

T.C.

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
GALEKTİN-1, GALEKTİN-3, GALEKTİN-9
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

MEHMET OTUGÜZEL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HÜSEYİN AYDIN**

SİVAS-2017

"Ankilozan Spondilit Hastalarında Galektin-1, Galektin-3, Galektin-9 Düzeylerinin İncelenmesi" adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Doç. Dr. Köksal DEVECİ

Üye Doç. Dr. Ali ŞAHİN

Üye (danışman) Doç. Dr. Hüseyin AYDIN

ONAY

Bu tez çalışması 18.12.2017 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

[Proje No. T-698]



ÖZET

AKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA GALEKTİN-1, GALEKTİN-3, GALEKTİN-9 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Mehmet OTUGÜZEL

Yüksek Lisans Tezi- Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Hüseyin AYDIN

2017, 65 sayfa

Ankilozan Spondilit (AS) 16-45 yaş arasında başlangıç gösteren ve beyaz ırkta nüfusun %0,5-1'ini etkileyen bir hastalıktır. AS iskelet sistemini etkileyen, iskelet sisteminin yapısını ve fonksiyonunu bozarak, yaşam standartının azalmasını sağlayan, karakteristik inflamatuvar bel ağrısının oluşumuna neden olan romatizmal ve inflamatuvar bir hastalıktır. Yaptığımız literatür taramasında AS hastalarının kan serumlarında galektin-1, galektin-3, galektin-9 seviyeleri ile sağlıklı kişilerden alınan kontrol kanları serumlarında galektin-1, galektin-3, galektin-9 seviyelerinin karşılaştırılmasına yönelik bir çalışma saptanmamıştır.

Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubuna ait galektin-1 (gal-1), galektin-3 (gal-3), galektin-9 (gal-9)'un AS hastalığının etiyojisi ile ilişkisi araştırılmıştır.

AS tanısı konan 30 hasta ve 30 kontrol grubu oluşturulmuştur. Her iki grupta kadın ve erkeklerden seçilmiştir. Yapılan analizler sonucunda her iki gruptaki bireylerin gal- 1 (P= 0,001), gal-3 (P= 0,001), gal-9 (P= 0,001), CRP, Sedimantasyon karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunurken, cinsiyet yönünden (P= 0,774; P>0,05) ve yaş yönünden (P= 0,919; P>0,05) farklılık önemsiz bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda AS'li hastalarda gal-1, gal-3, gal-9 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tespit edildiğinden bu parametrelerin hastalıkta bir öneme sahip olmasının muhtemel olacağını düşünmekteyiz. Fakat bu parametrelerin hastalıktaki rolünün daha kapsamlı çalışmalarla açığa kavuşturulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Galektin-1, Galektin-3, Galektin-9

ABSTRACT
EXAMINATION OF GAL-1, GAL-3, GAL-9 LEVELS IN PATIENTS WITH
ANKLYLOSİNG SPONDYLİTİS

Master's Thesis – Department of Biochemistry

Supervisor: Doç.Dr. Hüseyin AYDIN

2017, 65 page

Ankylosing Spondylitis (AS) is a disease that starts between the ages of 16-45 and affects 0,5-1% of the caucasian race population. AS is a rheumatic and inflammatory disease that affects the skeletal system, disrupts the structure and function of the skeletal system , it causes the formation of characteristic inflammatory low back pain, which helps to reduce the quality of life. The etiology and optimal treatment are not clearly elucidated. In the literature there is not any a comparison of levels of galectin-1, galectin-3, galectin-9 levels in blood sera of AS patients control blood sera from healthy subjects.

In this study, it was researched whether the patients and control group's galectin-1 (gal-1), galectin-3 (gal-3), galectin-9 (gal-9) AS disease could not be a biomarker.

30 patients diagnosed with AS and 30 control groups were established. Both groups were selected from men and women. When the differences were found to be significant when comparing the galectin-1 (P = 0,001), galectin-3 (P = 0,001), galectin-9 (P = 0,001), CRP, ESR of the individuals in both groups as a result of the analyzes made, gender (P = 0.774; P> 0.05) and age (P = 0.919; P> 0.05) were not found statistically significant.

As a result, we found that the levels of galectin-1, galectin-3, galectin-9 in patients with AS were significantly increased in our study. However, the role of these parameters in the disease needs to be clarified with more comprehensive studies.

Key Words: Ankylosing spondylitis, Galectin-1, Galectin-3, Galectin-9.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarımın her aşamasında bana yol gösteren danışman hocam sayın Doç. Dr. Hüseyin AYDIN'a, destek, sabır ve anlayışından dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisan eğitimim süresince bilgi birikimlerinden yararlandığım, başta bölüm başkanımız Prof.Dr. Sevtap BAKIR olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, emeklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Doç. Dr. Ali ŞAHİN'e, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi hocaları, çalışanlarına ve Meral ŞAHİN'e, ayrıca istatistiksel analizlerin değerlendirilmesi sırasında yol gösteren kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, yürek dolusu teşekkür ederim.

Eşim Hamide, çocuklarım Melike Ece, Zeynep ve Yiğit'e her zaman yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spondiloartropatiler (SpA)	3
2.1.1. Ankilozan Spondilit	4
2.1.2. Tanım.....	4
2.1.3. Tarihçe.....	4
2.1.4. Epidemiyolojisi	4
2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.6. Genetik.....	6
2.1.7. Klinik	6
2.1.7.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu	7
2.1.7.1.1. İskelet Bulguları.....	7
2.1.7.1.2. Eklem dışı tutulum	7
2.1.7.1.2.a. Göz tutulumu	7
2.1.7.1.2. b. Böbrek tutulumu	8
2.1.7.1.2.c. Bağırsak tutulumu	8
2.1.7.1.2.d. Nörolojik tutulum.....	8

2.1.7.1.2.e. Pulmoner tutulum.....	8
2.1.7.1.2.f. Kardiyovasküler tutulum	8
2.1.7.3. Tanı Kriterleri	9
2.1.7.4. Radyolojik Bulgular	10
2.1.7.5. Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.7.6. Tedavi	11
3. GALEKTİNLER.....	11
3.1 Galektinlerin Fonksiyonu	13
3.2. Galektinler ve Adaptif Bağışıklık.....	14
3.3. Galektin-1	14
3.4. Gal-3.....	15
3.5. Galektin-9	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	17
4.2 Kimyasal Maddeler ve Kitler	17
4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun oluşturulması	18
4.3.2. Kontroller	18
4.3.3. Kan Örneklerinin Toplanması	18
4.3.4. Serumda Galektinlerin Tayini.....	18
4.3.4.1 Galektin-1 Tayini.....	20
4.3.4.1.a. Kullanılan Çözeltiler	20
4.3.4.1.b. Deneyin Yapılışı:	20
4.3.4.1.c. Galektin-1 Derişiminin Hesaplanması.....	21
4.3.4.2. Galektin-3 Tayini.....	22
4.3.4.2.a. Deneyin Yapılışı:.....	22
4.3.4.3. Galektin-9 Tayini.....	23
4.3.4.3.a. Deneyin Yapılışı:.....	23
4.3.4.3.b. Galektin-9 Derişiminin Hesaplanması	24
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
6. BULGULAR.....	25
8. KAYNAKLAR	32
9. ÖZGEÇMİŞ	45

10. EK:1	46
10. EK-2	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Galektin ailesi üyelerinin yapısı ve işlevi.....	23
Şekil-2: Gal-1 standart grafiği.....	30
Şekil-3: Gal-3 standart eğrisi	31
Şekil-4: Gal-9 standart eğrisi	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: ASAS kriterleri.....	20
Tablo-2: Galektinlerin Tipi,Yapısı, Monmer ve Dimer Hali	22
Tablo-3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması...25	
Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarına ait Gal-1, Gal-3, Gal-9, CRP ve ESR düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi	26
Tablo-5: Gal-1, gal-3, gal-9, CRP ve ESR aralarındaki korelasyon tablosu	27

KISALTMALAR DİZİNİ

AP-1: Aktivatör protein-1

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: Assessment in ankylosing spondylitis (AS'de değerlendirme çalışma grubu)

BD: Behçet

CCP: Siklik Sitrülinlenmiş Peptit

CD4: Yardımcı T Hücre

CD8: Sitotoksik T Hücre

CIA: Kollojen artrit

CRD: Karbonhidrat Tanıma Bölgesi

CRP: C-Reaktif protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü'nün

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FLS: Fibroblast benzeri sinoviyosit

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

HLA: Human Lökosit Antigen

IFN- γ : Interferon Gamma

IL-6: Interlökin 6

JKA: Juvenil kronik artritler

MTx: Methotrexate

NFIL6: The nuclear factor interleukin

OA: Osteoartrit

PsA: Psöriyatik artrit

RA: Romatoid Artrit

ReA: Reaktif artrit

RF: Romatoid Faktör

SiE: Sakroiliyak eklem

SpA: Spondiloartropati

TCR: T hücre reseptörü

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü

Th1: Yardımcı T Hücre 1

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), spinal inflamasyon, sakroiliak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit gibi karakteristik belirtiler gösteren, en önemli klinik belirtisi ise bel ağrısı ve sabah tutukluğu olan, seronegatif spondiloartropatilerde en sık görülen bir romatizmal hastalıktır (1).

AS'nin temel klinik özellikleri; inflamasyondan dolayı sakroiliyak eklemlerde ve aksiyel iskelette oluşan bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveit gibi septomlardan oluşmaktadır. Kemik yapısındaki değişiklikler, kemik erozyonu ya da yıkımından kaynaklanmayıp, fazladan kemik oluşumundan kaynaklanmaktadır. AS'nin ana karakteristik özelliği ankiloz ve sindesmofitlerin oluşmasıdır. Diğer karakteristik özellikler arasında, bel hareketlerinde azalma, entezit, periferik artrit, kalça, omuz ve bel ağrısıdır. Spinal hastalığın ilerlemesiyle kord ve sinire baskı oluşmakta ve nörolojik rahatsızlıklar oluşabilmektedir (2). Hastalığın belirtileri genellikle geç adolesan dönemde, en şiddetli etki 28 yaşlarında görülür. 16 yaşından önce 45 yaşlarından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir (1).

AS hastalığının prevalansı; yaşa, cinsiyete, ırka ve sosyokültürel yapı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Farklı ülkelerde yapılan araştırmalara göre AS'nin prevalansı ortalama %0,5-1 arasında olduğu tespit edilmiştir (3, 4, 5). Bu hastalık kadınlara göre erkeklerde daha fazla görülmektedir. Linda E. Dean ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada bu oranın yaklaşık iki katı olduğu bildirilmektedir (6). Hastalığın seyri kadınlara göre erkeklerde daha şiddetli geçmektedir (7). AS hastaları insan lökosit antijeni HLA-B27 ile ilişkili güçlü bir genetik yatkınlığa sahip olmakla birlikte, HLA-B27 geni taşıyan kişilerin de kesin AS hastası olacağı söylenemez (8). Türk toplumu üzerinde yapılan bir araştırmaya göre HLA-B27 sıklığı % 4,5 iken AS hastası olan kişilerde ise bu oran %90,2'dir (9).

AS hastalığının kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, yapılan tedavilerde yorgunluk, tutukluk, ağrı gibi septomları azaltıcı ve hasta konforunu arttırıcı tedaviler uygulanmaktadır (10).

Galektinler karbohidratlara spesifik olarak bağlanabilen, enzimatik olmayan, hücre büyümesi ve hücre aktivasyonunda rol alan küçük molekül ağırlığına sahip proteinlerdir. Ayrıca galektinler immün hücrelerin hemeostazında ve inflamasyonda

kilit rol oynamaktadır (11).Galektinler, enfeksiyon süreci boyunca dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri gibi bağışıklıkta rol oynayan hücrelerde, sinyal yollarını bloke ederek veya hafifleterek anti-inflamatuar olaylarda görev alırlar (12,13).

Yapılan literatür taramalarında gal-1,-3 ve -9'un üveit, behçet ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14-16). Üveit, Behçet, Romatoid artrit gibi hastalıklar otoimmün hastalıklardır. AS hastalığı da inflamasyon sonucunda oluşan bir hastalıktır. Dolayısıyla AS hastalığı ile gal-1, gal-3, gal-9 arasında ilişki olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda galektinlerin ümmün sistemin düzenlenmesinde ve aktive T lenfosit proliferasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir (17). Bu çalışmada AS hastalarının serum galaktin (gal-1,-3 ve -9) düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve hastalıkla ilişkili bir biyobelirtec olup olamayacağını araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler (SpA)

Romatizmal bir hastalık olan spondiloartropati (SpA), çeşitli kaynaklarda spondiloartrit olarak da ifade edilmektedir (18). Romatizmal hastalıkların birçok etkeni vardır. Bunlardan bir tanesi genetik faktörlerdir. Romatizmal hastalıklar içinde genetik faktöründen en çok etkilenen spondiloartritin olduğu bilinmektedir. Brown ve arkadaşları 1997’de SpA ile HLA-B27 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (19). Yapılan çalışmalarda; SpA hastalığının genetik yatkınlığı, etnik kökenlere göre prevalansının değiştiği, siyah (zenci) ırka göre beyaz ırkta (~% 0,5-2) prevalansın daha fazla olduğu belirtilmektedir (20). Türkiye’de Önen ve arkadaşlarının 2887 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada prevalansın %1,05 olduğu bildirmişlerdir (21). SpA hastalarında birçok doku ve organlar etkilenmektedir. Özellikle fibrokıkırdak içeren dokular, omurga, sakroliak eklemler, ayak ve diz eklemlerini etkileyen, eklem dışı sistemik organ tutulumlarına da neden olan kronik bir hastalıktır. Ayak ve diz eklemlerinde tutulum, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlığına neden olmaktadır. Bu belirtiler sol ayak bileği ve sağ diz etkileyecek şekilde asimetriktir. Ayrıca kemik iliğinin enflamasyonu ile karakterize eklem belirtilerinin yanısıra eklem dışı (gözler, bağırsağın enflamasyonu, genital bölge, deri, kardiyovasküler tutulum) sistemik tutulumun bu tablo ile birlikte bulunması sayılabilir (22).

Romatizmal bir hastalık olan spondiloartropati hastalığı altı gruba ayrılmaktadır (24).

1. Enteropatik artrit
2. Psöriyatik artrit (PsA),
3. Juvenil kronik artritler (JKA)
4. Reaktif artrit (ReA),
5. Sınıflandırılmayan spondiloartropatiler
6. *Ankilozan Spondilit (AS)*

2.1.1. Ankilozan Spondilit

2.1.2.Tanım

Ankilozan Spondilit (AS), spinal inflamasyon, sakroiliak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit gibi karakteristik belirtiler gösteren, en önemli klinik belirtisi ise bel ağrısı ve tutukluğu olan, seronegatif spondiloartropatilerde en sık görülen bir romatizmal hastalıktır (1).

2.1.3.Tarihçe

Dr. Bernard Connor 1693'de tamamı ankiloz olmuş bir omurgayı tespit edip, iliak kemiklerin sakrum ve kostovertebral eklemlerin kaynaştığını bildirerek AS'nin patolojik tanımını yapmıştır (25). Sir Benjamin Brodie 1850 yılında "iritis" ve AS arasındaki ilişkiyi konu alan bir rapor yayınlamıştır (26). Hastalığın klinik raporu ise ilk kez 1893-98 yılları arasında çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır. Sakroiliit'in radyografik görüntüleme tekniklerine göre tanımlanması 1930'da Forrestier, Scott ve Krebs tarafında yapılmıştır. AS'nin septomlarından biri olan sakroiliit'in tespitinden sonra Robert ve Forestier "sindesmofitler"i tanımlamasını yapmışlardır (27).

Buckley uzun bir seri çalışma sonucunda 1931 yılında AS hastalığını derlemiştir. Daha sonra lupus eritematosus (LE) hücrelerinin ve kortizol'un bulunup, "kollojen" hastalığının tespiti ile romatizmal hastalıklar ve AS daha dikkat çeker hale gelmiştir (28, 29).

Amerika Birleşik Devletlerin'de 1930-45 yılları arasında romatoid artrit (RA) ve AS hastalıkları birbirinin varyantı olduğu sanılıyordu. Hastalığın tanısında biyomarkır olarak Romatoid faktörün (RF) kullanılmasıyla birbirinden farklı hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. HLA-B27 geninin AS tanısında kullanılması sonucunda, her iki hastalığın RA ve AS'in birbirinden farklı olduğu düşüncesini desteklemiştir. 1960'larda Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) katkılarıyla tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterleri daha da geliştirilerek klinikte *New York Kriterleri* olarak kullanılmaya başlanmıştır (30-32).

2.1.4. Epidemiyolojisi

AS prevalansı ırklar göre farklılık göstermektedir. Van der Linden SM ve arkadaşları hastalığın prevalansının siyah ırka göre beyaz ırkta (%0,5-1) daha yüksek olduğunu

ileri sürmektedirler (33). Yapılan çalışmalarda hastalığın cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiği, erkeklerde iki kat daha fazla ve daha şiddetli olduğunu bildirilmektedir (6,7). Hastalığın belirtileri genellikle geç adolesan dönemde, en şiddetli etki 28 yaşlarında görülür.16 yaşından önce 45 yaşlarından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir (3). Önen ve arkadaşları 2008'de Türkiye'de yaptıkları çalışmada AS prevalansı %0.49, yine aynı çalışmada hastalığın kadınlardaki prevalansı % 0.44, erkeklerde ise % 0.54 olarak bildirmişlerdir (21). AS' li hasta kişilerde %90-95 oranında HLA-B27 geni görülürken, AS'i pozitif kişilerin ailesinde hastalık görülme riski %20 iken (44), HLA-B27 geni negatif kişilerin yakınları ise risk taşımadığı bilinmektedir. HLA-B27 geni pozitif olan beyaz ırkta hastalığın prevalansı %2-5 olarak tespit edilmiştir (34).

2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

AS HLA-B27 geni ile kuvvetli bağı olan bir hastalıktır. Günümüzde kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik faktörleri yatkınlığı olan kişilerde, çeşitli çevresel faktörlerin tetiklenmesi sonucunda ümmün tepki nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (35).

AS zamanla kas ve iskelet sisteminde birçok yapıya etki ederek çeşitli patolojik durumlara sebep olmaktadır. Bu etkilenen yapılar; kırıkdağı eklemler, apofizer ve sakroiliak eklemler, eklem kapsülleri, ligamentlerin kemiğe tutunma bölgeleri ve ligamentöz yapılardan oluşurlar (36).

İmmün mekanizmaların aracılığıyla vücudumuz birçok tepki oluşturmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda AS hastalarının sakroiliak eklemlerinden elde edilen örneklerle immünohistokimyasal çalışmalar yapılarak, enflamasyon oluşmuş sakroiliyak eklemlerde CD4⁺, CD8⁺, T hücreleri ve makrofajların bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca bol miktarda TNF- α mRNA'sı karakteristik miksoid infiltrant yakınında, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) mRNA'sı ise yeni kemik oluşumu izlenen bölge civarında tespit edilmiştir (37).

AS'de ilk ve tipik bulgular sakroiliak eklemlerde oluşur. Subkondral kemikte önce düzensizlik, daha sonra yüzeysel aşınmalar ve fokal (odaksal) skleroz gelişimi görülür. İleriki zamanlarda kalsifikasyon, interosseöz (kemikler arası) köprüleşme, ossifikasyon ve sonunda ankiloz gelişir. Genellikle sakroiliyit iki taraflı ve simetrik

şekildedir. Tutulum çoğunlukla lumbal bölgeden başlayıp yukarı doğru ilerleme gösterir ve zamanla vertebra tutulumu gerçekleşir (40, 41). Aksiyel iskeletteki bu tutulmdan eklemler ve omurganın yan kısmındaki ligamanlar etkilenirler. Omurgada diskovertebral bileşkenin ön kısmında ilk olarak "osteit" oluşumu gerçekleşir. Vertebra korpusun inferiyor ve anterosüperiyorda oluşan fokal kemik erozyonu sonucunda kareleşme oluşur. Bu erozyon sonrasında oluşan reaktif skleroz parlak bir görüntü (Romanus lezyonu) oluşmasını sağlar. Omurlar arası diskin superfisyal tabakasında oluşan enflamasyon sonrasında ossifikasyon nedeniyle vertebralar arası ince ve dikey kemik köprüleri oluşur. Bu yapıya "*sindesmofit*" adı verilir. Karakteristik olarak sindesmofitlerin yapısı bilateral, simetrik ve marjinaldir. Aynı zamanda oluşan enflamatuvar değişikliklerin eklemleri etkilemesi sonucunda ankiloz oluşumuna ve bazı spinal ligamentlerin ossifikasyonuna (kemikleşmesine) neden olur. Vertebral kolonda füzyonun ilerleyip tamamen eklemi birleştirmesi ile "*bambu kamışı*" görünümü oluşur. Uzun süreli devam eden AS'de hareketlerin azalması sonucunda "*spinal osteoporoz*" görülebilir (38 - 40).

2.1.6. Genetik

Genetik faktörlerin rolünün en fazla olduğu romatizmal bir hastalık olan AS ile ilgili çok sayıda HLA ve başka genler araştırılmış ve etiopatogeneizde en etkin rolü HLA-B27 geninin oynadığı görülmüştür (44). HLA-B27 geni beyaz ırktaki AS hastalarının % 90-95'inde pozitifdir (41). HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı sonucunda ortaya çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak ve oluşan bu yapıyı antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerinin kullanması için hazır hale getirmektir (42). HLA-B27 geni ile AS arasındaki bağlantıyı araştırmak üzere Türkiye'de yapılan bir çalışmada AS tanısı konmuş hastalarda HLA-B27 geni görülme oranı %90,2 olarak tespit edilmiştir (9).

2.1.7. Klinik

Sakroiliak eklem ve aksiyel iskelette infiltrasyon kaynaklı oluşan bel ağrısı, entezit, anterior üveit ve periferik artrit ankilozan spondilitin klinik özellikleridir. İskelette oluşan yapısal değişiklikler fazladan kemik oluşumu nedeniyle gerçekleşir. Hastalığın en dikkat çeken karakteristik özelliği ankiloz ve sindesmofit oluşumlarıdır. Karakteristik belirtiler arasında kalça, bel ve omuz ağrısı, spinal hareketlerde

kısıtlılık, periferal artrit ve entezit bulunur. Ayrıca spinal hastalığın oluşturduğu koplikasyonlar sonucunda oluşan kort ve spinal sinire baskı nedeniyle hasar oluşabilir ve nörolojik rahatsızlıklar ortaya çıkabilir (43).

2.1.7.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

2.1.7.1.1. İskelet Bulguları

Ankilozan spondilit hastalığında görülen bel ağrısıyla mekanik nedenlerden kaynaklanan bel ağrılarında çeşitli farkları vardır. Ankilozan spondilit hastalarında omurga ağrısı genellikle 40 yaşın altında belin alt bölgesinde (lumbal) sinsi başlangıç göstermekte ve giderek artmaktadır. Tutulum ve ağrılar genelde sabahları yaklaşık 2-3 saat kadar sürmektedir. Hastalığın başlangıç ve erken zamanlarında ağrı şiddetli olmakta, ancak ağrının sınırlarının tespit etmek oldukça zordur. Yer değiştiren gluteal ağrı gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıracak kadar şiddetli olmaktadır. Ağrı önceleri künt karakterde ve derin gluteal bölgede hissedilmektedir. Genellikle sakroiliak eklemlerde görülür fakat ara sıra iliak kemiği, büyük trokanter bölgeyi veya uyluk kemiğinin arka kısmını etkileyebilir. Gluteal ağrının yayılma göstermesi siyatik sinirine yapılan baskıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Öksürük, hapşırık ani ve kontrolsüz yapılan fiziksel hareketler ağrının daha da artmasını sağlayabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelebilir. Sıcak duş alınması, egzersiz ve yürüyüş ağrının şiddetinin azaltmasına yardımcı olmaktadır (44).

2.1.7.1.2. Eklem dışı tutulum

Hastalıkta iskelet dışında birçok doku ve organlarda da (göz, böbrek, barsak, nörolojik, pulmoner ve kardiyovasküler) tutulum görülmektedir. Hastalığın ilk dönemlerinde yorgunluk, hafif yüksek ateş, kilo verme, iştah kaybı, tutulum ve oluşan ağrılar nedeniyle uyku kalitesinde bozulma gibi bulgular oluşabilir (45).

2.1.7.1.2.a. Göz tutulumu

AS'nin en fazla görülen iskelet dışı bulgusu akut anterior üveit'tir. Üveit AS'nin seyri boyunca herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda üveit saptanır. Üveit tanısı erken konulup gerekli tedaviler yapılmaz ise hastalar tamamen görme kaybına uğrayabilirler (46, 47). Göz enflamasyonu tipik olarak tek taraflıdır ve hızlı ilerleme gösterir. Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HLA-

B27 geni pozitif olan AS hastalarında akut anterior üveit görülme sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (46 - 48).

2.1.7.1.2. b. Böbrek tutulumu

AS'lı hastaların yaklaşık %1-3'de nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ve böbrek yetmezliğine yol açan sekonder amiloidoz görülür (47).

2.1.7.1.2.c. Bağırsak tutulumu

AS hastalarının % 60'ında bağırsakta ileumun uç kısmında ve kolonda herhangi bir belirti olmadan mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilmektedir (48).

2.1.7.1.2.d. Nörolojik tutulum

Ankilozan spondilite bası, kırık, denge bozukluğu ve inflamasyon nedeniyle nörolojik tutulum oluşabilir. AS'de oluşan patolojik değişiklikler spinal kord hasarı ve kırık oluşma riskini artırır (49). AS'nin en az görülen fakat hastalığın geç dönemini gösteren en ciddi patolojik bulgusu Kauda equina sendromudur (50).

2.1.7.1.2.e. Pulmoner tutulum

AS hastalarında pulmoner tutulum nadir olarak görülür ve hastalığın geç zamanlarında gerçekleşen bir bulgudur (51). Pulmoner tutulum hastalarda yaşam fonksiyonlarını ve kalitesinin bozulmasına neden olabilir (52).

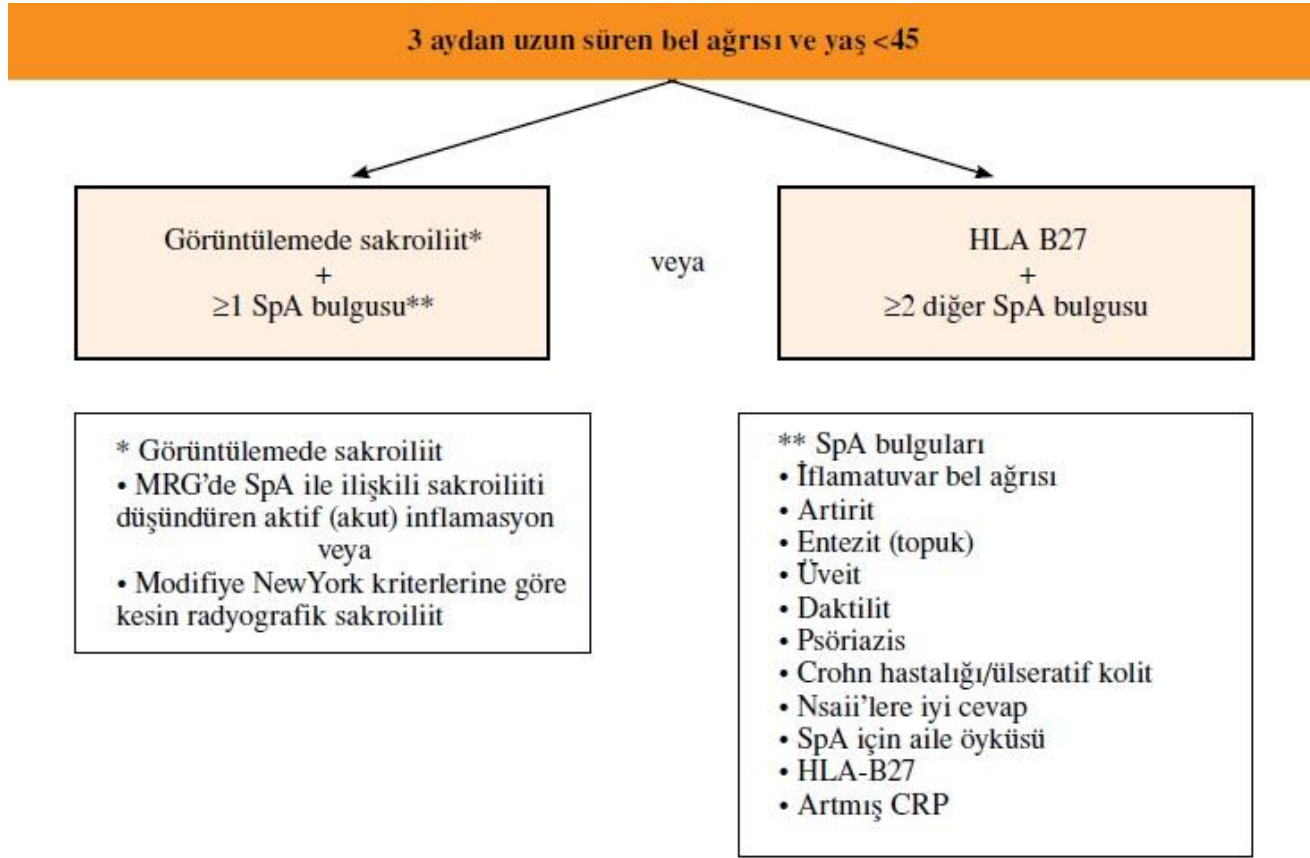
2.1.7.1.2.f. Kardiyovasküler tutulum

AS hastalarında kardiyak tutulum nadir görülen bir durumdur. Hasta için hafif seyirde gösterebilir, ciddi sonuçlara da yol açabilir. Kardiyak tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğunda HLA-B27 pozitifdir. Hastalık süresi ve yaş arttıkça iletim bozukluğu ve aort yetmezliği görülme sıklığı da artar (53).

2.1.7.3. Tanı Kriterleri

AS hastalığının tanısı genellikle radyolojik olarak görüntüleme teknikleri kullanılarak sakroileitin tespiti ile konulmaktadır. Ancak sakroileit varlığı her zaman AS olduğu anlamını taşımaz. Bu hastalığın tanısında; Roma, New York, modifiye New York kriterleri kullanılmıştır. 2009'dan beri ASAS (Assesment in SpondyloArthritis international Society) kriterleri kullanılmaktadır (Tab.1) (42, 54).

Tablo -1:ASAS Sınıflandırma Kriterleri



2.1.7.4. Radyolojik Bulgular

AS'nin en karakteristik belirtisi sakroiliak eklemlerde sakroileit oluşmasıdır. Sakroileit en erken belirtilerden birisidir ve genelde çift taraflıdır. AS'nin erken dönemlerinde kıkırdak, subkondral ve sinoviyal kemiğin rezorbsiyonu nedeniyle eklem aralığı bulanıklaşmaya başlar. Subkondral kemikte rezorbsiyon (doku maddesi kaybı) sonucunda da kemikler arasında genişlemeler oluşur. Bu oluşan görüntü önce kıkırdağın ince yerlerinde eklem iliak tarafında, sonra sakral tarafında oluşan aşınmalar takip eder. İleriki zamanlarda eklem aralıklarında kalsifikasyon, fibrozis, kemik köprüleri ve son olarak *ossifikasyon* oluşur. Daha ileriki zamanda sakroiliak eklemler arasında tamamen ankiloz oluşabilir. Sakroiliit tanısı koyabilmek için ön ve arka pelvis grafileri gereklidir. Ancak pelvisin öne eğimli olmasından dolayı sakroiliak eklem net görüntüsü saptanamadığından her zaman tanı konulamayabilir. Bu nedenle kesin kaniya varabilmek pelvisin frontal düzlemle 30°lik açı ile çekilmiş filmi ve sakroiliak eklemlerin oblik filimleri ve Ferguson direkt görüntüsüne bakılarak değerlendirme yapılmalıdır. Entesitis bulguları ligamen ve tendoların yapışma bölgelerindeki kemikte oluşan aşınma ve saçaklanmalardır. AS'nin omurlarda oluşan karakteristik belirtisi radyografide görülen kareleşmedir. Kareleşmenin nedeni omurların yüzeylelerinde aşınma ve aşınma sonrası reaktif skleroz oluşmasıdır. Omur köşelerinde sklerozün artması ile direkt grafide parlak beyaz görünüm oluşur, bu görünüm *Romanus lezyonu* olarak adlandırılır. Anulus fibrozus ve spinal ligamanlarda kalsifikasyon sonucunda omur cisimleri arasında sindesmofit adı verilen köprüler oluşur. AS'de oluşan sindesmofitler simetrik ve bileteraldir. Sakroiliyak eklemlerde enflamasyon sonucunda ankiloz oluşumunu sağlayan değişiklikler apofizer eklemlerde de görülür ve radyografi görüntüleri değerlendirilerek eklem aralıklarında değişiklikler, skleroz ve ankiloz tespit edilebilir. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerde ankilozu nedeniyle oluşan radyolojik görünüme "*bambu kamışı*" görünümü, apofizer eklemlerde skleroz, eklem ve interspinöz ligamanlarının kalsifikasyonu sonucu gelişen radyolojik görünüm ise *üçlü ray belirtisi* olarak adlandırılan görünümler oluşur (55).

2.1.7.5. Laboratuvar Bulguları

AS hastalığı için özel bir tanı testi yoktur. Ancak bu hastaların çoğunda plazma HLA-B27, CRP ve ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı) plazma düzeyleri araştırılmaktadır. Bu akut faz reaktanları birçok hastalıkta arttığı için ayırıcı tanıda kullanılmamaktadır. Ancak AS'lerde CRP ve ESH plazma düzeylerinin yükselmesi kesin teşhisi için yetersiz olsa da klinik olarak önemleri vardır (56). Plazma HLA-B27 negatif olanlarda da AS hastalığı oluşabileceği gibi, HLA-B27 pozitif olanlarda da hastalık olmayabilir. Ancak diğer tanı kriterleriyle beraber plazma düzeyi pozitif olursa klinik tanıda önemlidir (57). İrdesel ve arkadaşları AS hastaların çoğunda serum İmmünglobulin A (İg A) seviyesinin arttığını ve akut faz reaktanları (ESR ve CRP) ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir (58).

2.1.7.6. Tedavi

AS tedavisinde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, hastalık modifiye edici ilaçlar (sulfasalazin vb), tumor nekroze edici faktöre karşı biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide amaç yorgunluk, tutukluk ve ağrıyı gidermek, düzgün vücut yapısını korumak, psikolojik, sosyal ve fiziksel işlevlerin normal düzeninde kalmasını sağlamaya yöneliktir (59).

3. GALEKTİNLER







Lektinler karbonhidratlara spesifik olarak bağlanan enzimatik olmayan ve non immünoglobulin proteinlerdir (12). Galaktinler lektin ailesinin bir üyesidir. β -Galaktozidlere bağlanma yeteneklerine göre adlandırılırlar (13). Bu galektin ve galektin benzeri proteinler tüm hayvanlar âleminde bulunurlar ve günümüze kadar iyi korunmuşlardır. Galektinler birbirine benzerlik gösteren yaklaşık 130 amino asitlik karbonhidrat tanıma bölgesi içerirler (60). Şu ana kadar memelilede 15 adet (Gal 1,2,3...15) galektin tanımlanmış olup, bunun 11 tanesi (Gal 1,2,3,4,7,8,9,10,12,13,14) insanlarda bulunduğu bilinmektedir (61, 62). Galaktinlerin yapısı ve özellikleri tablo 2'de verilmiştir. **Galektinler yapısal özelliklerine göre 3'e ayrılırlar.**

I-Tip Galektinler: Sadece bir CRD (Karbonhidrat Tanıma Bölgesi) içeren "proto-type" galektinlerdir. Bunlar; Gal 1-2-5-7-10-11-13-14-15'dir.

II-Tip Galektinler: Bir bağlayıcı bölge ile bağlı iki ayrı kopya merkezinden oluşan “tandem repeat-type” galektinlerdir. Bunlar; Gal 4-6-8-9-12’dir.

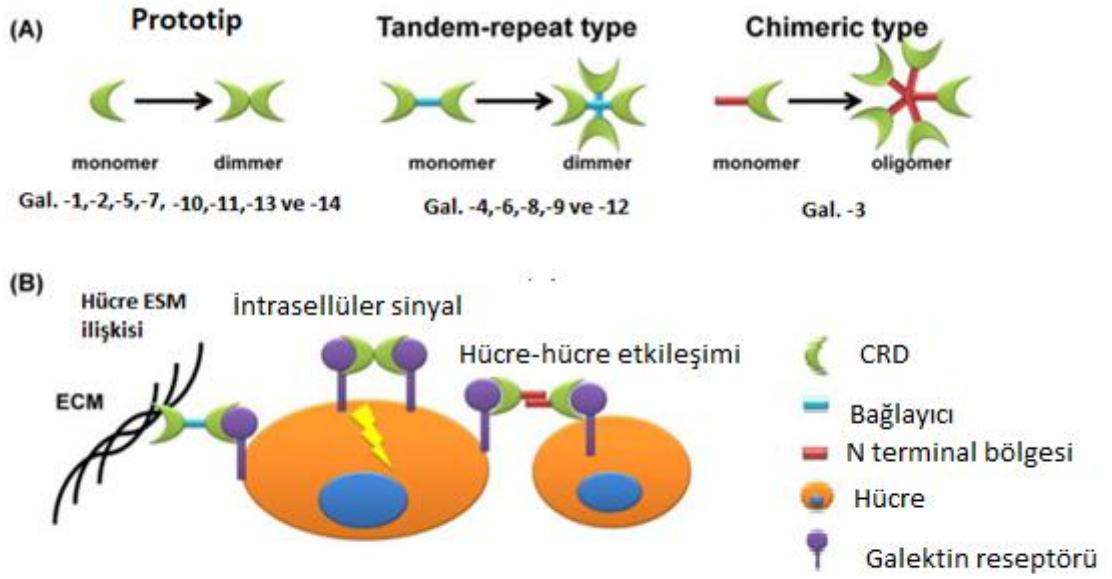
III- Tip Galektinler: Bir CRD içeren, prolin ve glisince zengin “chimera-type” galektinlerdir. Bu, Gal-3’tür (63) (Tablo 2).

Tablo 2:Galektinlerin Tipi, Yapısı, Monmer ve Dimer Hali (64).

Tipi	Yapısı	Monomer	Dimer	Galektinler
Proto- Tip	Bir CRD içeren			1, 2, 7, 10, 13, 14
Chimera- Tip	CRD+non- lektin etki alanı oluşturabilen			3
Tandem Repeat- Tip	İki CRD içeren			4, 8, 9, 12

Galektinler için endojen ligantlar glikokonjügerin sakkarit zincirleridir. Galektinler ligantlarına bağlanmak için özellikle N-asetillaktosamin içeren glikanlar tercih ederler (65, 66). Ligantların çoğu, hücre dışı bölümlerde ya da hücre organellerinin luminal (boşluk, geçit) yerlerinde bulunmaktadır (67). Yapılan çalışmalarda galektinler ekstrasellüler matriksin laminin gibi bileşenlere bağlanma bölgelerinin olduğu gösterilmiştir (65). Bu galektinler bağımsız olarak başka proteinler ile etkileşime girebilir. Etkileşimin nedeni de o proteinlerin karbonhidrat bağlayıcı bölgeleri diğer potansiyel ligantların etki alanınca uzanması olabilir. Bazı galektinler galaktosidaz enzimi için düşük afiniteye sahiptirler (60) (şekil-1).

Şekil-1: Galektin ailesi üyelerinin yapısı ve işlevi aşağıda gösterilmiştir (68).



3.1 Galektinlerin Fonksiyonu

Galektinler özel yapılarına bağlı olarak bivalent veya multivalent karbonhidrat bağlayıcı moleküller olarak işlev görebilirler. İki bağlanma yerlerine ek olarak bir karbonhidrat tanıma bölgesi olan galektinler kovalent olmayan dimerler oluştururlar. Galektinlerin çok değerlikli yapısı, hücre yüzeyinde matrikste bulunan moleküllerin farklı karbonhidrat kısımlarına bağlanmasına olanak verir. Bu yolla galektinler, hücre göçüne ve hücre hücre etkileşimlerine aracılık edebilirler. Gal-3 tandem tekrar bölgesi vasıtasıyla oligomer haline gelerek agregat oluşturabilirler (61,67). Monomerik formların intrasellüler sinyali indükleyemediklerinden dolayı meydana gelen bu tür agregasyonlar biyolojik aktivite için gereklidir (68, 69).

Diğer yandan glikoreseptörlerin çapraz bağlanması hücre içi sinyal iletimini başlatabilir. Doğrudan galektinler TCR (T hücre reseptörü) sinyalini indükleyemezler. Ancak lipidlerin membran glikoprotein içine taşınmasının sinyalizasyon üzerine etkisi olabilir (70, 71).

Galektinler hücre adezyonu, hücre büyümesi, hücre göçü, hücre farklılaşması, hücre aktivasyonu ve hücre apoptozunun düzenlenmesi gibi birçok biyolojik etkiye sahiptir. Galektinler hücre büyümesini etkileyebildiği gibi ayrıca hücre çoğalmasını

durdrucu etki de gösterirler. Gal-1 antijen kaynaklı T hücre çoğalmasını engelleyebilirler (72, 73).

Tümör hücrelerinin yüzeyindeki glikazilasyon ve glikan yapılarındaki değişiklikler galektinlerin bağlanmasını ve hücrenin fonksiyonunda önemli değişikliklere neden olmaktadır (74, 75, 76). Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile bazı kanser türlerinde galaktinleri sentezi artarken bazılarında ise azaldığını göstermişlerdir. Galektinlerin hücre içinde lokalizasyonunun farklı olması ise kanserin fenotipi ile ilişkilendirilmiştir (61).

3.2. Galektinler ve Adaptif Bağışıklık

Galektinlerin T hücre fonksiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu alanda en iyi incelenen örnek T hücre apoptozunun önemli bir indükleyicisi olan gal-1 dir. Gal-1 timik epitel hücreler üzerinde ifade edilir ve gelişme sırasında timositlerin klonal delesyonunda yer alır. Bu süreç otoreaktif lenfositleri ortadan kaldırarak merkezi tolerans geliştirir. Gal-1 aktifleşmiş T hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü indükleyerek bağışıklık sisteminin sonlandırılmasını sağlar (77, 78). Gal-1 T hücresinde CD45, CD43, CD3, CD7'ye bağlanır (79 - 81). Gal-1 tarafından bu moleküllerin bağlanması ölüm reseptörü, mitokondriyal yolları ve kaspaz bağımsız mekanizmaları üzerine çeşitli sinyal kaskadları başlatarak apoptozu oluşumuna neden olur (82, 83, 84).

3.3. Galektin-1

Gal-1 β -galektositizlere spesifik olarak bağlanabilen, normal ve patolojik dokular tarafından farklı şekilde ekspre edilen, çok çeşitli biyolojik rolleri olan önemli bir proteindir. Gal-1'in intraselüler ve ekstrasellüler rolleri vardır. İntraselüler rolünü β -galektositizlerden bağımsız olarak gerçekleştirirken, ekstrasellüler rollerini ise karbohidrat motifleri ile bağlantı kurarak gerçekleştirir.

Yapılan araştırmalar sonucunda gal-1 programlanmış hücre ölümü, metastaz, hücre gelişimi, hücre adhezyonu, immün hücre düzenlenmesi, inflamasyon ve ayrıca mRNA kırılmasında (mRNA splicing) görev aldığı bildirilmektedir (85, 86).

Gal-1 ve gal-3 onkogenik Ras'lar ile ilişki kurarak neoplastik hücre değişiminin düzenlenmesini sağlar ve Ras aracılığı ile sinyalin iletilmesine neden olurlar (61,

87). Gal-1 miktarı akciğer, meme, böbrek, over, pankreas, gibi çeşitli kanserlerinde artar, bu artış metataz ve kötü prognoz ile paralellik göstermektedir (86, 88). Tümörlerin çoğu spesifik immün hücrelerin varlığına rağmen, immün saldırıdan kaçınmak için stratejiler geliştirmiştir. T hücresi aktivasyonunun ve hayatta kalmanın negatif bir düzenleyicisi olan galektin-1'in T hücresine bağımlı bağıışıklığından kaçınmasında önemli bir rol oynadığını ve böylece tümör hücrelerine bağıışıklık denetiminde kaçabilme özelliği sağladığı gösterilmiştir (89). Otoimmün hastalıklarda kornea, plesanta, testis ve beyin gibi organlarda Gal-1 ekspresyonu artmaktadır. Gal-1 T hücre yüzeyinde bulunan TCR reseptörlerine bağlanarak T hücrelerinin apoptoz yönlendirmesini sağlamaktadır (90 - 92). Aynı zamanda aktive edilmiş T hücrelerinden IL-2 ve IFN γ salınımı baskılar (85, 93, 94). Gal-1'in immün hücreleri baskılama özelliğinden dolayı tümör hücrelerinin bağıışıklık sisteminden kaçmasına neden olduğu için kanserin gelişmesine ve metataza katı sağladığı düşünülmektedir (61). Tümör hücrelerinden eksprese edilen gal-1 hücre iskeleti elemanlarının düzenlenmesini sağlayarak hücre hareket yeteneğini artırmakta ve integrinlerle, fibronektin ve lamininin çapraz bağlanmasına sağlayarak kanser hücrelerinin birbirine bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (61, 88).

Gal-1, adaptif immün yanıtlardaki ve kronik enflamasyondaki rolüne ilaveten, doğuştan gelen bağıışıklık ve akut ve allerjik inflamasyona da katılır (95). Gal-1 normalde epitel hücreler tarafında sınırlı eksprese edilirken, meme ve kolon kanserlerinin anjiyogenez oluşumu sırasında ekspresyonu fazla miktarda arttığı görülmüş, bu durum birçok araştırmacının bu alana yönelmesine neden olmuştur (96, 97).

3.4. Gal-3

Gal-3 ~32 kDa ağırlığında, 110-130 amino asitten oluşan bir proteindir (98, 99). Gal-3 iki farklı terminal hücre reseptör bölgesi içermektedir. Birisi N-terminal bölgesinde olup T hücre reseptörüne (TCR) bağlandığında sinyalizasyonu engeller. İkinci reseptör bölgesi ise C terminalde olup glikoz kalıntıları içeren fibronektin, laminin gibi glikoproteinlere bağlanarak biyokimyasal etkilerini gösterir (100, 101).

Gal-3 birçok dokuda ve çeşitli hücrelerin farklı bölgelerinde (hücre yüzeyinde, nükleusda, stoplazmada) yer alır. Ekstraselüler bölgedeki ve intraselüler

bölgedeki gal-3'ün fonksiyonları bir birinden farklıdır. Ekstraselüler bölgedeki gal-3 hücre hücre etkileşmesinde görev alır. Tümör hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bakan bölgesine yerleşim gösteren gal-3 metastaz hücrelerinin birleşmesinde rol oynar. Ayrıca matriks ile hücre yüzeyindeki lipit ve proteinlere bağlı çeşitli karbohidratları tanıyıp bağlanma yeteneği vardır. Bu şekilde birçok biyolojik olaylarda etkin bir rol alır. İntraselüler gal-3 apoptozisi önlemede ve nükleer pre-mRNA bağlanmasının kontrolünü sağlar. Gal-3 hücre çoğalmasında, farklılaşmasında ve adezyonunda görevlidir. Daha önceki çalışmalarda metastazda, kontrollü hücre ölümünde, anjiyogenezde, infiltrasyonda, neoplastik değişimde ve embriyogenezde rol aldığı tespit edilmiştir (102, 103, 104, 105, 106, 107).

Gal-3'ün üretimi tümör türlerinde farklılıklar gösterir. Meme, ovaryum, uterus kolon kanserlerinde azaldığı görülürken, tiroit kanserinde ve çeşitli lenfoma türlerinde arttığı tespit edilmiştir (108, 109).

3.5. Galektin-9

Gal-9, 34-39 kDa büyüklüğünde bir bağlantı peptidi ile bağlı iki karbohidrat tanıma alanından oluşan protein çeşididir (110).

Miyeloid hücreleri için karakteristik olmakla birlikte, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, lenfosit hücrelerinde, timus ve karaciğerdeki bazı gelişim evrelerinde de saptanmıştır (111 - 113). Ayrıca Hirashima ve arkadaşları 2002'de kıkırdak ve kemikteki fibroblastlarda fizyolojik şartlarda tespit edilemediğini, ancak inflamatuvar sitokinlere bağlı olarak arttığını bildirmişlerdir (114). Gal-9 mRNA üretimindeki en büyük değişiklik IFN γ uyarımı sonrasında görülmektedir. Galektin-9 apoptoz, agregasyon, kanser hücrelerinin yapışması, dendritik hücrelerin olgulaşması gibi birçok biyolojik olaylarla ilişkilidir. Ayrıca meme kanseri tümör dokusunda, uzak metastaz arasında ilişki tespit edilmiştir (115).

Gal-9, NFIL6 (The nuclear factor interleukin) ve AP-1(aktivatör protein-1) gibi iki transkripsiyonel faktörü aktive etmektedir. Bunlar insan monositlerinde, sitokinlerden IL-1 α , IL-1 β ve IFN- γ 'nin proinflamatuvar transkripsiyonunu indükler. Diğer yandan eksojen olarak verilen gal-9 bu sitokinleri teşvik etmez. Araştırmacılar monositlerdeki inflamatuvar sitokinlerin gal-9 tarafından intraselüler fonksiyonlarını

transaktivite ettiğini ve burada muhtemelen NF-IL6 etkileşimleriyle ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler (116).

Bik ve arkadaşları 2009'da siRNA kullanılarak yaptığı bir çalışmada Gal-9 ekspresyonunun, proliferasyon, apoptoz, inflamatuvar mediatörlerinin ve matriks bozucu enzimlerin üretimi gibi sinovyal fibroblast fonksiyonlarını etkilediğini göstermiştir (117).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Santrifüj (Hettich EBA 3S)
- Otomatik pipet uçları (mavi, sarı, beyaz)
- ELISA okuyucusu (ChemWell Awareness Technolgy İNC)
- Manyetik karıştırıcı (TM 14S)
- Vorteks (ISO LAB)
- Falcon Tüp (ISO LAB tubes/sterile)
- Eldiven (Beybi Latex M)
- Ependorf tüp (1500 µL)
- Derin Dondurucu (-80°C)
- Mikropipetler (100, 500, 1000 µL)
- Balon joje (100, 250 ml)
- Damıtık su
- Tüplük
- Parafilm
- Huni
- Mezür
- Küvet

4.2 Kimyasal Maddeler ve Kitler

- Human GAL1(Galectin 1) Micro ELISA Kit
- Human GAL 3(Galectin 3) Micro ELISA Kit
- Human GAL 9(Galectin 9) Micro ELISA Kit

4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun oluşturulması

Çalışmaya başlamadan önce, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07.06.20174 tarihli ve 2016-06/01 sayılı karar ile onay alındı [Ek-1]. Ayrıca çalışmaya katılanlarda bilgi formu karşılıklı soru-cevap şeklinde dolduruldu [Ek-2]. Çalışmamız hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır.

4.3.1 Hastalar

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dâhiliye Romatoloji kliniğinde *Ankilozan Spondilit* tanısı almış, 16-45 yaş arasında 30 vakadan (kadın ve erkek) oluşturuldu.

4.3.2. Kontroller

Herhangi bir travma ,viral ve metabolik hastalığı bulunmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuyla benzer dağılım gösteren, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran gönüllü 30 birey (kadın ve erkek) kontrol grubu olarak seçildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hasta ve kontrol grupları için bilgi formu karşılıklı soru-cevap şeklinde dolduruldu [Ek-2].

4.3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sağ/sol ön kolundan yaklaşık 5'er ml venöz kan örnekleri separatör jel içeren biyokimya tüplerine alındı. Bu örnekler 10-15dk. oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üste oluşan serum örnekleri ependorf tüplere porsiyonlayarak, çalışma yapıncaya kadar -80° C'de saklandı.

4.3.4. Serumda Galektinlerin Tayini

Bütün örnekler -80°C'den çıkarılıp çözüldükten sonra tek seferde AK0017FEB07033(gal-1) , AK0017FEB07034 (gal-3) , AK0017FEB07035 (gal-9) Lot numaralı *Micro Galectin ELISA* kiti ile *ChemWell Awareness Technolgy İNC* marka cihazı kullanılarak serum galaktin düzeyleri ölçüldü.

Testin Prensibi: Galektin ELISA yöntemi, viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlar, apoptozis ve galektinlerin belirlenmesinde kullanılan, serolojik bir tanı yöntemidir. ELISA yönteminin prensibi, antijen-antikor ilişkisinde, antikora bağlanmış bir enzim ilavesi ve substratın eklenmesini seyreden, antikor ve antijen varsa oluşan rengin belli bir dalga boyunda okunması esasına dayanmaktadır. Duyarlı, özgül ve çabuk sonuç veren kantitatif bir yöntemdir.

Serum örnekleri galektin ELISA ya karşı yüksek oranda saf monoklonal antikorla kaplanmış kuyucuklara eklenir. Bu antikorlara bağlanan serumdaki galektin üzerine biotinlenmiş galektin antikoruna ilave edilir. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge straptavidin eklenir. Bağlanmayan meteryaller inkübasyondan sonra yıkanır. Daha sonra komplekse sırayla Kromojen A ve B solüsyonları eklenir ve renk galektin miktarıyla orantılı olarak değişir. Stop solüsyonu ile renk maviden sarıya doğru değişir ve renk yoğunluğu 450 nm’ de ölçülür.

4.3.4.1 Galektin-1 Tayini

4.3.4.1.a. Kullanılan Çözeltiler

Yıkama Çözeltisi: 30 mL konsantre yıkama çözeltisi alınarak 750 mL deiyonize su ile seyreltildi.

Human Galektin Standart: 8 adet ephendorf tüpe 300'er µl standart seyrelme çözeltisi kondu. Birinci ephendorf tüpe 300 µl standart solüsyon ilave edilip köpürmeyecek şekilde karıştırıldı. Daha sonra seri seyreltme yapılarak belli konsantrasyonlarda 8 adet standart hazırlandı. Bu işlem Gal-1, Gal-3 ve Gal-9 için uygulandı.

Standart Seyreltici (3 mL); kullanıma hazır

HRP Conjuge Diluent (6 mL); kullanıma hazır.

Concentrated Biotinylated Detection Ab (120 µL); kullanıma hazır.

Biotinylated Detection Ab Diluent (6 mL); kullanıma hazır.

Kromojen A (6 mL); kullanıma hazır.

Kromojen B (6 mL); kullanıma hazır.

Stop Çözeltisi (3 mL); kullanıma hazır.

4.3.4.1.b. Deneyin Yapılışı:

1-Çalışmaya başlamadan önce bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.

2- Galektin-1 standartı; yukarıda tarif edildiği gibi belli konsantrasyonlarda (0,0-0,78-1,56-3,13-6,25 12,5-25- 50 ng/mL) olacak şekilde hazırlandı.

3-Blank hariç, 8 kuyucuğa standarttan 50 µL, ve 50 µL numune kondu.

4-Tüm kuyucuklara 10 µL galektin antikoru eklendi.

5- Blank hariç tüm kuyucuklara 50 µL HRP eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 1 saat manyetik karıştırıcı (*TM 14S*) ile karıştırılarak inkübe edildi.

6- İnkübasyondan sonra yıkama çözeltisiyle (350 µL) 5 kez yıkama yapıldı.

7- Bütün kuyucuklara kromojen A (50 µL) ve kromojen B (50 µL) eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 10 dk manyetik karıştırıcı (*TM 14S*) ile karıştırılarak inkübe edildi.

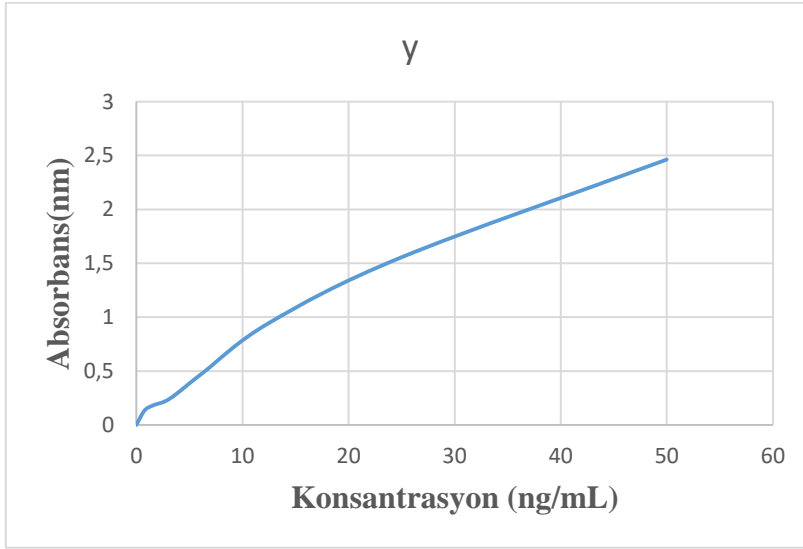
8- Bütün kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. manyetik karıştırıcı (TM 14S) ile karıştırıldı.

9- Daha sonra 450 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü.

4.3.4.1.c. Galektin-1 Derişiminin Hesaplanması

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standartların absorbansları y eksine, konsantrasyon değerleri x ekseninde olacak şekilde grafik çizildi (şekil -2). Bu grafikte elde edilen denkleme göre hasta ve kontrol grublarının galektin-1 derişimi ng/L olarak hesaplandı.

Şekil- 2: Galektin-1 standart eğrisi



4.3.4.2. Galektin-3 Tayini

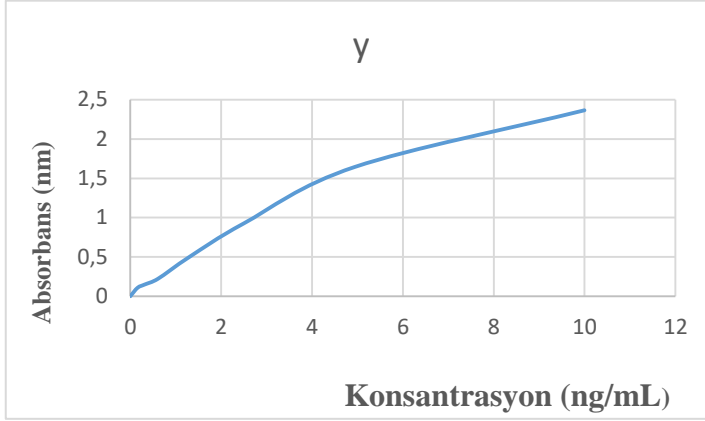
4.3.4.2.a. Deneyin Yapılışı:

- 1- Çalışmaya başlamadan önce bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.
- 2- Galektin-3 standartı; yukarıda tarif edildiği gibi belli konsantrasyonlarda (0,0-0,16-0,31-0,63-1,25-2,5-5-10 ng/mL) olacak şekilde hazırlandı.
- 3- Blank hariç, 8 kuyucuğa standarttan 50 µL, ve 50 µL numune kondu.
- 4- Tüm kuyucuklara 10 µL galektin antikoru eklendi.
- 5- Blank hariç tüm kuyucuklara 50 µL HRP eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 1 saat manyetik karıştırıcı (*TM 14S*) ile karıştırılarak inkübe edildi.
- 6- İnkübasyondan sonra yıkama çözeltisiyle (350 µL) 5 kez yıkama yapıldı.
- 7- Bütün kuyucuklara kromojen A (50 µL) ve kromojen B (50 µL) eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 10 dk manyetik karıştırıcı (*TM 14S*) ile karıştırılarak inkübe edildi.
- 8- Bütün kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. manyetik karıştırıcı (*TM 14S*) ile karıştırıldı.
- 9- Daha sonra 450 nm dalga boyunda absorban ölçüldü

4.3.4.2.b. Galektin-3 Derişiminin Hesaplanması

8 farklı derişimde hazırlanan galektin-1 standartlarının 450 nm dalga boyunda absorbanları ölçüldü. Standart absorbanlarından kör absorbanı çıkarılarak derişime karşı absorban grafiği çizildi ve standart eğri denklemi oluşturuldu (Tab.7). Bu grafik ve denklemden faydalanarak numunedeki galektin-3 derişimi hesaplandı ve ng/L olarak ifade edildi.

Şekil-3: Galektin-3 standart eğrisi



4.3.4.3. Galektin-9 Tayini

4.3.4.3.a. Deneyin Yapılışı:

1-Çalışmaya başlamadan önce bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.

2-Galektin-9 standartı; yukarıda tarif edildiği gibi belli konsantrasyonlarda (0,0-7,81-15,63-31,25-62,5-125-250-500 pg/mL) olacak şekilde hazırlandı.

3-Blank hariç, 50 µL standart ve 40 µL numune örnekleri kuyucuklara eklendi.

4- Tüm kuyucuklara 10 µL galektin antikoru eklendi.

5- Blank hariç tüm kuyucuklara 50 µL HRP eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 1 saat manyetik karıştırıcı (TM 14S) ile karıştırılarak inkübe edildi.

6- İnkübasyondan sonra yıkama çözeltisiyle (350 µL) 5 kez yıkama yapıldı.

7- Bütün kuyucuklara kromojen A (50 µL) ve kromojen B (50 µL) eklenerek plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 10 dk manyetik karıştırıcı (TM 14S) ile karıştırılarak inkübe edildi.

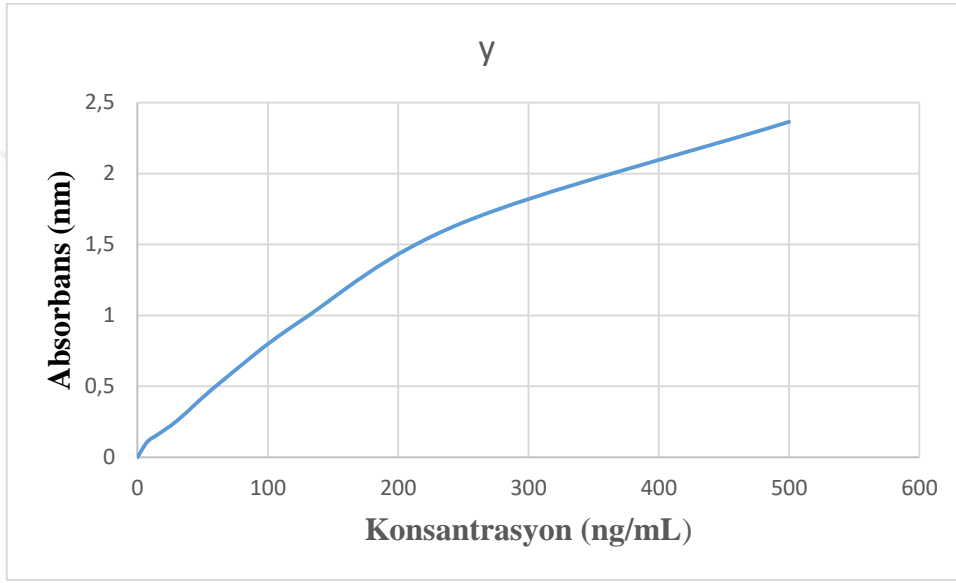
8- Bütün kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. manyetik karıştırıcı (TM 14S) ile karıştırıldı

9- Daha sonra 450 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü.

4.3.4.3.b. Galektin-9 Derişiminin Hesaplanması

8 farklı derişimde hazırlanan galektin-1 standartlarının 450 nm dalga boyunda absorpsanları ölçüldü. Standart absorpsanlarından kör absorpsanı çıkarılarak derişime karşı absorpsan grafiği çizildi ve standart eğri denklemi oluşturuldu (Tab.8). Bu grafik ve denklemden faydalanarak numunedeki galektin-1 derişimi hesaplandı ve ng/L olarak ifade edildi.

Şekil-4: Galektin-9 standart eğrisi



5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) programı (Versiyon 22.0) kullanılarak yapıldı. Parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Kolmogorof-Simirnov), sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

6. BULGULAR

Bu çalışma ankilozon spondilit tanısı almış 30 vaka ve herhangi bir sistemik hastalığı olmaya 30 gönüllü olmak üzere toplam 60 bireyden oluşmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen kontrol grubunun yaş ortalaması $37,53 \pm 7,67$ iken hasta grubunun yaş ortalaması $37,73 \pm 7,53$ olarak hesaplandı. Gruplar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; kontrol grubunda 22 (%73,3) erkek, 8 (%26,7) kadın, hasta grubunda 21 (%70) erke, 9 (%30) kadın olarak hesaplandı. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3:Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Test Adı	Kontrol (n=30) $\bar{x} \pm SD$	Hasta (n=30) $\bar{x} \pm SD$	P
YAŞ	$37,53 \pm 7,67$	$37 \pm 7,53$	$>0,05$
CİNSİYET			>0.05
Erkek	22 (%73,3)	21 (%70)	
Kadın	8 (%26,7)	9 (%30)	

Gruplar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol ve hasta serum/plazma CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ölçümü ve galektin-1, galektin-3, galektin-9 düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu saptandı. Her iki grupta elde edilen serum/plazma düzeyleri tablo-4’de verilmiştir.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun Gal-1, Gal-3, Gal-9, CRP ve ESR düzeyleri

Test Adı	Kontrol (n=30) $\bar{x} \pm SD$	Hasta (n=30) $\bar{x} \pm SD$	P
CRP _{mg/L}	1,36±0,6	9,86±11,4	<0,001*
ESR _{mm/saat}	2,70±1,3	18,26±5,11	<0,001*
Gal-1 _{ng/ML}	1,45±0,36	2,20±0,38	<0,001*
Gal-3 _{ng/ML}	1,80±0,56	2,47±0,64	<0,001*
Gal-9 _{pg/ML}	1,62±0,74	2,29±0,60	<0,001*

Hasta grubunun plazma Gal-1, Gal-3, Gal-9, CRP ve ESR düzeyleri kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (*p<0,05).

Tablo 5: Gal-1, gal-3, gal-9, CRP ve ESR Testler Arasındaki korelasyon

		Yas	GAL1	GAL3	GAL9	CRP	SEDİM
Yas	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	1 60	-,185 ,078 60	,269(*) ,019 60	,177 ,088 60	,017 ,449 60	,110 ,201 60
GAL1	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	-,185 ,078 60	1,000(**) ,000 60	,400(**) ,001 60	,358(**) ,002 60	,236(*) ,035 60	,573(**) ,000 60
GAL3	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	,269(*) ,019 60	,399(**) ,001 60	1,000(**) ,000 60	,804(**) ,000 60	,216(*) ,049 60	,474(**) ,000 60
GAL9	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	,177 ,088 60	,358(**) ,002 60	,804(**) ,000 60	1,000(**) ,000 60	,202 ,061 60	,427(**) ,000 60
CRP	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	,017 ,449 60	,235(*) ,035 60	,216(*) ,049 60	,202 ,061 60	1 60	,578(**) ,000 60
SEDİM	Pearson Correlation Sig. (1-tailed) N	,110 ,201 60	,572(**) ,000 60	,474(**) ,000 60	,427(**) ,000 60	,578(**) ,000 60	1 60

Tüm testler karşılaştırıldığında Gal-3 ile Gal-9 arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon var iken (%80,4), sedimatasyon ile Gal-1(%57,2) ve CRP (%57,8) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon olduğu görülmektedir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

AS, özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, eklem dışı klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, kronik sistemik ve seronegatif hastalıkların prototipi olan inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (46). AS prevalansı beyaz ırkta %0,5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülür (45). Hastalığın belirtileri genellikle erken erişkinlik veya geç erişkinlik dönemlerinde başlar ve yaklaşık 28 yaşlarında en şiddetli değerine ulaşır. Hastalığın 16 yaşından önce veya 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi oldukça nadir görülen bir durumdur (3). AS tedavisi tam olarak hastalığı iyileştirmeye yönelik değil yorgunluk, tutukluk ve ağrıyı gidermek, düzgün vücut yapısını korumak, psikososyal ve fiziksel işlevselliği iyi düzeyde kalmasını sağlamaya yöneliktir(11). Galektinler karbonhidrat tanıma alanındaki (CRD) amino asit dizilerine ve β -galaktozidlere afinitesi olan ve β -galaktosid bağlayan memeli lektinidir. Günümüzde 15 çeşit galektin tespit edilmiştir ve ağırlıkları yaklaşık 30 kDa'dır. Galektinler çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından ve diğer hücre tipleri tarafından farklı şekilde eksprese edilirler. Ekstrasellüler galektinler çeşitli immün hücreleri üzerinde hücre yüzey glikanları ile bivalent (2 değerikli) veya multivalent etkileşimler oluşturabilir ve çeşitli yapılar kazanabilirler. Bu yapılar hücreler arası adezyon, apoptoz yapabilir, sitokin ve mediyatör üretebilirler. Ayrıca agregasyon, endositoz ve reseptör fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlayabilir, bu oluşumlarında hücre yüzeyindeki glikoproteinlerle kafes oluşturarak gerçekleştirirler. İntrasellüler galektinler sinyal yollarını etkileyerek apoptoz, hücre göçü ve hücre farklılaşması gibi biyolojik fonksiyonları düzenleyebilirler (17, 118).

Bizim bu çalışmamızda AS tanısı almış vakaların serumlarındaki galektin-1, galektin-3, galektin-9, CRP ve ESR seviyelerini ile sağlıklı bireylerin sonuçlarını karşılaştırarak, galektin düzeylerinin AS hastalığının teşhisi açısından bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yapılan çalışmalarda AS ve SpA hastalarında CRP, ESR düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğunu bildirmişlerdir (35, 48, 119). Bizimde AS hastalarında CRP ve ESR düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğunu bulduk (* $p < 0,05$). Yukarıdaki

bahsedilen araştırmacıların sonuçlarıyla bizim sonuçlarımız paralellik göstermektedir. Bu sonuç literatür ile uyumlu olup, CRP ve ESR düzeylerindeki artışın inflamasyondan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Yapılan literatür taramasında AS hastalarında galaktinlerle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. AS inflamatuvar bir hastalık olduğundan bizim sonuçlarımızı diğer inflamatuvar hastalıklardaki galektin düzeyleriye karşılaştırdık.

Romero ve arkadaşlarının üveit hastalarında serum Gal-1 düzeyin kontrol grubuna göre arttığını bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da gal-1 düzeyin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi. Romero ve ark. çalışması bizimkiyle paralellik göstermektedir. Li ve ark. 2013'de RA ve JIA hastalarında yaptıkları bir çalışmada gal-1 düzeyinin kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar. Gal-1 seviyesinin düşük çıkmasının nedeni ise anti Siklik Sitrölinlenmiş Peptit (CCP) titrelerinin artışından kaynaklandığı iddia edilmektedir (68). Bizim çalışmamızda AS tanısı almış vakaların serumlarında gal-1 seviyesi kontrol gruplarına göre yüksek çıkmıştır. Biz çalışma gruplarımız da anti Siklik Sitrölinlenmiş Peptit (CCP) düzeylerine bakmadık. Dolayısıyla AS hastalarında anti Siklik Sitrölinlenmiş Peptit (CCP) titrelerinin artıp artmadığı bizim sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu konuda geniş/kapsamlı çalışmalar yapılması önerilmektedir. Üveit hastalığında olduğu gibi savunma sistemi hücrelerinin çeşitli organ ve yapılara zarar vermesini engellemek için T hücre yüzeyinde bulunan TCR reseptörlerine bağlanarak sinyal yollarını değiştirip T hücrelerinin apoptoza uğramasını sağlar. Bu olayı gal-1 aracılığıyla yaptığı için o bölgelerde gal-1 miktarını artırır. Bizim çalışmamızda gal-1 seviyesinin yüksek çıkmasının nedenide bu olabilir.

Galektinler otoantijenler olarak görev yapan inflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarına katılabilirler. Yapılan çalışmalarda normal sağlıklı bireylerde ve seçilen hasta bireylerde farklı galektinlere karşı otoantikörlerin varlığı tespit edildi. Lee ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada Behçet (BD) ve Romatoid artrit (RA) hastalarında kontrol gruplarına göre Gal-3 seviyeleri yüksek bulunmuştur (120). Yılmaz ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada serum Galektin-3 düzeyleri FMF hastalarında arttığını bildirmişlerdir (121). Kollojen artrit

(CIA) RA, JIA, Behçet hastalığı oluşturulan sıçan modellerinde galaktin-3 düzeyinin arttığı göstermiştir (16,17, 122, 123,124). Neidhart ve ark. RA ile osteoartrit (OA) hastaları karşılaştırmışlar, RA hastalarında gal-3 düzeyini daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Bununda RA hastalarında fibroblast-benzeri sinoviyosit (*FLS*) sayısının artışından kaynaklandığını ileri sürmektedirler (125). Bizim çalışmamızda Gal-3 seviyesindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Yukarıda bahsedildiği gibi, çeşitli inflamatuvar hastalıkları olan vakalarda ve hayvan modellerinde gal-3 düzeyi önemli oranda arttığı görülmektedir. Bizde AS hastalarında gal-3 düzeyinin artığını bulduk ($p<0,005$). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla bizim çalışmamız paralellik göstermektedir. inflamatuvar hastalıklarda Gal-3'ün yükselmesinin nedeni, proinflamatuvar sitokin / kemokin üretimini stimüle ederek ve miyeloid hücre aktivasyonunu güçlendirerek iltihap için pozitif bir düzenleyici görevinden dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Seki ve arkadaşları RA ile OA hastalarında gal-9 seviyelerini karşılaştırdıklarında, Gal-9 düzeyinin RA'lı hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (113). Yapılan başka bir çalışmada RA hastalarında kontrol gruplarına göre da Gal-9 ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda RA hastalarının sinoviyal dokuda (ST) gal-9, endotel hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve B hücrelerinin içerdiği görülmüş. Bu hastalarda Gal-9 düzeyindeki artışın endotel hücreler ve fibroblastlardaki interferon- γ (IFN γ) düzeyindeki artıştan kaynaklandığını ileri sürmektedirler (126 - 128). Yukarıda bahsedildiği gibi, inflamatuvar hastalığı olan vakalarda gal-9 düzeyi önemli oranda arttığı görülmektedir. Bizde AS hastalarında gal-9 düzeyinin istatistiksel olarak artığını bulduk ($p<0,005$). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla bizim çalışmamız paralellik göstermektedir. İnflamatuvar hastalıklarda Gal-9'ün yükselmesinin nedeninde Th1 hücrelerinde gal-9'un ligantı olan tim-3'ün gal-9'u tetiklemesi ve bu durumu Th1 bağışıklığını bastırmak için kullanmakta ve bu esnada da IFN- γ tarafından kendiliğinden gal-9 ekspresyonunu yukarı doğru düzenlenir. Çalışmamızda interferon- γ (IFN γ) düzeyine bakmadık, AS hastalarında gal-9'un düzeyindeki artışın interferon- γ (IFN γ) ile ilişkili olup olmadığı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

AS hastalığında RA ile ortak noktaları göz önüne alındığında gal-9'un RA sinovyal hücrelerin apoptozunu indüklemesinin sinyal yolları tam olarak bilindiği takdirde aynı yol ile AS hastalığının ya da başka benzer hastalıkların önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Tüm verilerinde görüldüğü gibi farklı galektinler bağışıklık sistemini kontrol edebilmek için engelleyici ya da artırıcı sinyaller oluşturabilir. Bunun yanında IFN- γ gibi birçok sitokinler, büyüme faktörleri (TGF- α ,TGF- β), galektinlerin monomer/dimer dengesi, dokulardaki sabitliği, miktarı, indirgenme yükseltgenme gibi birçok etkilere bağlı olarak azalması ya da artması organizmaya zarar verebilir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar hastalıklarında stikonilerin bazı galaktinlerin ekspresyonunun artmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenden dolayı bağışıklık hücrelerinin hemostazını düzenleyebilmek için vücudun, endojen anti-inflamatuvar galektinlerin üretimini artırarak, vücudun daha etkili ve şiddetli tepki oluşturduğu görülmektedir.

Galektin odaklı terapötik ajanların geliştirmeden önce daha az araştırılmış olan galektinlerin, farklı "immüno düzenleyici" görevlerinde yer alan mekanizmaların ve yolların daha kapsamlı bir şekilde araştırılıp anlaşılması gerekmektedir. Galektin ailesinin fonksiyonel olarak eksik ya da fazla olması nasıl bir etkiye sahip olduğunu henüz tam olarak bilinmemektedir. Aynı galektinlerin farklı ortamlarda neden farklı fonksiyonlar gösterdiğini bilmiyoruz. Galektinlerin çeşitli üyelerinin "anti-inflamatuvar" ve "immüno-düzenleyici " fonksiyonları ile ilgili nasıl bir mekanizma ile çalıştıklarını ve bu mekanizmalarının tam olarak ne olduğunu bilmiyoruz. Kanser hücrelerinin metastazı, enflamatuvar tepki, bulaşma mekanizmaları "in vivo " oluşan galektinlerin miktarını, galektinleri etkileyen ligantlar, henüz tespit edilmemiş başka galektinler neler olduğu gibi sorular aydınlatılmayı beklemektedir. Güncel araştırmalar, galektinlerin akut enflamasyonun gelişmesinde, alerjilerde, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, enfeksiyöz ve kansere bağlı kronik enflamasyonda önemli rol oynadığını gösteriyor. Böylece, rekombinant proteinler veya spesifik galektin inhibitörleri, iltihaplı hastalıklar için tedavi edici maddeler olarak kullanılabilir. Galektinlerin kanserde, otoimmün hastalıklarda, enflamatuvar durumlarda immün düzenleyici fonksiyonlarından yararlanılarak inflamatuvar, kanser ve kalp hastalıklarını tedavisi için ilaç çalışmaları son yıllarda

artmaktadır. Otoimmün hastalıklarda anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Enflamatuar süreçlerde ve geniş immün düzenleyici etkiler spektrumu göz önüne alındığında, galektinler yeni "anti-inflamatuar" ilaçlar geliştirilerek AS tedavisi içinde kullanılabilir. Gelecekte birçok hastalığın tedavisinde rekombinant galektinler veya galektinlerin oluşumunu engelleyebilecek antagonist ilaçların icatı/geliştirilmesi AS tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

T hücrelerinin glikozilasyonu değiştiğinde galektin kaynaklı apoptoza duyarlılığını arttırdığını göstermişlerdir. AS'de enflamatuar bir hastalığı olduğu için eklem bölgelerinde gal-3'apoptotik özelliğini kullanarak AS'ye neden olan immün hücrelerin apoptoza yönelmelerini sağlayarak bu hastalığın erken evrelerde önüne geçilebileceği düşünülmektedir. **İnflamasyon** sistemik ya da lokal olarak kronikleştiğinde, birden fazla patoloji ortaya çıkmakta ve olumsuz sonuçlar doğmaktadır. Akut enflamasyonda galektinler rol alırlar, özelliklede galektin-1, 3 ve 9'da da rol oynar. Gal-9'un ligantı olan Tim-3'ün kronik hastalıklarda T-hücre efektör işlevini düzenler. Tim-3 ifadesinin nasıl düzenlendiğini aydınlatıldığı takdirde gal-9 üzerinden **immün yetmezlik hastalıklarının, otoimmün hastalıkların** ve AS'in önlenmesi ya da tedavisine yönelik yeni çalışmaların önünü açabilir. Bu hastalıklar oluşuktan sonrada antagonist benzeri ilaçlar geliştirilerek hastalığın ilerlemesi durdurulabilir.

Sonuç; yaptığımız çalışmada AS hastalarda Gal.-1,-3 ve -9 düzeylerinin arttığını bulduk. AS hastalarında galaktin ve sitokinler ile ilişkili daha kapsamlı çalışmalar yapıldığında, elde edilen veriler doğrultusunda bu galektinlerin hastalığın biyobelirteci alabileceğini düşünmekteyiz

8. KAYNAKLAR

- [1] Gran JT, Husby G (1995). HLA-B27 and spondyloarthritis: value for early diagnosis? *Journal of medical genetics*, 32(7), 497.
- [2] Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS (2008). A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis.
- [3] Gömör B, Gyodi E, Bakos L(1977). Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 3, 33-35.
- [4] Yenil O, Usman ON, Yassa K, UyarA, Agbaba S (1977). Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 36(9-10), 294-298.
- [5] Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE (1966). Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Annals of the rheumatic diseases*, 25(6), 525.
- [6] Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ (2013). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 53(4), 650-657.
- [7] Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M (1988). Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *The Journal of rheumatology*, 15(9), 1407-1409.
- [8] McVeigh CM, Cairns AP (2006). Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ: British Medical Journal*, 333(7568), 581.
- [9] Acar M, Cora T, Tunc R, Acar H (2012). HLA-B27 subtypes in Turkish patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Rheumatology international*, 32(10), 3103-3105.
- [10] Braun JV, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Geher P.(2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(6), 896-904.
- [11] Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 20807-20807.

- [12] Joo HG, Goedegebuure PS, Sadanaga N, Nagoshi M, Von Bernstorff W, Eberlein TJ (2001). Expression and function of galectin-3, a β -galactoside-binding protein in activated T lymphocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, 69(4), 555-564.
- [13] Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A (2007). An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scandinavian journal of immunology*, 66(2-3), 143-158.
- [14] Van Der Linden S, Van Der Heijde D. (1998). Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 24(4), 663-676.
- [15] Romero MD, Muino JC, Bianco GA, Ferrero M, Juarez CP, Luna JD, Rabinovich GA (2006). Circulating anti-galectin-1 antibodies are associated with the severity of ocular disease in autoimmune and infectious uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 47(4), 1550-1556.
- [16] Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, Song YW(2007). Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*, 25(4 Suppl 45), S41-5.
- [17] Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S, Neidhart M (2003). Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 48(10), 2788-2795.
- [18] Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M (2012). Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name?
- [19] Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Wordsworth P (1997). Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis & Rheumatology*, 40(10), 1823-1828.
- [20] Fan PT, Yu DF: Reiter's syndrome. In: Textbook of Rheumatology, 4th ed. Edited by Kelly WN, Harris EDJ, Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia: Saunders; 1993: 961.

- [21] Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Akkoc N (2008). Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of Rheumatology*, 35(2), 305-309.
- [22] Healy PJ, Helliwell PS (2005). Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 :395.
- [23] Calin A. Terminology, introduction, diagnostic criteria, and overview. The Spondylarthritides. Edited by Calin A, Taurog JD. New York: Oxford University Press; 1998:1-15.
- [24] Van Der Linden S, Van Der Heijde D: Classification of spondyloarthropathies. In: Rheumatology Section 9: Spondyloarthropathies. Edited by Hochberg M ea. Spain: Elsevier; 2003: 1149-1151.
- [25] Pugh MT(2002). Bernard Connor (1666–1698). *Rheumatology*, 41(8), 942-943.
- [26] Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, Ankara 2011
- [27] Weisman MH, Vander Heijde D. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies çeviri ed: Ozgoçmen S. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler, Veri medikal yayıncılık, Ankara 2008.
- [28] Hart FD, Robinson KC, et al. Ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1949;18:217-34.
- [29] Boland EW (1952). Rheumatoid spondylitis: clinical features and current methods of treatment. *Bulletin on the rheumatic diseases*, 2(6), 11.
- [30] Blumberg B, Ragan C (1956). The natural history of rheumatoid spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 35:1-31.
- [31] Baker LD (1954). The diagnosis and care of Marie-Strumpell arthritis. *Postgraduate Medicine* 15: 428-36.
- [32] Gofton JP (1968). Population studies of the rheumatic diseases. In: Bennett PH, Wood PHN, eds. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 314, 456.

- [33] Van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh B M, Cats A (1984). The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis and rheumatism*, 27(3), 241-249.
- [34] Maksymowych, W. P. "Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis." *Rheumatology, 3rd edn. Elsevier, London* (2003): 1183-1192.
- [35] Arasil T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91
- [36]- Vernon-Roberts B (2003). Ankylosing spondylitis: pathology. *Rheumatology. Mosby, Philadelphia*, 1205-10.
- [37] Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Sieper J (1995). Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 38(4), 499-505.
- [38] Dougados M (2001). Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine*, 68(6), 557-56
- [39] Salonen DC, Brower AC (2003). Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology. Mosby, Philadelphia*,:1193-1204.
- [40] Will R, Bhalla A, Palmer R, Ring F, Calin A (1989). Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event?. *The Lancet*, 334(8678-8679), 1483-1485.
- [41] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James D C O, Sturrock RD (1973). Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *The Lancet*, 301(7809), 904-907.
- [42] Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 27(4), 361-368.

- [43] Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS (2008). A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis.
- [44] Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J (2006). Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatology*, 54(2), 569-578.
- [45] Zeboulon N, Dougados M, Gossec L (2008). Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(7), 955-959.
- [46] Khan MA, Kushner I, Braun WE (1977). Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 20(4), 909-912.
- [47] Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM (1989). IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Annals of the rheumatic diseases*, 48(5), 435-437.
- [48] Khan MA (1997): Ankylosing spondylitis. In: *Primer on rheumatic diseases*. Edited by Klippel JH. Atlanta: Arthritis Foundation: 189-193.
- [49] Jacobs WB, Fehlings MG (2008). Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance.
- [50] Tyrrell PN, Davies AM, Evans N (1994). Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 53(11), 714.
- [51] El Maghraoui A (2005). Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 72(6), 496-502.
- [52] Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H (2007). The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 212(4), 423-430.
- [53] O'Neill TW, & Bresnihan B (1992). The heart in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 51(6), 705.

- [54] Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Huang, F. (2009). The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*.
- [55] Linden SVD, Heijde DVD, Braun J, (2005). Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, JR. *Kelley's text book of Rheumatology*. Seventh Edition, 1125-1141.
- [56] Elyan M, Khan MA (2006). Diagnosing ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 78, 12-23.
- [57] Van Der Linden, S, Van Der Heijde D (1998). Ankylosing spondylitis: evidence for a non-HLA-B* 27 protective effect. *Annals of the rheumatic diseases*, 57(4), 263-263.
- [58] İrdesel J (1999). Ankilozan Spondilit'te Serum İmmun Globulin A Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*;45(3):5-10.
- [59] Khan MA, Skosey JL: Ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. In: *Immunological Diseases*. Edited by Samter M. London: Little, Brown & Co; 1988: 1509-1538
- [60] Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F (2002). Introduction to galectins. *Glycoconjugate journal*, 19(7), 433-440.
- [61] Liu FT, Rabinovich GA (2005). Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 29-41.
- [62] Bidon N, Brichory F, Bourguet P, Le Pennec JP, Dazord L (2001). Galectin-8: a complex sub-family of galectins. *International journal of molecular medicine*, 8(3), 245-250.
- [63] Hirabayashi J, Kasai K I (1993). The family of metazoan metal-independent β -galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution. *Glycobiology*, 3(4), 297-304.
- [64] Kasai KI, Hirabayashi J (1996). Galectins: a family of animal lectins that decipher glycodes. *The Journal of Biochemistry*, 119(1), 1-8.

- [65] Hirabayashi,J., Hashidate,T., Arata,Y., Nishi,N., Nakamura,T., Hirashima,M., Urashima,T., Oka,T., Futai,M., Muller,W.E., Yagi,F., and Kasai,K. (2002). Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. *Biochim. Biophys. Acta.* %19;1572, 232-254.
- [66] Patnaik SK, Potvin B, Carlsson S, Sturm D, Leffler H, and Stanley P (2006). Complex N-glycans are the major ligands for galectin-1, -3, and -8 on Chinese hamster ovary cells. *Glycobiology* 16, 305-317.
- [67] de Melo FHM, Butera D, Medeiros RS, Andrade LN, Nonogaki S, Soares FA, Alvarez RA, Moura da Silva AM, and Chammas R (2007). Biological Applications of a Chimeric Probe for the Assessment of Galectin-3 Ligands. *J. Histochem. Cytochem.* 55, 1015-1026.
- [68] Li S, Yu Y, Koehn CD, Zhang Z, Su K (2013). Galectins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of clinical & cellular immunology*, 4(5).
- [69] Karlsson A, Follin P, Leffler H, and Dahlgren C (1998). Galectin-3 Activates the NADPH-Oxidase in Exudated but not Peripheral Blood Neutrophils. *Blood* 91, 3430-3438.
- [70] Miceli MC, Moran M, Chung CD, Patel VP, Low T, and Zinnanti W (2001). Co-stimulation and counter-stimulation: lipid raft clustering controls TCR signaling and functional outcomes. *Semin. Immunol.* 13, 115-128.
- [71] Demetriou M, Granovsk M, Quaggin S, Dennis JW (2001). Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature*, 409(6821), 733-739.
- [72] Blaser C, Kaufmann M, Muller C, Zimmermann C, Wells V, Mallucci L, Pircher H (1998). b-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. *European journal of immunology*, 28(8), 2311-2319.
- [73] Adams L, Scott GK, and Weinberg CS (1996). Biphasic modulation of cell growth by recombinant human galectin-1. *Biochim. Biophys. Acta.* 1312, 137-144.

- [74] Ohannesian DW, Lotan D, Thomas P, Jessup JM, Fukuda M, Gabius HJ, and Lotan R (1995). Carcinoembryonic antigen and other glycoconjugates act as ligands for galectin-3 in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 55, 2191-2199.
- [75] Gupta SK, Masinick S, Garrett M, and Hazlett LD (1997). Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide binds galectin-3 and other human corneal epithelial proteins. *Infect. Immun.* 65, 2747-2753.
- [76] Feuk-Lagerstedt E, Jordan ET, Leffler H, Dahlgren C, and Karlsson A (1999). Identification of CD66a and CD66b as the major galectin-3 receptor candidates in human neutrophils. *J. Immunol.* 163, 5592-5598.
- [77] Perillo NL, Uittenbogaart CH, Nguyen JT, and Baum LG (1997). Galectin-1, an Endogenous Lectin Produced by Thymic Epithelial Cells, Induces Apoptosis of Human Thymocytes. *J. Exp. Med.* 185, 1851-1858
- [78] Iarregui JM, Bianco GA, Toscano MA, Rabinovich GA (2005). The coming of age of galectins as immunomodulatory agents: impact of these carbohydrate binding proteins in T cell physiology and chronic inflammatory disorders. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(suppl 4), iv96-iv103.
- [79] Pace KE, Hahn HP, Pang M, Nguyen JT, Baum LG (2000). Cutting edge: CD7 delivers a pro-apoptotic signal during galectin-1-induced T cell death. *The Journal of Immunology*, 165(5), 2331-2334.
- [80] Pace KE, Lee C, Stewart PL, Baum LG (1999). Restricted receptor segregation into membrane microdomains occurs on human T cells during apoptosis induced by galectin-1. *The Journal of Immunology*, 163(7), 3801-3811.
- [81] Elola MT, Chiesa ME, Alberti AF, Mordoh J, Fink NE (2005). Galectin-1 receptors in different cell types. *Journal of biomedical science*, 12(1), 13-29.
- [82] - Sturm A, Lensch M, André S, Kaltner H, Wiedenmann B, Rosewicz S, Gabius HJ (2004). Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. *The Journal of Immunology*, 173(6), 3825-3837.

- [83] Brandt B, Büchse T, Abou-Eladab EF, Tiedge M, Krause E, Jeschke U, Walzel H (2008). Galectin-1 induced activation of the apoptotic death-receptor pathway in human Jurkat T lymphocytes. *Histochemistry and cell biology*, 129(5), 599-609.
- [84] Hahn HP, Pang M, He J, Hernandez JD, Yang RY, Li Y, Baum LG (2004). Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death. *Cell Death & Differentiation*, 11(12), 1277-1286.
- [85] Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R (2006). Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology*, 16(11), 137R-157R.
- [86] Fischer I, Jeschke U, Friese K, Daher S, Betz AG (2011). The role of galectin-1 in trophoblast differentiation and signal transduction. *Journal of reproductive immunology*, 90(1), 35-40.
- [87] Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, Iacobelli S (2000). Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *International journal of cancer*, 85(4), 545-554.
- [88] Wu MH, Hong TM, Cheng HW, Pan SH, Liang YR, Hong HC, Jin YT (2009). Galectin-1-mediated tumor invasion and metastasis, up-regulated matrix metalloproteinase expression, and reorganized actin cytoskeletons. *Molecular cancer research*, 7(3), 311-318.
- [89] Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, Toscano MA, Ilarregui JM, Bravo A, Rabinovich GA (2004). Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection: a potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer cell*, 5(3), 241-251.
- [90] Chung CD, Patel VP, Moran M, Lewis LA, Miceli MC (2000). Galectin-1 induces partial TCR ζ -chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction. *The Journal of Immunology*, 165(7), 3722-3729.
- [91] Liu SD, Tomassian T, Bruhn KW, Miller JF, Poirier F, Miceli MC (2009). Galectin-1 tunes TCR binding and signal transduction to regulate CD8 burst size. *The Journal of Immunology*, 182(9), 5283-5295.

- [92] Liu SD, Whiting CC, Tomassian T, Pang M, Bissel SJ, Baum LG, Miceli MC (2008). Endogenous galectin-1 enforces class I-restricted TCR functional fate decisions in thymocytes. *Blood*, 112(1), 120-130.
- [93] Vespa GN, Lewis LA, Kozak KR, Moran, M, Nguyen JT, Baum LG, Miceli MC (1999). Galectin-1 specifically modulates TCR signals to enhance TCR apoptosis but inhibit IL-2 production and proliferation. *The Journal of Immunology*, 162(2), 799-806.
- [94] Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, Tailor H, Riera CM, Hirabayashi J, Chernajovsky Y (1999). Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, 190(3), 385-398.
- [95] Liu FT (2000). Galectins: a new family of regulators of inflammation. *Clinical Immunology*, 97(2), 79-88.
- [96] Saussez S, Decaestecker C, Cludts S, Ernoux P, Chevalier D, Smetana K, Gabius HJ (2009). Adhesion/growth-regulatory tissue lectin galectin-1 in relation to angiogenesis/lymphocyte infiltration and prognostic relevance of stromal up-regulation in laryngeal carcinomas. *Anticancer research*, 29(1), 59-65.
- [97] Thijssen VL, Postel R, Brandwijk RJ, Dings RP, Nesmelova I, Satijn S, Mayo KH (2006). Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(43), 15975-15980.
- [98] Ho MK, Springer TA (1982). Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies. *The Journal of Immunology*, 128(3), 1221-1228.
- [99] Domic J, Dabelic S, Flögel M (2006). Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1760(4), 616-635.
- [100] Yang RY, Hsu DK, Liu FT (1996). Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(13), 6737-6742.

- [101] Sato S, Hughes RC (1992). Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylectosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin. *Journal of Biological Chemistry*, 267(10), 6983-6990.
- [102] WANG SY, Voss PG, Patterson RJ, Wang JL (1995). Studies on the cell surface versus nuclear localization of galectin-3. *Antibody immunoconjugates, and radiopharmaceuticals*, 8(4), 311-324.
- [103] Danguy A, Camby I, Kiss R (2002). Galectins and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1572(2), 285-293.
- [104] Gong HC, Honjo Y, Nangia-Makker P, Hogan V, Mazurak N, Bresalier RS, Raz A (1999). The NH2 terminus of galectin-3 governs cellular compartmentalization and functions in cancer cells. *Cancer research*, 59(24), 6239-6245.
- [105]- Robertson MW, Albrandt K, Keller D, Liu FT (1990). Human IgE-binding protein: a soluble lectin exhibiting a highly conserved interspecies sequence and differential recognition of IgE glycoforms. *Biochemistry*, 29(35), 8093-8100.
- [106] Inohara H, Raz A (1995). Functional evidence that cell surface galectin-3 mediates homotypic cell adhesion. *Cancer Research*, 55(15), 3267-3271.
- [107] Kuwabara I, Liu FT. (1996). Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *The Journal of Immunology*, 156(10), 3939-3944.
- [108] Hsu DK, Hammes SR, Kuwabara I, Greene WC, Liu FT (1996). Human T lymphotropic virus-I infection of human T lymphocytes induces expression of the beta-galactoside-binding lectin, galectin-3. *The American journal of pathology*, 148(5), 1661.
- [109] Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HRC, Raz A (1997). Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer research*, 57(23), 5272-5276.
- [110] John S, Mishra R (2016). Galectin-9: From cell biology to complex disease dynamics. *Journal of biosciences*, 41(3), 507-534.
- [111] Wada J, Ota K, Kumar A, Wallner EI, Kanwar YS (1997). Developmental regulation, expression, and apoptotic potential of galectin-9, a beta-galactoside binding lectin. *Journal of Clinical Investigation*, 99(10), 2452.

- [112] Imaizumi T, Kumagai M, Sasaki N, Kurotaki H, Mori F, Seki M, Tamo W (2002). Interferon- γ stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells. *Journal of leukocyte biology*, 72(3), 486-491.
- [113] Seki M, Sakata KM, Oomizu S, Arikawa T, Sakata A, Ueno M, Dai SY (2007). Beneficial effect of galectin 9 on rheumatoid arthritis by induction of apoptosis of synovial fibroblasts. *Arthritis & Rheumatology*, 56(12), 3968-3976.
- [114] Hirashima M, Kashio Y, Nishi N, Yamauchi A, Imaizumi TA, Kageshita T, Nakamura T (2002). Galectin-9 in physiological and pathological conditions. *Glycoconjugate journal*, 19(7), 593-600.
- [115] Yamauchi A, Kontani K, Kihara M, Nishi N, Yokomise H, Hirashima, M. (2006). Galectin-9, a Novel Prognostic Factor with Antimetastatic Potential in Breast Cancer. *The breast journal*, 12(s2).
- [116] Matsuura A, Tsukada J, Mizobe T, Higashi T, Mouri F, Tanikawa R, Tanaka Y (2009). Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes. *Genes to Cells*, 14(4), 511-521.
- [117] Bik MA (2009). *The role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis* (Doctoral dissertation, University of Birmingham).
- [118] Liu FT, Rabinovich GA (2010). Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1183(1), 158-182.
- [119] Koçer D, Sarıgüzel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A (2014). MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 12, 73-7.
- [120] Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, Song YW (2007). Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*, 25(4 Suppl 45), S41-5.

- [121] Yilmaz H, Inan O, Darcin T, Bilgic MA, Akcay A (2015). Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever. *Clinical and experimental nephrology*, 19(3), 436-442.
- [122] Shou J, Bull CM, Li L, Qian HR, Wei T, Luo S, Roehm NW (2006). Identification of blood biomarkers of rheumatoid arthritis by transcript profiling of peripheral blood mononuclear cells from the rat collagen-induced arthritis model. *Arthritis research & therapy*, 8(1), R28.
- [123] Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Tada Y (2012). Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 39(3), 539-544.
- [124] Ezzat MHM, EL-GAMMASY TMA, Shaheen KYA, Osman AOY (2011). Elevated production of galectin-3 is correlated with juvenile idiopathic arthritis disease activity, severity, and progression. *International journal of rheumatic diseases*, 14(4), 345-352.
- [125] Neidhart M, Zaucke F, von Knoch R, Jüngel A, Michel BA, Gay RE, Gay S (2005). Galectin-3 is induced in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after adhesion to cartilage oligomeric matrix protein. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(3), 419-424.
- [126] Asakura H, Kashio Y, Nakamura K, Seki M, Dai, S, Shirato Y, Saita, N. (2002). Selective eosinophil adhesion to fibroblast via IFN- γ -induced galectin-9. *The Journal of Immunology*, 169(10), 5912-5918.
- [127] Imaizumi T, Kumagai M, Sasaki N, Kurotaki H, Mori F, Seki M, Tamo W (2002). Interferon- γ stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells. *Journal of leukocyte biology*, 72(3), 486-491.
- [128] Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G, Vesely M, Studnicka-Benke A, Gal A, Smolen JS (1999). Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 38(3), 202-213.
- .

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad-Soyad	Mehmet OTUGÜZEL
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 26.04.1970
Medeni Hali	Evli
Yabancı dil	İngilizce
e-posta:	mehmet_otuguzel@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Lise	Sivas Lisesi, SİVAS, 1989
Üniversite Fakültesi	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Edebiyat Biyoloji Bölümü, SİVAS, 2007
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ad, SİVAS, 2017

İş Tecrübesi

C.Ü. S.K.S.D Başkanlığı	Laboratuar teknikeri 1997-2003
C.Ü. Hematoloji Laboratuari	Laboratuar teknikeri 2003-2007
C.Ü. Hematoloji -Biyokimya Laboratuari	Biyolog 2007-2016
C.Ü. Tüp Bebek Merkezi	2017

10. EK:1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Hastalarında Galektin-1, Galektin-3, Galektin-9 Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıp Fakültesi Ek Derslik Binası (Acil Karşısı), Klinik Araştırmalar Etik Kurulu TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hüseyin Aydın			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Hastalarında Galektin-1, Galektin-3, Galektin-9 Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2016-06/01		Tarih: 07.06.2016	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Emin Yener Gültekin

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Emin Yener Gültekin	Üroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kürşat Karadağ	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hülya Toket	Periodontoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aynur Engin	Enfeksiyon Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Fatih Bolat	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülyay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Şahin	Romatoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Hastalarında Galektin-1, Galektin-3, Galektin-9 Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tabii Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Hüseyin Saygan	Üroloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Melih Arslan	Sınıf Öğretmeni	Reşit Akif Paşa İlkokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

10. EK-2



C. Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Kontrol ve deney grubu için bilgilendirilmiş onam formu ayrı ayrı hazırlanmalıdır.

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Ankilozan Spondilit Hastalarında Galektin-1, Galektin-3 ve Galektin-9 Düzeylerinin İncelenmesi” dir.

Bu araştırmanın amacı, Ankilozan Spondilit hastalarında galektin-1, galektin-3, galektin-9 seviyelerinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada sizin serumunuzda galektin-1 galektin-3 ve galektin-9 seviyeleri ölçülecek. Bu araştırmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi Ankilozan Spondilit hastası olmayan, sağlıklı(kalp, üveit, enfeksiyon, romatizmal hastalığı olmayan) gönüllülerin sayısı 30’dır. Çalışma 12 ay sürecektir. 30 sağlıklı bireyden kan alındığında kan alma işlemleri sonlandırılacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak, araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Sizin için beklenen yararlar çalışmalarımız bittiğinde anormal sonuçlarda bilgilendirileceksiniz ve gerekli görülürse ek tedaviler yapılabilir. Sizin için beklenen yararlar çalışmalarımız bittiğinde anormal sonuçlarda bilgilendirileceksiniz ve gerekli görülürse ek tedaviler yapılabilir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç.Dr. Ali şahin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda galektin-1, galektin-3, galektin-9 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05053979720 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Doç.Dr. Ali şAHİN başvurabilirsiniz

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol amayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı

tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: