pathway of the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2001;13:74-8.
85. **Schafrański MD, Stier A, Nishihara R, Messias-Reason IJT.** Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol*, **2004**; 138: 521-525.
86. **Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Wakamiya N, Sumida T.** Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **2004**; 136: 585-590.
87. **Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK, Lau CS.** Mannose Binding Lectin and Rheumatoid Arthritis in Southern Chinese. **2000** ; 43 (8): 1679-1687.
88. **Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T.** Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBLconcentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **2005**; 64: 311-314.
89. **Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgard A, Andersen V, Jacobsen S.** Mannose-Binding Lectin Polymorphisms and Susceptibility to Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, **1999**; 42: 2145-2152.
90. **Nauta AJ, Castellano G, Xu W, Woltman AM, Borrias MC, Daha MR, Kooten CV, Roos A.** Opsonization with C1q and Mannose Binding Lectin Targets Apoptotic Cells to Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **2004**; 173: 3044-3050.
91. **Seelen MA, Trouw LA, Van Der Hoorn JW, Fallaux-Van Den Houten FC, Huizinga TWJ, Daha MR, Roos A.** Autoantibodies against mannose-binding lectin in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **2003**; 134 (2): 335-343.
92. **Crosdale DJ, Ollier WER, Thomson W et al.** Mannose binding lectin (MBL) genotype distributions with relation to serum levels in UK Caucasoids. *Eur J Immuno genet* 2000;27:111-7.
93. **A. Saraux, F. Guillemin, P. Guggenbuhl et al.,** "Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001," *Annals of the RheumaticDiseases*, vol. 64, no. 10, pp. 1431–1435, 2005.
94. **C. Stolwijk, A. Boonen, A. van Tubergen, and J. D. Reveille,** "Epidemiology of spondyloarthritis," *Rheumatic Disease Clinicof North America*, vol. 38, no. 3, pp. 441–476, 2012.

95. **M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé et al.**, “The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 68, no. 6, pp. 777–783, 2009.
96. **M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé et al.**, “The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 1, pp. 25–31, 2011.
97. **J. Sieper and M. Rudwaleit**, “Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 5, pp. 659–663, 2005.
98. **D. van der Heijde, A. Wanders, H. Mielants et al.**, “Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis [abstract],” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 63, supplement 1, p. 98, 2004.
99. **J. Sieper, M. Rudwaleit, M. A. Khan, and J. Braun**, “Concepts and epidemiology of spondyloarthritis,” *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 20, no. 3, pp. 401–417, 2006.
100. **Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al.** The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717–27.
101. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al.** The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
102. **Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al.** Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1415–22.
103. **Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al.** The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:556–62.
104. **FitzGerald O, McInnes I** (2006) Spondyloarthropathy: disease at the crossroads of immunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:949–967
105. **Feldtkeller E, Lemmel EM, Russell AS** (2003) Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. *Rheumatol Int* 23(1):1–5
106. **Alvarez I, Lopez De Gastro JA** (2000) HLA B27 and immunogenetics of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 12:248–253
107. **Øhlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S.** Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004;351(3):260–7.
108. **Kilpatrick DC.** Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12(6):335–52.
109. **Ogden CA, de Cathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, et al.** C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macro pinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 2001;194(6):781–95.
110. **Dommert RM, Klein N, Turner MW.** Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006;68(3):193–209.

111. **Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summer field JA.** Structure and evolutionary origin of the gene encoding a human serum mannose-binding protein. *Biochem J* 1989;262(3): 763-71.
112. **Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, et al.** A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannose-binding protein. *Immunogenetics* 1994;40(1):37-44.
113. **Lipscombe RJ, Sumiya M, Summer field JA, Turner MW.** Distinct physicochemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology* 1995;85(4):660-7.
114. **Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al.** Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannose-binding protein. *J Immunol* 1995;155(6):3013-20.
115. **Bellamy R, Ruwen de C, McAdam KP, Thursz M, Sumiya M, Summer field J, et al.** Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM* 1998;91(1):13-8.
116. **Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, Sestak AL** (2005) The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 52:3966–3974
117. **Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, Garred P** (2000) The association of variant mannose-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:515–521
118. **Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Campbell D, Andrew L, March R, Shatford JL, Weeks DE, Calin A, Wordsworth BP** (1998) A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:588–595
119. **Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, Rubin L, Siminovitch KA, Weeks DE, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA** (2001) Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 68:918–926
120. **Carter KW, Pluzhnikov A, Timms AE, Miceli-Richard C, Bourgain C, Wordsworth BP, Jean-Pierre H, Cox NJ, Palmer LJ, Breban M, Reveille JD, Brown MA** (2007) Combined analysis of three whole genome linkage scans for ankylosing spondylitis. *Rheumatology* (Oxford) 46:763–771
121. **Gunal E, Sarvan F, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, Konice M, Aral O, Ocal L** (2009) Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 75(3):299–302
122. **M. Y. Tayel • E. Soliman • W. F. El Baz • A. El Labaan • Y. Hamaad • M. H. Ahmed** Registry of the clinical characteristics of spondyloarthritis in a cohort of Egyptian population *Rheumatol Int* (2012)
123. **Mohammed Hammoudeh, Hanan Al Rayes, Adel Alawadhi, Kamel Gado, Khalid Shirazy, and Atul Deodhar** Clinical Assessment and Management of Spondyloarthritis in the Middle East: A Multinational Investigation *International Journal of Rheumatology* Volume 2015
124. **Hyemin JEONG, Ji Y. YOON, Eun-Jung PARK, Jiwon HWANG, Hyungjin KIM, Joong K. AHN, Jaejoon LEE, Eun-Mi KOH and Hoon-Suk CHA** Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; 18: 661–668

125. **Bhawna Gupta Æ Charu Agrawal Æ Sunil K. Raghav Swapan K. Das Æ Rakha H. Das Æ Ved P. Chaturvedi Hasi R. Das** Association of mannose-binding lectin gene (MBL2) polymorphisms with rheumatoid arthritis in an Indian cohort of case-control samples. *J Hum Gener.* pp 583-591 2005
126. **Isabela Goeldner, Thelma L. Skare, Shirley R. Utiyama<sup>1</sup>, Renato M. Nisihara<sup>1</sup>, Hoang van Tong, Iara J. T. Messias-Reason<sup>1</sup>, Thirumalaisamy P. Velavan** Mannose Binding Lectin and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis in Brazilian Patients and Their Relatives 2014
127. **C. P. J. Maury, J. Aittoniemi, S. Tiitinen, K. Laiho, K. Kaarela & M. Hurme.** Variant mannose-binding lectin 2 genotype is a risk factor for reactive systemic amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine* pp. 466-470, 2007.
128. **S. J. Stanworth, R. P. Donn,\* A. Hassall, P. Dawes, W. Oller\* and N. Snowden,** Absence of an association between mannose-binding lectin polymorphism and rheumatoid arthritis, *British Journal of Rheumatology* 1998;**37**:186–188
129. **J. Kim<sup>1</sup>, C.H. Im<sup>1</sup>, E.H. Kang<sup>1</sup>, E.Y. Lee<sup>1</sup>, Y.J. Lee<sup>1</sup>, K.S. Park<sup>2</sup>, Y.W. Song<sup>1</sup>** Mannose-binding lectin gene-2 polymorphisms and serum mannose-binding lectin levels in Behçet's disease *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (Suppl. 53): S13-S17.
130. **Paula Sandrin-Garcia , Lucas André Cavalcanti Brandão , Antônio Victor Campos Coelho ,Rafael Lima Guimarães , João Alexandre Trêz Pancoto c, Ludovica Segat , Eduardo Antônio Donadi , José Luiz de Lima-Filho , Sergio Crovella** Mannose binding lectin gene (MBL2) functional polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus in southern Brazilians. *Human Immunology* 72, pp 516-521, 2011.
131. **Vandana Pradhan, Prathamesh Surve, Anjali Rajadhyaksha\*, Vinod Rajendran, Manisha Patwardhan,Vinod Umare, Kanjaksha Ghosh & Anita Nadkarni** Mannose binding lectin (MBL) 2 gene polymorphism & its association with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from western India, *Indian J Med res* 141. pp 199-204, 2015.
132. **Z-Y Wang, A Morinobu, S Kanagawa, S Kumagai** Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis*, pp. 483-485, 2001.
133. **G.G. SongS.-C. Bae Y.H. Seo J.-H. Kim S.J. ChoiJ.D. Ji Y.H. Lee.** Meta-analysis of functional MBL polymorphisms Associations with rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome *Z.Rheumatol* ,pp 657-663, 2014.
134. **Churl Hyun Im • Jinhyun Kim • Yun Jong Lee • Eun Young Lee • Eun Bong Lee • Kyung Sook Park • Yeong Wook Song** Mannose-binding lectin 2 gene haplotype analysis in Korean patients with ankylosing spondylitis *Rheumatol Int* (2012)
135. **SibelZehra Aydin • Pamir Atagunduz • Bıçakçgil M • Tasan D • Temel M, Nevsun Inanc • Haner Direskeneli** Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies.*J.Rheumatol.* 2007.
136. **Sibel Zehra Aydin • Pamir Atagunduz • Burak Erer • Cengiz Bahadır • Nevsun Inanc • Haner Direskeneli** Mannose binding lectin levels are not related to radiographic damage in ankylosing spondylitis *Rheumatol Int* (2010) 30:415–417

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Alper YILDIRIM  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 25.03.1985/ Kadirli  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Mahfesiğmaz Mah. Turgut Özal Bul. Abbas B.  
Sitesi Kat:2 No:3 Çukurova/ADANA  
**Telefon** : 0 (537) 826 6875  
**E-Mail** : alperyildirim1985@gmail.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Ankara Üniversitesi (2010)  
**Görev Yeri** : Kadirli Devlet Hastanesi  
Çukurova Üniversitesi  
**Yabancı Dili** : İngilizce