



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

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yurdaer BULUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Didem ARSLAN TAŞ

ADANA-2016



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

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yurdaer BULUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Didem ARSLAN TAŞ

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TTU-2016-5991 no'lu
proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Tez süresince her aşamada bana özveri ile yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Didem Arslan Taş' a;

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma, Her daim beni gülyüzle karşılayan, sorularıma sabırla cevap verip yön gösteren Prof. Dr. Emel Gürkan'a, kitlerimi çalışmamda yardımcı olan Doç. Dr. Özlem Görüroğlu Öztürk'e, tezimin her aşamasında destek olan, abilik yapan ve hastaların endoskopik işlemlerinde büyük yardımları dokunan Uzm. Dr. Ümit Karaoğullarından'a, ne zaman ümitsizliğe kapılsam beni hep motive eden, tezimin her aşamasında yanımda olan ve yol gösteren değerli arkadaşım Dr. M. Akif Bozkurt'a, çalışmanın yapılmasında emeği geçen, iyi ve kötü günlerimde yalnız olmadığımı hissettiren değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Mahmut Büyükkışımşek, Uzm. Dr. Ali Oğul, Uzm. Dr. Onur Taktakoğlu, Uzm. Dr. Hilmi Erdem Sümbül, Uzm. Dr. Mert Tohumcuoğlu, Uzm. Dr. Osman Ballı , Uzm. Dr. Zafer Ufuk Cinkara, Uzm. Dr. A. Evren Yetişir 'e, yanında durduğum her gün yeni bir bilgi öğrendiğim, tez yazımının en sıkıntılı zamanlarında bana çok yardımı dokunan kıymetli abim Uzm. Dr. Murat Erdoğan'a, hasta toplamamda büyük yardımları dokunan, tez yaparken iş yükümü hafifleten Dr. Ahmet Ziya Bayhan, Dr. Tolga Kuzu, Dr. Koray Gül, Dr. Merve Yahşi, Dr. İrfan Alişan, Dr. Pelin Birbiri, ve beraber çalıştığım tüm iç hastalıkları asistanlarına teşekkür ederim.

Beni var eden, büyüten, yetiştiren, her halimle seven, sevgi ve emeğini eksik etmeyen canım annem ve babama; tezimin her aşamasında beni hep bir ileriye doğru iten, destek olan sevgili eşim Dr. Fatma Derya Bulut'a, neşe kaynağım, minik kızım Deniz Öge'ye,

Teşekkür ederim.

Dr. Yurdaer Bulut

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTIMA LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Patoloji	4
2.4. Patogenez	5
2.5. Klinik Özellikler.....	5
2.5.1. Kas iskelet sistemi semptom ve bulguları	5
2.5.2 Ekstraartiküler Bulgular.....	6
2.5.2.1. Akut Anterior Üveit	6
2.5.2.2. İnflamatuar Barsak Hastalığı	7
2.5.2.3. Psöriyazis.....	7
2.5.2.4. Kardiyak Tutulum	7
2.5.2.5. Akciğer Tutulumu	7
2.6. Hastalık ile ilişkili komplikasyonlar	8
2.6.1. Osteopeni.....	8
2.6.2. Renal Hastalık.....	8
2.6.3. Nörolojik Manifestasyonlar	8
2.7. Laboratuvar	8
2.8. Görüntüleme	9
2.9. Tanı	10
2.10. BASDAI Skoru	11
2.11. Tedavi.....	12

2.11.1. Egzersiz ve Fizyoterapi	12
2.11.2. NSAİİ.....	12
2.11.3. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)	12
2.11.4. Oral glukokortikoidler	12
2.11.5. Bifosfonatlar.....	13
2.11.6. Tümör Nekrozis Faktör Blokerleri	13
2.12. Demir ve Demir Metabolizması	13
2.12.1. İntestinal Demir Emilimi.....	14
2.13. Serum Solubl Transferrin Reseptörü	15
2.14. Hepsidin	15
2.15. Demir Eksikliği Anemisi	17
2.16. Demir eksikliği anemisinin nedenleri	17
2.16.1. Kan Kayıpları	17
2.16.2. Azalmış Demir Emilimi	18
2.16.3. Demir Eksikliği Anemisinin Diğer Nedenleri	18
2.17. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.18. Tanı	20
2.19. Ayırıcı Tanı.....	21
2.20. Tedavi.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	25
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Sakroiliitin Evrelemesi	9
Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri	10
Tablo 3. Aksiyel SpA için ASAS kriterleri.....	11
Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri	19
Tablo 5. Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında yardımcı demir parametreleri.....	21
Tablo 6. Hastaların Yaşlarının Dağılımı	25
Tablo 7. Hastaların Anemi Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	25
Tablo 8. Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastaların Anemi Parametreleri.....	26
Tablo 9. Demir Eksikliği Anemisi Olmayan Hastaların Anemi Parametreleri.....	27
Tablo 10. Mukozal inflamasyon varlığına göre hastalık aktivasyon kriterlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 11. Hastaların Hastalık Aktivasyon Parametrelerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı	35
Tablo 12. Hastaların İlaç Tedavileri.....	39
Tablo 13. Hastaların İlaç Tedavilerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı	39
Tablo 14. Tedavi Gruplarına Göre Sedimentasyon, CRP ve BASDAI Skoru Dağılımı.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Anemi Varlığına Göre Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 Düzeyleri ($p<0,01$).....	27
Şekil 2. Anemi Varlığına Göre Hepsidin Düzeyleri ($p<0,01$)	28
Şekil 3. Transferrin saturasyonu ile ferritin arasındaki korelasyon ($R=0,515$ ve $p<0,01$).....	29
Şekil 4. Transferrin saturasyonu ile hepsidin arasındaki korelasyon ($R=0,403$ ve $p<0,01$)	29
Şekil 5. Transferrin saturasyonu ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon ($R=-0,449$ ve $p<0,01$).....	30
Şekil 6. Ferritin ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon ($R=-0,336$ ve $p=0,01$)	31
Şekil 7. Ferritin ile hepsidin arasındaki korelasyon ($p>0,05$).....	31
Şekil 8. Hepsidin ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon ($R=-0,646$ ve $p<0,01$).....	32
Şekil 9. Jinekolojik Değerlendirme Dağılımı	32
Şekil 10. Endoskopik Değerlendirme Dağılımı	33
Şekil 11. Kolonoskopik Değerlendirme Dağılımı.....	34
Şekil 12. Hastaların Sedimentasyon Değerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı ($p=0,01$)	36
Şekil 13. Hastaların CRP Değerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı ($p>0,05$)	36
Şekil 14. Hastaların BASDAI Skorunun Anemi Varlığına Göre Dağılımı ($p<0,01$)	37
Şekil 15. BASDAI Skoruyla Sedimentasyon korelasyonu ($R=0,215$, $p=0,03$)	38
Şekil 16. BASDAI Skoruyla CRP korelasyonu ($R=0,272$, $p<0,01$)	39
Şekil 17. Tedavi Gruplarına Göre Sedimentasyon Dağılımı ($p>0,05$)	40
Şekil 18. Tedavi Gruplarına Göre CRP Dağılımı ($p>0,05$)	41
Şekil 19. Tedavi Gruplarına Göre BASDAI Skoru Dağılımı (Anti-TNF ajan kullananlar için $p<0,01$).....	41

KISALTMA LİSTESİ

axSpA	: Aksiyal spondiloartrit
ASAS	: Assessment in Ankylosing Spondylitis
Anti-TNF	: Anti tümör nekrozis faktör
AS	: Ankilozan Spondilit
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif protein
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DMARD	: Disease Modifying Antirheumatic Drug
DMT1	: Divalan metal transporter 1
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EULAR	: European league against rheumatism
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1
ESH	: Eritosit sedimentasyon hızı
Fe	: Demir
FPN	: Ferroportin
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HH	: Herediter hemokromatozis
IBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IL	: Interlökin
Ig A	: İmmünglobulin A
IFN-β	: İnterferon-beta
IFN-γ	: İnterferon-gamma
LEAP-1	: Liver-ekspresed antimicrobial peptide
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz-3
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NSAİİ	: Nonstreoid Anti İnflamatuvar İlaçlar
RNA	: Ribonükleik asit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SpA	: Spondiloartropati
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin reseptörü
sTfR	: Solubl transferrin reseptörü
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TS	: Transferrin saturasyonu
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ÖZET

Ankilozan spondilitli hastalarda demir eksikliği anemisi araştırılması

Amaç: Ankilozan spondilit (AS), ön planda aksiyel iskelet sistemini tutan kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Ankilozan spondilitli hastalarda subklinik intestinal inflamasyon görülür. AS'li hastaların % 50-60'ında asemptomatik ileal ve kolonik mukozal inflamasyon; % 5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) oluşur ve IBH'lı hastaların % 4-10 kadarında AS ile eşlik eden bulgular bulunur. Tedavide kullanılan NSAİİ lerin peptik ve duodenal ülserlere; bunların da demir eksikliği anemisine (DEA) sebep olduğu bilinmektedir. AS li hastalarda kronik hastalık anemisi ilişkisi iyi bilinmektedir. Ancak literatürde, AS li hastalarda DEA ile ilişkili herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu tezde ilk defa AS li hastalarda DEA sıklığı değerlendirilerek, etiyolojiye yönelik etkenler araştırılacaktır. Böylelikle AS li hastalarda demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesinin önemi vurgulanacaktır

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Romatoloji Kliniği'nde takipli, Modifiye 2012 ASAS/EULAR kriterlerini karşılayan AS tanılı 94 hasta çalışmaya dahil edildi. DEA saptanan hastalarda etiyoloji araştırıldı. DEA saptanan 26 hasta ve kontrol grubu için seçilen AS si olan fakat anemisi olmayan aynı sayıda hastalarda, anemi parametreleriyle hepsidin ve solubl transferrin reseptörü 1 (sTfR1) çalışılarak karşılaştırma yapıldı. Elde edilen veriler SPSS versiyon 23.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 94 ardışık hastanın 26 sında demir eksikliği anemisi saptandı (%27). Toplumdaki prevalansa (% 1-2) göre AS li hastalarda daha yüksek oranda saptandı. DEA sı olan hastaların etiyoloji belirlemek için yapılan endoskopisinde % 62 mukozal inflamasyon; kolonoskopisinde % 11 mukozal inflamasyon saptandı. Bu hastalar; histopatolojik olarak biri Crohn hastalığı diğeri de çölyak hastalığı tanısı aldı. DEA sı olan hastalarda hepsidin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktı ($p<0.01$). DEA olan 26 hasta ve anemisi olmayan randomize seçilen 26 AS hastası karşılaştırıldığında ortalama sTfR1 düzeyleri DEA olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). DEA olan hastalarda hastalık aktivasyonunu gösteren BASDAI, sedimentasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.01$, $p=0.01$). CRP değerleri ortalama olarak anemisi olmayanlara göre yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: DEA toplumdaki sıklığına göre AS li hastalarda daha sık görüldüğü tespit edildi. DEA olan hastalarda AS nin daha aktif olduğu saptandı. Her iki grupta NSAİİ kullanım yüzdesinin benzer oluşu; var olan intestinal mukozal inflamasyonun ilaçla ilişkisiz, hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ve bunun DEA ya yola açabileceği; bu fikirlerin ileri araştırmalara fikir oluşturacağı yönünde düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Demir Eksikliği Anemisi

ABSTRACT

Investigation of iron deficiency anemia on ankilozan spondylitis patients

Objectives: Ankylosing spondylitis (AS) is a disease which affects primarily axial skeleton and chronic inflammation lies on the pathogenesis of disease. It is reported that subclinic intestinal inflammation may occur in AS patients, also using NSAIDs cause peptic and duodenal ulcers. %50-60 of AS patients have asymptomatic ileal and colonic mucosal inflammation. It is reported that inflammatory bowel disease (IBD) is found in 5-10 % of AS patients and 4-10 % of IBD patients have concomitant findings with AS. These conditions may cause iron deficiency anemia (IDA). It is well known that chronic disease anemia is a frequent finding in AS patients. But there is no study in the literature about relationship between AS patients and IDA. In this particular study we aimed to assess frequency of IDA in AS patients and to investigate the etiologies of IDA.

Methods: Ninety four consecutive AS patients who meet 2012 ASAS/EULAR criteria who were followed Çukurova University Romatology Clinic, were included. We investigated the etiologies of IDA in anemic patients. Twenty six AS patients were diagnosed as IDA. Twenty six patients without anemia were assigned as a control group. Hepcidin, soluble transferrin receptor1 (sTfR1) and anemia parameters were tested in both groups. Findings were analyzed with SPSS version 23.

Results: Twenty six of 94 AS patients were diagnosed as IDA(%27). Frequency of IDA in our AS patients was higher when compared to the IDA prevalence in the society (%1-2). Endoscopy and colonoscopy were performed for searching etiology of IDA. Mucosal inflammation was found in 62 % of patients by endoscopy and 11 % of patients by colonoscopy. One patient was diagnosed as Crohn's disease and one patient was diagnosed as Coeliac disease histopathologically. Hepcidin was found to be significantly lower in IDA patients ($p<0.01$). We found sTfR1 levels significantly higher in IDA patients ($p<0,01$). BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and sedimentation values were found to be higher in IDA patients statistically ($p<0.01$, $p=0.01$). Although we found C- reactive protein(CRP) values were higher when compared to the non- anemic patients; it was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: We found higher frequency of IDA when compared to the normal population. We obtained that AS was more active in patients who were diagnosed as IDA. We suggest that AS activity may cause mucosal inflammation and subsequently resulting in IDA. Also we suggest that mucosal inflammation which can be seen in AS patients is not related to NSAIDs because there was no difference about mucosal lesions between NSAID taking and non-NSAID taking group. No study was met in the literature concerning AS and IDA. Our findings should be supported by further studies.

Key Words: Ankylosin Spondylitis, Iron Deficiency Anemia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), ön planda aksiyel iskelet sistemini tutan kronik inflamasyonla seyreden spondiloartropatiler grubuna üye bir hastalıktır. Toplumda sık görülmesi, tedavisiz bırakıldığında ciddi fonksiyonel kayıplara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Etiyopatogenez net olarak açıklanamasa da HLAB27 ile sıkı ilişkisi; genetik etkenlerin büyük rolü olduğunu ve genetik zeminde hastalığı aktive eden enfeksiyonlar ve birçok çevresel faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Eklem tutulumu haricinde; gastrointestinal sistem, nörolojik sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve göz gibi diğer organ tutulumları da hastalık seyrinde görülebilmektedir.

Ankilozan spondilitli hastaların %50-60'ında histolojik olarak saptanmış asemptomatik ileal veya kolonik mukozal inflamasyon saptanabilir (1-2). Aynı zamanda ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçların da peptik ve duodenal ülserlere neden olduğu bilinmektedir (3-4).

Ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ön planda kronik hastalık anemisi daha sık olarak düşünülse de klinik gözlemlerimizde demir eksikliği anemisine sık rastlanabileceği görülmektedir. Kronik hastalıklarda aneminin hastalık morbiditesini arttırdığı bilinmektedir. Fakat, AS'de anemi etiyolojisine dair yeterli çalışma literatürde mevcut değildir.

Demir eksikliği tüm dünyada görülen en sık nutriyonel eksiklik olup NHANES III çalışmasına genel populasyonda demir eksikliği prevalansı %1-2 arasında saptanmıştır (5).

Demirin hücresel düzeyde moleküler kontrolü, Emilimi, depolanması için birçok protein rol almaktadır. Bu proteinlerden birisi de hepsidindir. Hepsidin, transmembran yerleşimli bir protein olan ferropontin (FPN) ile etkileşime girerek hücresel demir dağılımını düzenlemektedir (6). Demir depoları yeterli olduğunda karaciğerden hepsidin üretimi artarak, demirin ince barsaktan plazmaya taşınması engellenir. Demir eksikliği anemisinde ise hepsidin üretimi azalır (7). Hepsidinin demir Emilimi ve dağılımındaki rolü; herediter hemokromatozis (HH), inflamasyon anemisi gibi klinik bozuklukların moleküler açıklamasına yardımcı olmuş, gelecekte de bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli rol oynayacağı konusunda ümit vermiştir (8-9).

Transferrin reseptörü (TfR), transferrine bağlı demirin plazmadan hücre içine girişini düzenler. Hücre yüzeyindeki TfR sayısı vücudun demir ihtiyacını gösterir. Bu reseptörün belli bir bölümü insan plazmasında saptanmış, bu yapıya solubl transferrin reseptörü (sTfR) denilmiştir.

Demir eksikliği anemisi tanısında oldukça faydalı bir test olarak kullanılan ferritin düzeyi, inflamatuvar hastalıklar ve karaciğer hastalıkları gibi durumlarda demir depoları ile orantısız bir biçimde yüksek çıkabileceğinden sTfR'nin bu durumlardan etkilenmediği ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (10).

Bu tez çalışmasında, ankilozan spondilit tanılı hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı, demir eksikliği anemisine yol açabilecek etiyolojiler, demir eksikliği anemisi tanısında iki yeni molekül olan hepsidin ve sTfR'nin tanı koymada rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ankilozan spondilit (AS), içerisinde reaktif artrit, psöriyatik artrit, juvenil spondiloartropati ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatinin olduğu “Seronegatif spondiloartropatiler (SpA)” olarak bilinen hastalıklar grubunun bir üyesidir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, primer olarak omurga ve sakroiliak eklemleri tutan, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. HLA-B27 geni ile ilişkilidir. Alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Semptomlar çoğunlukla 40 yaşın altında başlar. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar (11-12).

2.1. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genç nüfusta daha sık saptanır. Erkek nüfus kadınlara göre daha yüksek oranda etkilenir. E:K oranı 2:1’dir. İlk semptomlar hastaların %80’inde 30 yaşın altında gözlenirken, 45 yaşından sonra ilk semptomların görüldüğü grup % 5’in altındadır (13). AS sıklığı zencilerde ve Japonlarda (100000’de 9,5) düşük, Anglo-sakson orijinli topluluklarda ve Eskimolar (% 2,5) gibi bazı etnik gruplarda ise yüksektir (14). Avrupa verilerine göre AS prevalansı % 0,1 ile % 1,4 arasında değişmektedir. Türkiye’de AS prevalansı 1436 erkeğin tarandığı bir çalışmada % 0,14 olarak bulunmuştur (15). AS insidansı ve prevalansı HLA-B27 pozitifliği ile doğru orantı gösterir (16). HLA-B27 sıklığı Kuzey Avrupalı toplumlarda AS’li hastalarda % 90 olmasına karşın, Türk toplumunda % 70 civarındadır (17).

2.2. Etiyoloji

Ankilozan spondilitin etiyojisinde kesin bir etken saptanamamakla beraber; immünolojik bozukluklar, genetik faktörler, hormonal nedenler ve enfeksiyonların rolleri araştırılmaktadır (18). HLA-B27 sınıf 1 major histokompatibilite kompleks (MHC) allelidir. AS için temel genetik risk faktörüdür. HLA’nın bir çok alt tipi mevcuttur ve hepsi AS ile ilişkili değildir. HLA-B2702, HLA-B2704, HLA-B2705 ve HLA-B2706; AS ile ilişkilendirilebilen alt tipler olarak sayılabilir. AS’nin predispozisyonunda ve fenotipinde, HLA-B27’den farklı olarak birçok diğer genin etkili olduğu gözlenmiştir (19). Kromozom 5q15’de endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1

(ERAP1) kodlayan gen ve kromozom 1p31. 3'de IL-23R kodlayan genlerindeki polimorfizmlerin de AS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde AS hastalarında yapılan geniş ölçekli çalışmalarda sigara içmenin hastalık aktivitesini ve radyolojik progresyonu arttırdığı saptanmıştır, fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir (20). Yapılan araştırmalarda, AS hastalarının serolojik testlerinde artmış *C. trachomatis* kaynaklı ürogenital enfeksiyon tespit edilmiştir (21,22). Bu bulgular AS etiolojisinde enfeksiyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Patoloji

AS'nin en erken belirtisi sakroiliittir. Sinovit en erken değişiklik olarak göze çarpar. Bunları, pannus ve subkondral granülasyon dokusu oluşumu izler. Kemik iliği ödemi, entezit ve kondroid farklılaşma da saptanır. Makrofajlar, T hücreleri ve plazma hücreleri baskındır. Son olarak aşınmış eklem sınırları, fibrokartilaj rejenerasyonu ve ossifikasyon olarak son bulur. Eklem tüm olarak kapanabilir (23).

Vertebrada, annulus fibrozus ve kemiğin birleşim yerindeki paravertebral yumuşak dokuda inflamatuvar granülasyon dokusu bulunmaktadır. Dış annular fiberler aşınır ve yerlerini kemik dokusu almaya başlar. Bu olay sindezmozit oluşumunun başlangıcıdır; devam eden endokondral ossifikasyon sayesinde büyür ve komşu vertebralar arasında köprü oluşturur. Bu oluşumun aşağı doğru ilerlemesi ile bambu kamışı vertebra oluşur. Vertebradaki diğer lezyonlar; diffüz osteoporozis, vertebra korpuslarının disk sınırlarında aşınması, vertebralarda kareleşme, kemik-disk sınırının inflamasyonu ve aşınması olarak görülür (14). Faset eklemlerde sinovit ile birlikte inflamatuvar artrit sıklıdır. Eklem kıkırdağının pannus tarafından aşınması ile kemikte ankiloz oluşur. Bu olay birbirine bitişik disklerin köprüleşmesine yol açan sindezmozit oluşumu ile sonuçlanır. AS'nin periferik sinovitinde artmış vaskülarite saptanır. Lenfoid infiltrasyon ve pannus formasyonu da görülebilir. Subkondral granülasyon dokusunun proliferasyonu sonucu santral kıkırdak erozyonu sıklıdır. AS'de diğer spondiloartropati formlarındaki periferik artrit özellikleri aynıdır. Entezis; tendon, ligament veya eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı bölgeye denir ve buranın inflamasyonu AS ve diğer tür SpA'lerde karakteristiktir. Hem aksiyel hem periferik bölgelerde görülebilir.(23) Spondiloartropatili hastaların büyük bir bölümünde sublinik intestinal inflamasyon

saptanır. Spondiloartropatili hastalarda gastrointestinal sistemde inflamasyon varlığı akut ve kronik form olarak ikiye ayrılır. Akut tipi akut bakteriyel enterokolite benzer. Mukozal çatı korunmuştur. Villüslerde ve kript epitelyumunda polimorfonükleer hücrelerin infiltrasyonu saptanır. Kronik formda histopatolojik bulgular Crohn hastalığı ile benzerdir. Villöz atrofi, lamina propria da bazal lenfoid agregatlar ve inflamatuvar hücre artışı saptanır. Moleküler düzeyde artmış $\alpha E\beta 7$ integrin ekspresyonu ve pro-inflamatuvar TNF- α salınımını arttıran CD163 makrofajları saptanır.(2)

2.4. Patogenez

AS'nin patogenezinde otoimmün ve otoinflamatuvar mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. AS'nin anti-TNF ajanlarla etkin şekilde tedavisi, hastalığın patogenezinde TNF- α 'nın önemli rolü olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, Th17-T hücreleri ve sitokinleri AS patogenezinde önemli yer kaplamaktadır. AS'de görülen periferik sinovitte; CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri, nötrofil, CD68 ve CD163 eksprese eden makrofajlar baskın bulunmuştur. Hücre içinde ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü-1), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), MMP-3 (matriks metalloproteinaz-3) üretimi artmıştır (24). AS hastalarında IL-10+/CD8+T hücre yüzdesi yüksek saptanmıştır. AS hastalarının kolonda lamina propriadaki lenfositlerinde de benzer bulgular mevcuttur. Bu durum AS'nin Th² sitokin yanıtında bozulmayla karakterize olduğunu ortaya çıkarmaktadır (25).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Kas iskelet sistemi semptom ve bulguları

AS, vertebral ve sakroiliyak eklem, periferik eklemler, entezisi tutar. İskelet-kas sistemi dışında diğer organlar da etkilenebilir. Spinal ve sakroiliyak eklem tutulumu tipik olarak inflamatuvar bel ağrısı olarak sonuçlanır. Bu grupta belli başlı klinik tutulumlar 5 ayrı biçimde oluşur.

1. Spinal ve sakroiliyak tutulum
2. Omuz ve kalça eklem tutulumu
3. Kostovertebral, manubriosternal, sternoklavikular ve kostokondral inflamasyon

4. Ekstraspinal entezis in inflamasyonu
5. Periferik artrit

AS hastalarının %70-80'i inflamatuvar etiyolojiyi destekleyen bel ağrısı şikayeti tariflemektedirler (26). 40 yaş öncesi başlangıç, ani başlangıç, egzersiz ile hafifleme, dinlenmekle ağrının geçmemesi ve geceleri var olan ağrı gibi 5 özellikten en az dördünün bulunması inflamatuvar tipte bel ağrısını destekler (27). Sabah tutukluğu 30 dakikayı geçmektedir. Bazı hastalarda, hastalığın ilk 10 yılında özellikle kifoz gibi postural anormallikler görülmeye başlanır. Lomber lordoz kaybı, artmış torasik kifoz, kalça ve boyunun artmış fleksiyon deformitesi karakteristik kambur duruşu yaratır. Schober ve lateral lomber fleksiyon testleri spinal mobilitayı değerlendirmede önemli testlerdir. Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı sakroiliyak tutulumun göstergesi olabilir. AS hastalarının %25-35'inde kalça eklem ağrısı ile sonuçlanan kalça eklem tutulumu gözlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tipik olarak kasık ağrısı olarak kendini gösterir fakat medial uylukta, hatta dizde ağrı olarak kendini gösterebilir. Alt ekstremiteleri etkileyen, tipik olarak asimetrik, oligoartiküler periferik artrit görülür. Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir (28). Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artritte erozyon izlenmez. Entezit AS'de sıktır. Ligamentlerin ve tendonların yapışma bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon ile karakterizedir. Özellikle sabahları ilk kalkışta ortaya çıkan topuk ağrısı ve ayakların üstüne basamama şikayeti klinik şüphe uyandırır. Topuk arka kısmı, diz, dirsek, el bileği, kalça eklemlerinin çevresinde ağrı ve şişlik olabilir. Ağrı ve şişlik olan yerlerde, topuk dikenini gibi yeni kemik oluşumları oluşabilir. Kostokondral bileşmelerdeki ağrılar, supraspinatöz tendonun humerusa tutunduğu yerdeki inflamasyon sonucu omuz ağrısı ve hareket kısıtlılığı olarak kendini gösterebilir (28).

2.5.2 Ekstraartiküler Bulgular

2.5.2.1. Akut Anterior Üveit

AS'nin en sık ekstraartiküler komplikasyonu unilateral üveittir. Hastaların %25-40'ında meydana gelir (29-31). Tipik olarak tek taraflı akut ağrı, fotofobi ve görme

bulanıklığı şeklinde belirti verir. Üveit kliniği olan bir hastada AS olasılığı açısından dikkatli olunmalıdır. Akut rekürren unilateral anterior üveiti olan hastaların %50'sinde SpA'nın bir formu bulunmaktadır. Oluşma sıklığı HLA-B27 varlığı ve hastalık süresi ile doğru orantılıdır (31).

2.5.2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

AS'li hastaların %50-60'ında asemptomatik ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar saptanır (2, 32). AS'li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) oluşur ve IBH'lı hastaların %4-10 kadarında AS ile eşlik eden bulgular bulunur (31-33). IBH'lı hastaların önemli bir oranında asemptomatik radyografik sakroiliit saptanır (34).

2.5.2.3. Psöriyazis

AS'li hastaların yaklaşık %10'unda psöriyazis saptanır (31,32). Psöriyazis olmayan AS hastaları ile karşılaştırıldığında, periferik eklem tutulumu ve hastalık şiddeti daha fazladır (35).

2.5.2.4. Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum AS'de nadirdir. Assendan aortit, aort yetersizliği veya miyokardiyal hastalık görülebilir. En sık kalp blokları olarak klinik verir. Ancak hastaların %9'undan azında bu bulgulara rastlanmaktadır. Kardiyak tutulumlarda HLA-B27 pozitifliği, önemli bir genetik risk faktörü sayılmaktadır (36).

2.5.2.5. Akciğer Tutulumu

AS restriktif akciğer hastalığı şeklinde de klinik verebilir. Kostovertebral veya kostosternal füzyon ve kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu sonucu restriktif patern ortaya çıkar (28). Üst lob fibrozisi, plevral kalınlaşma ve miçetoma şeklinde plevral ve akciğer parankim tutulumu olarak kendini gösterebilir; fakat sıklığı %1'in altındadır.

2.6. Hastalık ile ilişkili komplikasyonlar

2.6.1. Osteopeni

Uzamış aktif hastalıkta kemik mineral dansitesi azalır (37). Osteopeni veya aşikar osteoporoz sonucu vertebra fraktürleri oluşabilir. Sindezmozit varlığı nedeniyle, kemik mineral dansitesinin dual foton absorpsiyometri yöntemiyle ölçümleri yanlışlıkla normal bulunabilir.

2.6.2. Renal Hastalık

AS'de analjezik nefropatisi ile birlikte immünglobulin A (Ig A) nefropatisi ve amiloidoz saptanabilir (38). Hastalar; tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterebilirler. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötü seyredir.

2.6.3. Nörolojik Manifestasyonlar

AS'li hastalarda genel popülasyona göre spinal kord hasarı 11 kat daha sık saptanır. Torasik ve lomber vertebraya göre servikal vertebrayı daha çok etkiler (39). AS'li hastalarda, atlantoaksiyel eklemden (C1-C2) subluksasyon gelişebilir ve bu durum spinal kord kompresyonuna yol açabilir. Kauda ekuina sendromu, AS'nin nadir komplikasyonlarından biridir. Tipik olarak vertebrada belirgin ankiloz olan, uzun süredir hastalığı devam eden hastalarda gözlenir (40-42). Hastalar duyu kusuru, motor anormallikler, impotans, barsak ve mesane inkontinansı gibi problemler yaşayabilir.

2.7. Laboratuvar

AS'de laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Aktif hastalığa sahip olanların %50-70'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi artmış akut faz reaktanları saptanır (14,45,46). Akut faz reaktanlarının normal saptanması AS tanısını dışlamaz. Şiddetli aktif hastalığı olanlarda normokromik normositer anemi saptanabilir(14,45). Anormal demir kullanımı, eritropoetin hiposensitivitesi, azalmış eritrosit yaşam süresi bu durumu presipite eder (46). Son çalışmalar göstermiştir ki özellikle IL-6 olmak üzere artmış inflamatuvar sitokin üretiminin yol açtığı hepsidin üretimi anemide kilit rol oynamaktadır. Hepsidin sistemik ve hücrel demir

metabolizmasını regüle eder; artmış hepsidin üretimi makrofajlardaki demirin salınımını inhibe eder. (47). Altta yatan inflamatuvar hastalık, aktive monositler tarafından salınan IL-1, IL-6, TNF- α gibi interlökinlerin salınımına yol açar. Bu durum T lenfositlerden interferon-beta (IFN- β) ve interferon-gammanın (IFN- γ) salgılandığı bir kaskadı başlatır(48,49). Özellikle IL-1 β ve TNF- α hemoglobin prekürsörlerinin apoptozisini başlatabilir aynı zamanda kök hücrelerde eritropoetin reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olabilir.(50) Sinoviyal sıvı analizleri tipik olarak inflamatuvar artrit özelliğindedir. Polimorfonükleer lökosit hakimiyetinde artmış beyaz küre gözlenir. HLA B-27 pozitifliği saptanabilir. Serum immünoglobulin A (IgA) ve serum kemik spesifik alkalen fosfataz yüksek saptanabilir (45).

2.8. Görüntüleme

Sakroiliak eklem grafisi, sakroiliak bilgisayarlı tomografi (BT) ya da sakroiliak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile sakroiliit araştırılır. Ek olarak dorsolomber grafi, lateral ayak grafisi ile aksiyal sistem ve entezit bulguları saptanabilir. Direkt radyografi ilk tercih edilecek görüntü yöntemidir. Subkondral kemiğin kortikal kenarında silikleşme, erozyonlar ve skleroz görülebilecek bulgulardır. Radyografik olarak sakroiliit, New York evreleme sistemine göre sınıflandırılabilir. Buna göre evre 1 şüpheli tutulumu, evre 2 erozyon ve skleroz olduğunu, evre 3 erozyon, skleroz ve erken ankilozu, evre 4 total ankilozu gösterir. Tablo 1’de sakroiliitin radyolojik evrelemesi görülmektedir.

Tablo 1. Sakroiliitin Evrelemesi

Radyolojik Tutulum Şiddeti	Evre
Normal grafi	0
Eklem yüzeyinde dejenerasyon	1
Eklem aralığında erozyon ve skleroz	2
Eklem aralığında erozyon, skleroz ve ankiloz başlangıcı	3
Eklem aralıklarında tam füzyon (ankiloz)	4

Sakroiliit tanısı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), en uygun görüntüleme yöntemidir. MRG, direkt grafide normal sakroiliak görünümü olan preradyografik AS hastalarının saptanmasında yardımcı olabilir.

2.9. Tanı

Günümüze kadar AS tanısı Modifiye New York kriterlerine göre konmaktaydı (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri

Klinik Bulgular	Radyolojik Bulgular
Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı	İki taraflı 2-4. derece arasında sakroiliit
Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı	Tek taraflı 3 ya da 4. derece sakroiliit
Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma	

Tek taraflı 3. ya da 4. derece sakroiliit veya iki taraflı 2.,3. veya 4. derece sakroiliit ve herhangi bir klinik ölçüt kesin tanı koydurucudur.

Ancak erken hastalıkta tanı koymada yetersiz kalındığı için aksiyel spondilartropati için yeni sınıflama kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3), (52). AS tanısı inflamatuvar tipte bel ağrısının tanınması ile ayırıcı tanıda göz önüne alınır. 40 yaş altında, en az 3 aydır süren bel ağrısına ilave olarak, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, ağrının egzersizle düzelmesi, istirahatle artması, sabaha karşı bel ağrısı ile uyanma, yer değiştiren kalça ağrısı kriterlerinden en az ikisinin bulunması %70,3 sensitivite ve %81,2 spesifiteye sahiptir.

Tablo 3. Aksiyel SpA için ASAS kriterleri

Görüntüleme ile sakroiliit ve ≥ 1 SpA bulgusu olanlar veya HLA B27 pozitifliği ve ≥ 2 SpA bulgusu olanlar	
SpA Bulgusu	Görüntülemede Sakroiliit
*İnflamatuar bel ağrısı	*MRG ile aktif inflamasyon
*Artrit	*Modifiye New York Kriterleri'ne göre kesin radyografik sakroiliit
*Entezit	
*Üveit	
*Daktilit	
*Psöriazis	
*Crohn hast. / Kolit	
*NSAİİ'lere iyi yanıt	
*SpA için aile öyküsü	
*HLA-B27	
*CRP yüksekliği	

Aynı zamanda direk radyografi ile sakroiliit bulguları gösterilemeyen, dolayısıyla ankilozan spondilit (AS) için modifiye New York kriterlerini karşılayamayan, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) saptanabilen spondiloartropati bulguları non-radyografik aksiyel spondiloartrit (axSpA) olarak adlandırılır. Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi ve tedavi gereksinimleri benzerdir.

2.10. BASDAI Skoru

AS tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin subjektif puanlamasını amaçlar. İçerik olarak bel ağrısı düzeyi, yorgunluk, periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun uzunluk ve yaygınlığı sorgulanmaktadır. Görsel analog şema 0-10 arasında “yok” veya “çok şiddetli” olarak tanımlanmıştır. Sabah tutukluğu 0-2 saat veya daha uzun olarak belirtilmiştir. AS hastalarında hastalık aktivitesinin BASDAI ile belirlenmesi Ankilozan Spondilit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu (ASAS)

tarafından onaylanmıştır. Klinik kullanımda özellikle anti-TNF ilaç tedavisine cevabın değerlendirilmesinde tercih edilmektedir.

2.11. Tedavi

AS için tam kür sağlayan tedavi henüz mevcut değildir. İlk amaç egzersizle mevcut postür ve hareketliliğin korunmasıdır.

2.11.1. Egzersiz ve Fizyoterapi

Tüm hastalarda vurgulanması gereken temel tedavi yöntemidir. AS hastalarında fizyoterapinin yararlı etkileri bilinmektedir. Çoğu hastada hidroterapinin faydalı olduğu belirtilse de, herhangi bir spesifik tedavi protokolü mevcut değildir (53).

2.11.2. NSAİİ

Aksiyel ve periferik yakınmalarda (artrit ve entezit dahil) birinci basamak tedavi olarak etkinliği kanıtlanmıştır. AS hastalarında en yaygın kullanılan NSAİİ indometazindir. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksibin spinal ağrı ve global değerlendirme açısından plaseboya üstünlüğü gösterilmekle birlikte deksketoprofen ile etkinliği benzer bulunmuştur (54). Bir hastanın NSAİİ yanıtının suboptimal olduğuna karar vermeden önce hasta en az 2 farklı nonsteroidi birkaç hafta süreyle kullanmış olmalıdır. Eğer tedavide fayda sağlanamazsa farklı ilaçlar denenmelidir.

2.11.3. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, sulfasalazinin periferik eklem şikayetleri ve sabah tutukluğu üzerine etkinliği saptanmış olsa da spinal hareketlilik ve entesopati açısından faydası gösterilmemiştir (55).

2.11.4. Oral glukokortikoidler

AS tedavisinde etkileri sınırlıdır. Hem aksiyel hemde periferik eklem ağrı ve şişliğinde kısa süreli kullanımı ile olumlu yanıt alınabilir. Ancak uzun süreli kullanımı osteoporoz ve vertebral kırıklara yol açarak morbiditeyi artırabilir. Eklem içi ve daha seyrek olarak entezis bölgelerine lokal steroid enjeksiyonları semptomlarda rahatlama sağlayabilir.

2.11.5. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar AS hastalarında osteoporozaya bağlı kırığın önlenmesinde kullanılmaktadır. Bifosfanatlar aynı zamanda hastalık aktivitesi üzerinde etkili olabilecek antiinflamatuvar etkinliğe de sahiptirler. Bazı çalışmalarda pamidronatin anlamlı klinik iyileşmeye katkısı saptanmıştır (56-58).

2.11.6. Tümör Nekrozis Faktör Blokerleri

TNF- α inflamatuvar olaylarda kilit rol oynayan bir sitokindir. Başlıca kullanılan TNF- α blokerleri infliksimab, etanersept, golimumab, adalimumab ve sertolizumab pegoldür. Yeterli standart tedaviye rağmen aktif olan AS hastalarında biyolojik ajanların kullanılması önerilmiştir. Periferik eklem hastalığı olmayan hastalarda iki NSAİİ'nin maksimal önerilen veya tolere edilebilen dozda en az 3 ay boyunca kullanımı standart yeterli tedavi olarak kabul edilmiştir. Periferik artriti olan hastalarda ise; en az iki eklem için kortikosteroid enjeksiyonuna yanıtızlık ve tolere edilebildiğı takdirde 3 ay boyunca maksimal dozda NSAİİ ve sulfasalazin (3 gr/gün) tedavisine karşın devam eden aktif hastalık; biyolojik ajan başlamak için yeterli endikasyon olarak belirtilmiştir (58).

2.12. Demir ve Demir Metabolizması

Demir pek çok canlı ve insan için yaşamsal öneme sahip temel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliğı nedeniyle oksijen taşınmasında, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde (sitokromlar), bağışıklık sisteminde (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, laktoferrin, siderokalin), deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinde önemli fonksiyonları vardır (9). Erişkin bir organizmada ortalama 3,5-4,5 g demir vardır. Günlük demir gereksiniminin %95'i yaşlanan eritrositlerin makrofajlarda yıkımı ile açığa çıkan ve tekrar dolaşıma geçen demirden sağlanır. Demir insan vücudunda ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) demir olarak iki formda bulunur. Demirin elektron değişimi redoks aktivitesi için gereklidir. Demir fazlalığında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Organizmada bulunan demirin %60-70'i Hgb'de ve dolaşan eritrositlerde; %10'u miyogloblin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem

makrofajlarında depolanır. İnsanlarda demir, yaşlanan eritrositlerden (yaklaşık 20 mg/gün) ve diğer kaynaklardan geri dönüşüm ile sıkı bir şekilde korunmaktadır. Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile hergün yaklaşık 220 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar demir tekrar hemoglobin yapısına girer. Günlük demir kaybı ise, günde sadece 1-2 mg demirin absorbe olması ile karşılanacak kadar azdır (8).

2.12.1. İntestinal Demir Emilimi

Demir emilimi büyük ölçüde proksimal ince barsakta gerçekleşir. Demirin duodenumda emilebilmesi için önce ferrik demir (Fe^{+3}) intestinal lümende duodenal sitokrom b-redüktaz tarafından ferröz demire (Fe^{+2}) dönüştürülmelidir (59). Ferröz demire dönüştürülen demir daha sonra duodenal fırçamsı kenar membranında bulunan divalant metal transporter (DMT1) tarafından enterosit içine alınır. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır (Es21, 35-37). Enterositlerden bir günde emilen demir miktarı vücut demir depoları eritropoez, hipoksi, inflamasyon ve gebelik gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Demirin bazolateral membrandan dolaşıma geçtiği, makrofajların da dahil olduğu diğer hücre tiplerinde de demir transport proteini olarak rol alan ferropontin (FPN) tarafından sağlanmaktadır (62-64). Fakat önce seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteini olan hefastin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmektedir (65). Demir, plazmada karaciğerden sentezlenen ve glukoprotein yapısında olan transferrin tarafından taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Transferrine yüklenen demir portal dolaşımdan çoğu kemik iliğinde eritrosit öncü hücreleri olmak üzere hücrelere taşınır ve ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (TfR1) aracılığı ile hücre içine alınır (66). Transferrin (Tf), başlıca demir transport proteindir ve 4 mg demir içerir. Karaciğer transferrinin en çok sentezlendiği ve salgılandığı organdır. Testisin sertoli hücreleri, santral sinir sisteminin oligodentrositleri, lenfositler ve kas hücreleri de bu proteini üretmektedir (67). Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikimi fazla olduğunda azalır (68). Tf'nin demire afinitesi diğer bütün demir bağlayan ajanlardan daha yüksektir.

2.13. Serum Solubl Transferrin Reseptörü

Transferrin reseptörü özellikle kemik iliğinde hemoglobin üretimi yapan eritroid prekürsörlerinde ve fetüse demir sağlayan plasentada bulunur. TfR iki tane 95-kDa polipeptid zincirinden oluşan 188 kDa bir transmembran glikoproteinidir (69). TfR disülfid bağlarıyla bağlı iki subuniteden oluşmuştur (70). TfR1 ve TfR2 olmak üzere iki ayrı transferrin reseptörü vardır. Bunlardan TfR1 duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken, TfR2 en çok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur (71). TfR2 demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir (72). Hücre yüzeyindeki TfR konsantrasyonu hücrenin demir gereksinimini göstermektedir. Hücrenin metabolik gereksinimleri için hücre içindeki demir azaldığında hücre membranındaki TfR artar, hücre içinde yeterli demir varsa hücre membranındaki TfR azalır (69). TfR monomerlerinin plazma ve serumda ölçülmesini sağlar. Ölçülen miktar vücuttaki toplam TfR miktarını yansıtır. Bu fraksiyonun ölçümü doku demir eksikliğinin duyarlı bir göstergesidir. sTfR dolaşımında transferrine bağlı olarak bulunur. Eritroid proliferasyonun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. DEA da sTfR düzeyi artmaktadır (73). Eritropoezin arttığı hemolitik anemi, talasemi, polisitemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR artmaktadır (68,73,74). sTfR, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmemektedir. Solubl transferrin reseptör ölçümü özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayırımında faydalıdır. Ferritin konsantrasyonu inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken sTfR bu durumlardan etkilenmemektedir. Bu nedenle de, demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (75,76). DEA'da sTfR düzeyinin artması, özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir (77).

2.14. Hepsidin

2001 yılında yapılan bir çalışmada çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özelliklerini incelerken, idrarda karaciğer kaynaklı (hep-) ve in vitro antibakteriyel özelliklere (- cidin) sahip yeni bir peptid bulmuş ve onu hepsidin (hepatik bactericidal protein) olarak adlandırılmıştır (78). Baska bir çalışmada, Krause ve ark. 2000'de aynı

peptidi plazma ultrafiltratından izole etmiş ve karaciğerde çalışan antimikrobiyal peptidi liver-ekspresed antimicrobial peptide (LEAP-1) olarak adlandırmıştır (79). Sistemik demir homeostazındaki rolü, diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunun gözlenmesi ile fark edilmiştir (80). Hepsidin, günümüzde demir metabolizmasının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir. Hepsidin, ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenen, biyoaktif formu 25 aminoasitten (aa) oluşan, 2-3 kDa molekül ağırlığında, sistein içeriği yüksek, disülfid köprüleri içeren, demir metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan ve aynı zamanda antibakteriyel ve antifungal aktivitesi de bulunan küçük katyonik bir peptid hormonudur. Hepsidin 84 aa'lık öncü protein pre-prohepsidin şeklinde 19q13.1 kromozomundaki *HAMP* geni tarafından kodlanmıştır. Enzimatik olarak 64 aa'lık prohepsidine dönüşür ve endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. Daha sonra 39 aa'lık öncü peptidin post- translasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lık biyoaktif hepsidin-25 oluşur(81) Bu aa dizisinde 8 sisteine 4 disülfid bağı ile bağlı bulunur (78). İdrarda ve serumda yapılan incelemede 3 adet ana hepsidin molekülünden bahsedilmiştir: sırasıyla 20, 22 ve 25 aa'ten oluşan Heps20, Heps22 ve Heps25. Biyolojik aktif formu olan Heps25, Heps20 ile birlikte hem serumda hem de idrarda bulunabilirken, Heps22 sadece idrarda bulunur (82). 25 aa'lık peptidin N-terminali biyolojik olarak aktif olan kısmıdır. Diyetle demir ile hepsidin sentezinin arttığının gözlenmesi, hepsidin demir metabolizmasında yer aldığını düşündürmüştür ve transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği ve fazlalığının etkileri incelendiğinde, yapılan çalışmaların sonucunda; fare hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salınımının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir (83,84). Ferroportin (FNP) enterositlerin bazolateral ucunda, makrofajlarda ve karaciğerde, plasental trofoblastlarda ve eritrosit prokürselerinde bulunmaktadır (64). Hepsidin reseptörü olan FNP vertebralılarda bilinen tek hücrel demir dağıtıcısıdır (85). Hepsidin, FNP ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir (86). Demir depoları yeterli veya fazla olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır (83). Hepsidin, ince barsakta FNP'yi internalize demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Sonuç olarak demir depoları düşük olduğunda, hepsidin üretimi azalır, Duodenal demir emilimini, makrofajlardan demirin çıkışını ve plazmaya verilmesini, hepatic depodan mobilizasyonunu engelleyerek organizmada demir miktarını azaltır.

Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumunda hepsidin sentezi azalırken; organizmaya demir yüklenmesi veya inflamasyon varlığında hepsidin sentezi artar. Hem akut hem de kronik inflamasyon durumunda hepsidin artışı, eritroid öncü hücrelerinin proliferasyon ve yaşam sürelerini azaltır, eritropoezi bozar, demir metabolizmasını negatif etkiler ve hipoferrinemi oluşturur (93).

2.15. Demir Eksikliği Anemisi

Hemoglobin yapımında gerekli olan demirin eksikliğine bağlı, Hgb değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna demir eksikliği anemisi denir; bu sınır erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL ve gebelerde 11 g/dL olarak kabul edilmektedir (87). Hgb değeri normal sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda demir eksikliğinden söz edilir. Erişkinlerde demir eksikliği anemisi %1-2, 65 yaş üzerinde %12-17 oranında, anemi olmadan demir eksikliği kadınlarda %11, erkeklerde %4 oranında görülür. Demir eksikliğinin gelişmesi başlangıçta demir depolarının doluluğuna, yaş, cinsiyet, büyüme hızı ve demir emilimi ile demir kaybı arasındaki dengeye bağlıdır (88). Erişkin kadında demir depoları genellikle menstruel kayıp, gebelik ve laktasyonla ilişkili kayıp nedeniyle daha azdır. DEA tüm dünyada en sık görülen anemidir.

2.16. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

2.16.1. Kan Kayıpları

Demir eksikliğinin nedenleri araştırıldığında; gelişmiş ülkelerde saptanan en sık sebep aşikâr veya gizli kan kaybıdır (89). Aşikâr kan kaybına yol açan klinik durumlar; ciddi travmatik kanamalar, hematemez, melena, hemoptizi, ciddi menoraji ve hematüri olarak sıralanabilir. Aynı zamanda gönüllü kan verilmesi, perioperatif transfüzyondan fazla kan kaybının olması, komplike medikal durumlarda masif kan alınması da örnek olarak verilebilir. Kadınlarda bunlara ek olarak menometroraji, doğum sırasındaki kan kayıpları, gebelikte fetüse, laktasyonda yenidoğana olan direk demir kaybı bu duruma yol açar. Demirin azalmış gastroduodenal emilimi ve diyetdeki eksikliği demir eksikliğine yol açabilir. Gizli bir malign olay veya diğer benign intestinal lezyonların da kan kaybına yol açtığı bilinmektedir (90).

2.16.2. Azalmış Demir Emilimi

Demirin gastrointestinal sistemde az olarak emilimi malabsorbsiyon veya aklorhidri gibi durumlarda görülür. Annibale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tedaviye dirençli DEA olan hastaların % 27'sinde atrofik gastrit tespit edilmiştir(90). Pernisiyöz anemili hastalarda yetersiz demir emilimi normal mide suyu ile düzelirken asiditesi nötralize edilmiş mide suyu ile düzelmez. Bu da, bize demirin emiliminde anahtar faktörün mide asiditesi olduğunu gösterir (91). Bir çalışmada, demir emilimi için çok önemli olan gastrik asidite ve askorbat miktarının *H. pylori* infeksiyonunda değiştiği gözlenmiştir. (92). Bu da *H. pylori* infeksiyonunda neden demir eksikliği gözlenebileceğini açıklamaya yardımcı olmaktadır.

2.16.3. Demir Eksikliği Anemisinin Diğer Nedenleri

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve intrakardiyak mikroma, valvüler protezi olan kardiyak hastalarda intravasküler hemoliz, hemoglobinüri ve hemosiderinüriye yol açarak üriner demir kaybına neden olabilir. Kronik renal yetmezlikteki eritropoetin tedavisi sırasında sıklıkla demir eksikliği görülür. Bu tedaviye yanıt sırasında gereken demir miktarını genellikle vücudun demir depoları karşılayamaz (93). Bu durum özellikle hemodiyaliz hastalarında geçerlidir, çünkü bu hastalar yılda ortalama 2 gr demiri hemodiyaliz sırasında ve kan testleri için kaybederler (94). Pulmoner hemosiderozis (anti-glomerular bazal membran hastalığındaki kronik pulmoner hemoraji gibi) de fonksiyonel demir eksikliği olarak karşımıza çıkabilir.

2.17. Klinik Belirti ve Bulgular

Demir eksikliği vücutta 3 aşamada gelişir:

- 1. Prelatent Demir Eksikliği:** Serum ferritin düzeyi <40 µg/L veya kemik demir boyamasında demir deposu ≤+1 olarak raptandır. sTfR/ferritin oranı total vücut demirinin en sensitif göstergesidir ve toplumda demir eksikliği riski olanların saptanmasında kullanılabilir. Serum ferritin düzeyi 40 µg/L'nin altına indiğinde sTfR/ferritin oranı yükselmeye başlarken serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve hemoglobin (Hgb) düzeyi normaldir.
- 2. Latent Demir Eksikliği:** Serum ferritini 15 µg/L'nin ve SD 60 µg/dL'nin

altındadır. TDBK artmış, TS ise %15'in altındadır. Kemik iliği aspirasyonu yapıldığında demir depolarının boş olduğu ve sideroblast sayısının belirgin şekilde azaldığı görülür. Bu evrede Hgb düzeyinde hafif bir düşüş görülür, genellikle 11-12 g/dL olarak saptanır.

- 3. Demir Eksikliği Anemisi:** Serum demiri çok düşük ve TDBK yüksektir. TS %10'dan azdır. Serum ferritin seviyesi 15 µg/L'den düşük saptanır. sTfR, sTfR/ferritin oranı ise artmıştır. Kemik iliği aspirasyonunda demir depoları boş görülür ve sideroblast izlenmez. Ciddi demir eksikliği anemisi olduğunda eritrosit morfolojisinde değişiklikler meydana gelir. Hgb düzeyi 10-11 g/dL'ye indiğinde eritropoetin situmulasyonu sonucunda öncelikle mikrositoz gelişir, anemi derinleştikçe hipokromi de saptanır.

Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Artmış Gereksinim	Artmış Demir Kaybı	Yetersiz Demir Alımı
Gebelik	Reprodüktif sistem: Menoraji/metroraji, rahim içi araçlar	Nutrisyonel: Yaşlılık, vejetaryen diyet
Süt verme	Gastrointestinal sistem: Kanama, özofajit, özofagus varisleri, hiatal herni, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, hemoroidler, divertikülozis, ülseratif kolit, parazitözler	Emilim bozuklukları: Aklohidri, mide cerrahisi çölyak hastalığı, pika
Gelişme yaşları	Karsinoma: Mide, kolorektal (Mide-barsak kanserleri)	
	İlaçlar: Salisilat, NSAİİ	
	Kronik böbrek yetmezliği ve hemodializ	
	Paroksizmal nokturnal hemoglobinürisi	
	Kronik kan donörleri	
	Hemostaz bozuklukları	
	İdiopatik pulmoner fibrozis	

Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin gelişme hızına bağlıdır. Yakınmaların çoğunu halsizlik ve dispne oluşturur (95). Halsizlik, solukluk, sersemlik hissi, egzersize azalmış tolerans ve irritabilite gibi nonspesifik semptomlar görülür. Halsizliğin ve güçsüzlüğün derecesi demir eksikliğinde Hb düzeyinden bağımsızdır. Kronik demir eksikliği anemisinde cilt, tırnak ve diğer epitelyal doku değişimleri görülebilir, hastaların 1/3'ünde cilt atrofileri bulunur. Demir eksikliğine özgü olan koilonişi, angular stomatit, glossit ve papilla atrofisi görülebilir (96). Demir eksikliği ile beraber özofageal ve farengeal “web” birlikteliği ile karakterize olan, disfajiye neden olabilen, ileride özofagus malignitesine ilerleyebilen “Plummer-Winson sendromu” veya “Paterson Kelly sendromu” gelişebilir. Demir eksikliğinde gastrik atrofi ve beraberinde asit, pepsin ve intrinsek faktör eksikliği olabilir Hastaların %10'unda splenomegali bulunabilir. Aneminin ağırlığı, artan taşikardi ile birlikte kalp yetersizliğini artırarak dekompanzasyona neden olabilir. Ayrıca, demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. Kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve şikayetleri olabilir; bu yakınmalar tedavi sonrasında belirgin derecede düzelmektedir. Pikalı hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun yaratabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Ayrıca demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olması nedeniyle infeksiyonlara karşı direnç azalır ve lökosit ve T hücresi işlevlerinde bozulma görülür (97).

2.18. Tanı

Demir eksikliği anemisinde tam kan sayımında Hb değerinin düşüklüğüne MCV'de düşüklük (seyrek olarak normositer anemi de olabilir) eşlik eder. Bunun yanında MCH ve MCHC değerlerinde ve eritrosit sayısında düşme, anizositozun göstergesi olarak da RDW'de yükselme görülür. Periferik yayma ile değerlendirildiğinde eritrositlerde; hipokromi, mikrositoz ve anizositoz görülür. Trombositoz saptanabilir. Serum demirinde, transferin saturasyonunda ve ferritinde düşme; serum demir bağlama kapasitesinde ise artma olur. Özellikle ferritin için 10 ng/ml altına düşme demir eksikliği anemisi için oldukça sensitiftir. Ancak inflamatuvar hastalıklarda ferritin düzeyi yüksek bulunabilir. Ayrıca serbest eritrosit

protoporfirininde DEA’de yükseklik tespit edilirken, kronik hastalık anemisinde düşüklük tespit edilir. Solubl serum transferrin reseptörü demir eksikliğinde artmıştır; kronik hastalık anemisinde ise azalmıştır (98). Ayrıca kemik iliği prusya mavisi ile demir açısından değerlendirildiğinde hemosiderin görülmez (99).

2.19. Ayırıcı Tanı

DEA ile en çok karışan iki hastalık kronik hastalık anemisi ile beta-talasemi taşıyıcılığıdır. Bu hastalıklarda serum demir parametrelerinin ve bazı eritrosit indekslerinin durumu Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında yardımcı demir parametreleri

	Kırmızı Küre	MCV	RDW	Fe	TDBK	TS	Ferritin
Demir Eksikliği	N/↓	↓	N/↑	↓	N/↑	↓	↓
Kronik Hastalık	N/↓	N/↓	N/↑	N/↓	N/↓	N/↓	N/↑
Talasemi Taşıyıcılığı	N/↑	↓	N	N/↑	N	N/↑	N/↑

N: Normal, ↓: Düşük, ↑: Yüksek

2.20. Tedavi

Demir eksikliği anemisinde tedavi mutlaka nedene yönelik yapılmalıdır. Demir eksikliği malnütrisyon, malabsorpsiyon ya da kan kaybına bağlı olabilir ve öncelikle etiyolojiyle birlikte rol oynayan faktöre yönelik tedavi yapılmalıdır. Bu tedaviyle birlikte demir tedavisine başlanmalıdır. Demir tedavisi, ferröz sulfat 325 mg günde 2-3 kez verilerek başlanabilir. 7-15 günde retikülosit krizi görülür. Hemogloblin düzeyi 2 ayda normal değere ulaşabilir. Demir depolarının dolması için tedaviye 3-6 ay devam edilmesi gerekir. Oral demir tedavisinin bulantı, konstipasyon gibi yan etkileri %10-20 oranında görülebilir.

Parenteral demir tedavisi; oral tedaviyi bir türlü tolere edemeyen kişilere, malabsorpsiyonu olan hastalara, kontrol edilemeyen yoğun kanamaları sebebiyle oral

demir ile ihtiyacı karşılanamayan kişilere ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olanlarda düşünölmelidir. İntamösköler ya da intravenöz yoldan uygulanabilen parenteral demir preparatları vardır. Parenteral tedavinin ağır allerjik reaksiyon riski olduğundan dolayı hazırlıklı olunmalıdır. Parenteral tedaviden bir kaç hafta sonra ateş, ürtiker, adenopati, miyalji, artralji ile karakterize serum hastalığına benzer bir komplikasyon da gelişebilmektedir. Tedavi başarısızlığı durumunda tanı gözden geçirilmelidir. Sık karışan kronik hastalık anemisi ve talasemi taşıyıcılığı ihtimali değerlendirilmelidir. Hastada ek bir hastalık varlığı düzelmeyi engelleyen faktör olabilir. Altta yatan ve devam eden bir kan kaybı söz konusu olabilir. Demir preparatının dozu ve formu uygun olmayabilir. Hasta tedaviye uyumsuz olabilir. Malabsorbsiyon nadiren düzelmeme sebebidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 04. 12. 2015 tarihli, 05 nolu kararla onay alınarak yapılmıştır.

Bu tez çalışmasına, Eylül 2015-Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, düzenli takibe gelen, 2012 ASAS/EULAR kriterlerini karşılayan ankilozan spondilit tanılı 100 hasta dahil edildi. Hastalardan yazılı ve sözlü onam alındı. Çalışmaya katıldıktan sonra ayrılmak isteyen 6 hasta çalışmadan çıkarıldı. Her hastada hemogram, sedimentasyon, CRP, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve anemi parametreleri değerlendirildi; BASDAI skoru hesaplandı. Demir eksikliği anemisi saptanan hastalarda, demir eksikliği etiyojisi saptamak amacıyla endoskopi ve kolonoskopi, kadınlarda jinekolojik muayene, çölyak hastalığı açısından anti-endomisyum ve anti-gliadin antikorları istendi. Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastada hepsidin ve serum solubl transferrin reseptörü-1 (sTfR1) çalışıldı. Ankilozan spondilit tanılı fakat anemisi olmayan aynı sayıda hastanın da anemi parametreleriyle hepsidin ve sTfR1 çalışılarak karşılaştırma yapıldı.

Hepsidin ve sTfR1 çalışılmak amacıyla hastalardan alınan kan örnekleri EDTA'lı tüpe alındı. 15 dakika boyunca 1000 devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen 1 ml serum çalışıldı.

Hepsidin, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemiyle Elabscience Human Hepsidin ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Solubl transferrin reseptörü-1, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemiyle Elabscience Human sTfR1(Soluble Transferrin Receptor 1) ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler, "Statistical Package for Social Sciences for Windows" version 23 [SPSS Inc; Chicago, IL, USA] paket program kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak alındı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD ve ortanca (minimum-maksimum) olarak alındı. Ki-kare testi gruplar arasında

kategorik değişkenleri karşılaştırma için kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi sayısal önlemleri normal dağılım ya da olup olmadığını değerlendirmek için kullanıldı. T testi bağımsız gruplar halinde sürekli değişken analizi için kullanıldı. Mann-Whitney U testi normal dağılım olmayan parametrelerin değerlendirilmesinde kullanıldı. P değeri <0,05 tüm değerlendirmelerde anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Eylül 2015- Mart 2016 tarihleri arasında düzenli takibe gelen ve çalışmaya katılmaya kabul eden ankilozan spondilit tanılı 94 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 57'si (%60,6) kadın, 37'si (%39,4) erkekti (Tablo 6). Kadın/erkek oranı 1,54 idi.

Tablo 6. Hastaların Yaşlarının Dağılımı

	Tüm Hastalar		Kadın (n=57)		Erkek (n=37)	
	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit
Yaş (yıl)	44,8±11,9	21-73	46,5±1,6	22-66	42,1±13,3	21-73

Hastaların tümünün ortalama yaşı 44,8±11,9, kadın hastaların ortalama yaşı 46,5±1,6 erkeklerin ortalama yaşı 42,1±13,3 idi.(Tablo 6).

Hastaların tümünün ve kadınlarla erkeklerin anemi parametreleri Tablo 7'da özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların Anemi Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Tüm Hastalar		Kadın (n=57)		Erkek (n=37)	
	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit
Hemoglobin (gr/dl) (12-16)	13,1±1,5	9,0-16,4	12,5±1,3	9,0-14,9	14,1±1,3	10,4-16,4
Hematokrit (%) (36-46)	40,4±3,9	31,0-48,5	38,8±3,3	31,0-44,8	42,8±3,4	33,0-48,5
MCV(fL)(80- 100)	82,1±6,5	64-94	80,7±6,3	65-92	84,1±6,1	64-94
Serum Fe düzeyi (µg/dl) (50-170)	64,9±24,7	12-133	60,7±23,1	12-128	71,5±26,0	17-133
TIBC* (µg/dl) (250-450)	349,6±63,5	30-515	363,9±67,4	30-515	327,5±50,5	203-420
Transferrin Saturasyonu (%)(20-45)	18,6±7,7	3-47	16,5±6,3	3-33	21,9±8,5	7-47
Ferritin (ng/ml) (23,9-336,2)	31,9±27,1	3,4-167,7	24,6±21,9	3,4-134	43,1±30,4	5,2-167,7

Erkeklerde Hgb<13gr/dl, Kadınlarda <12gr/dl ; ferritin<30 ng/ml ve transferrin saturasyonu <%20 demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi.

Hastaların tümüne tam kan sayımı yapılarak cinsiyete göre normal aralıklarla değerlendirildiğinde anemi saptanan 26 hastada anemi etiyojisi için tetkik yapıldı. 26 hastada da demir eksikliği anemisi (DEA) olduğu görüldü. DEA olan hastaların 21'i kadın, 5'i erkekti.

DEA olan 26 AS tanılı hasta ile anemisi olmayan ve randomize seçilen 26 AS tanılı hastada hepsidin ve solubl serum transferrin reseptörü 1 (sTfR1) düzeylerine bakılarak karşılaştırıldı.

DEA olan 26 hastanın ortalama yaşı 44,7±10,1 (24-73) yılıdır. Bu hastaların anemi parametreleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastaların Anemi Parametreleri

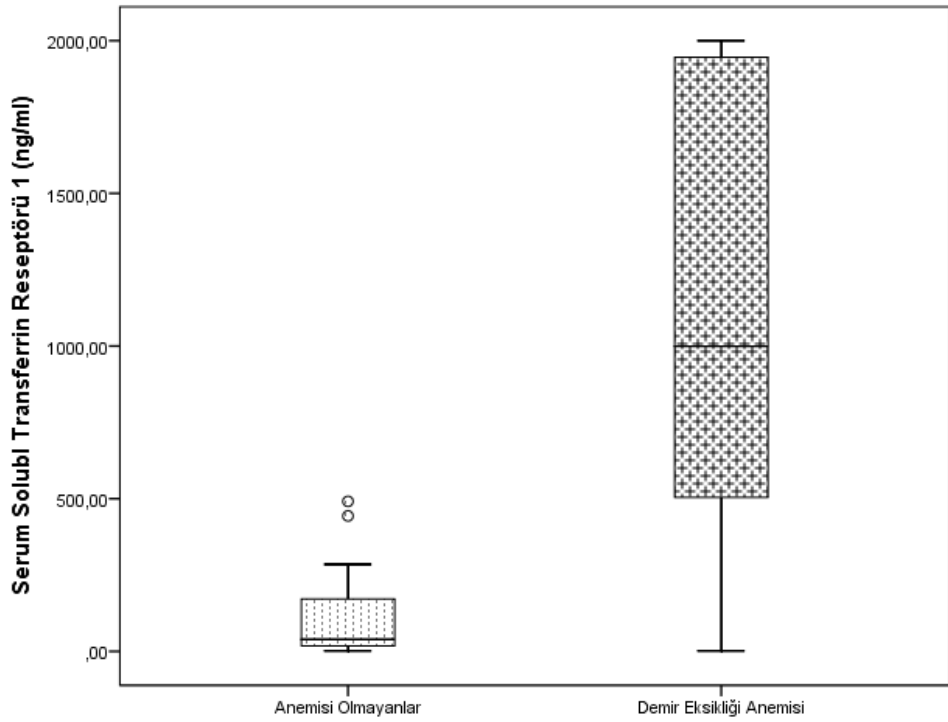
n=26 (Normal Değeri)	Ortalama ±SD	Alt-Üst Limit
Hemoglobin (gr/dl) (12-16)	11,1±0,8	9,0-12,7
Hematokrit (%) (36-46)	35,4±2,3	31,0-41,8
MCV (fL) (80-100)	74,3±4,9	64-81
Serum Fe düzeyi (µg/dl) (50-171)	47,1±25,2	12-128
TDBK (µg/dl) (250-450)	375,8±77,5	203-515
Transferrin saturasyonu (%) (20-45)	11,9±5,1	3-19
Ferritin (ng/ml) (23,9-336,2)	15,6±4,8	3,4-22,4
sTfR1 düzeyi	1121,8±729,8	1,6-2000
Hepsidin	3,21±2,44	0,18-10,00

Anemisi olmayan ve kontrol amaçlı randomize seçilen 26 AS tanılı hastanın ise ortalama yaşı 46,3±12,6 (21-66) yılıdır. Bu hastaların anemi parametreleri ise Tablo 9'da özetlenmiştir.

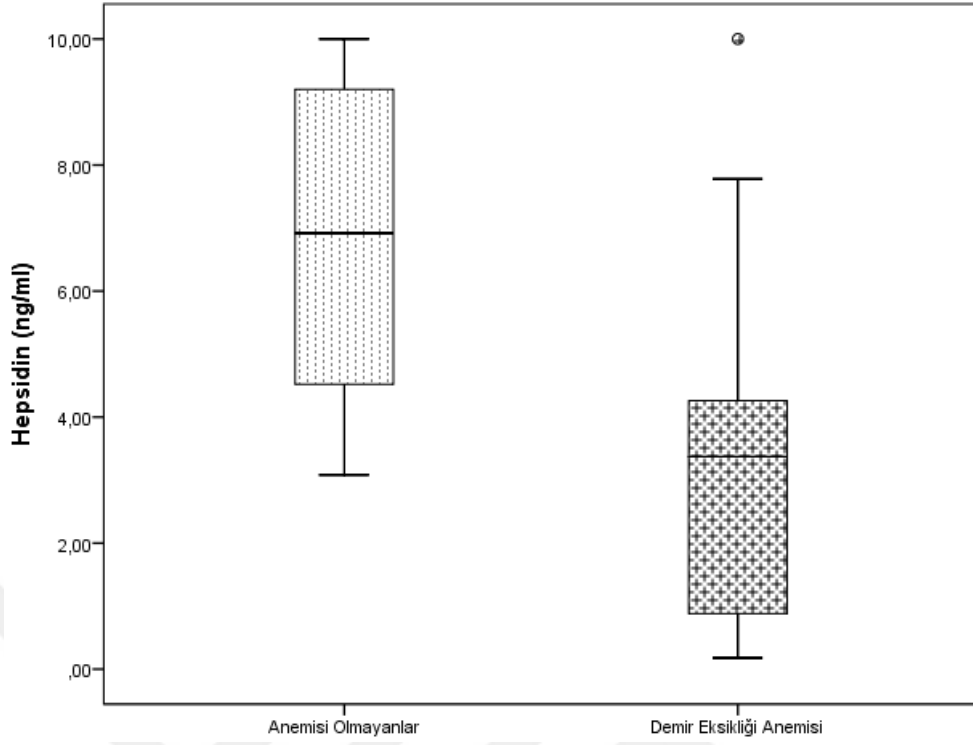
Tablo 9. Demir Eksikliği Anemisi Olmayan Hastaların Anemi Parametreleri

n=26 (Normal Değeri)	Ortalama \pm SD	Alt-Üst Limit
Hemoglobin (gr/dl) (12-16)	14,1 \pm 0,9	12,5-16,4
Hematokrit (%) (36-46)	42,4 \pm 2,3	37,3-48,5
MCV (fL) (80-100)	85,0 \pm 4,0	74-94
Serum Fe düzeyi (μ g/dl) (50-171)	71,8 \pm 21,1	35-133
TDBK (μ g/dl) (250-450)	343,7 \pm 39,7	230-440
Transferrin saturasyonu (%) (15-45)	21,2 \pm 6,9	8-47
Ferritin (ng/ml) (23.9-336,2)	38,1 \pm 25,4	21,2-167,7
sTfR1 düzeyi	107,2 \pm 137,3	1,1-491,4
Hepsidin	6,7 \pm 2,45	3,0-10,0

DEA olan 26 hasta ve anemisi olmayan randomize seçilen 26 hasta karşılaştırıldığında ortalama sTfR1 düzeyleri DEA olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek ve ortalama serum hepsidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,01$) (Şekil 1 ve 2).

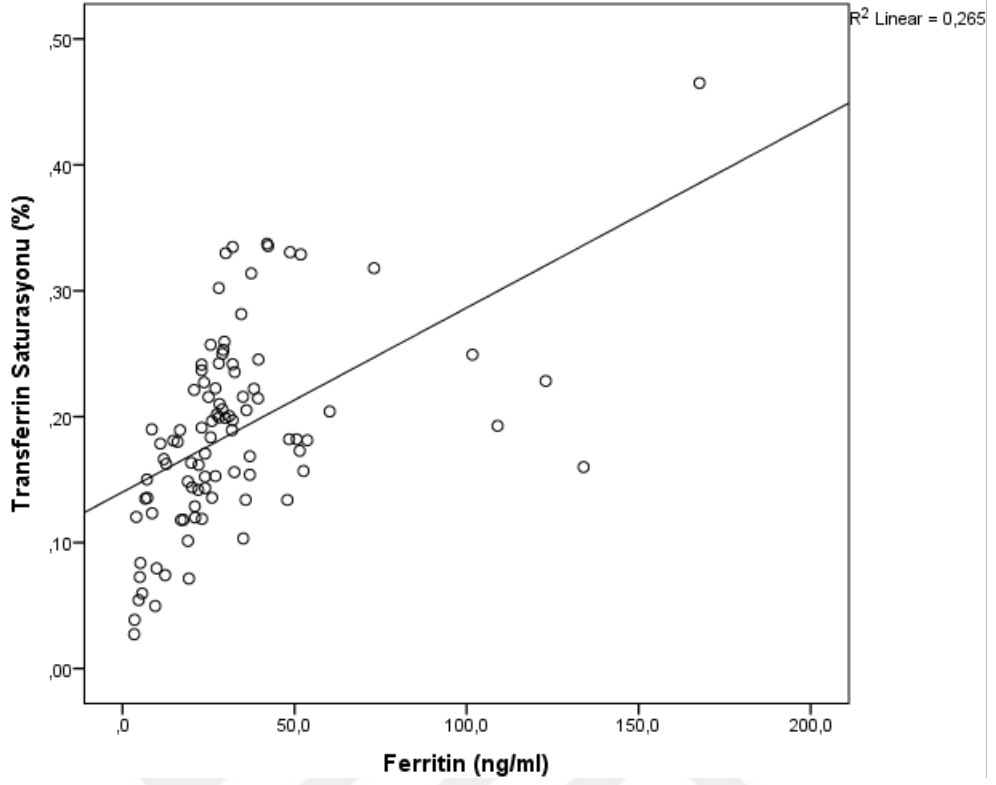


Şekil 1. Anemi Varlığına Göre Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 Düzeyleri ($p < 0,01$)

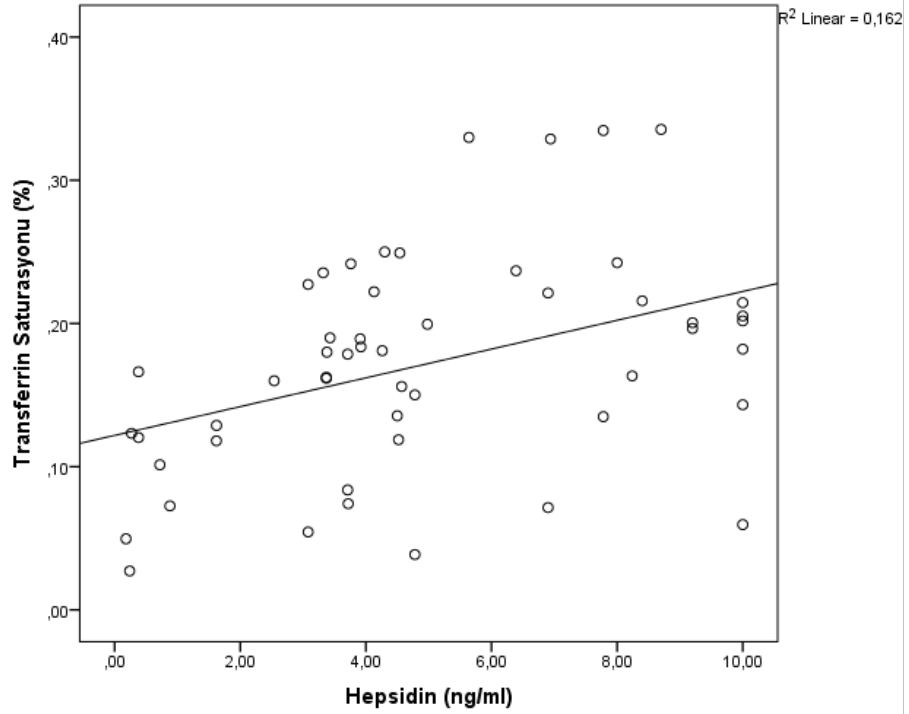


Şekil 2. Anemi Varlığına Göre Hepsidin Düzeyleri (p<0,01)

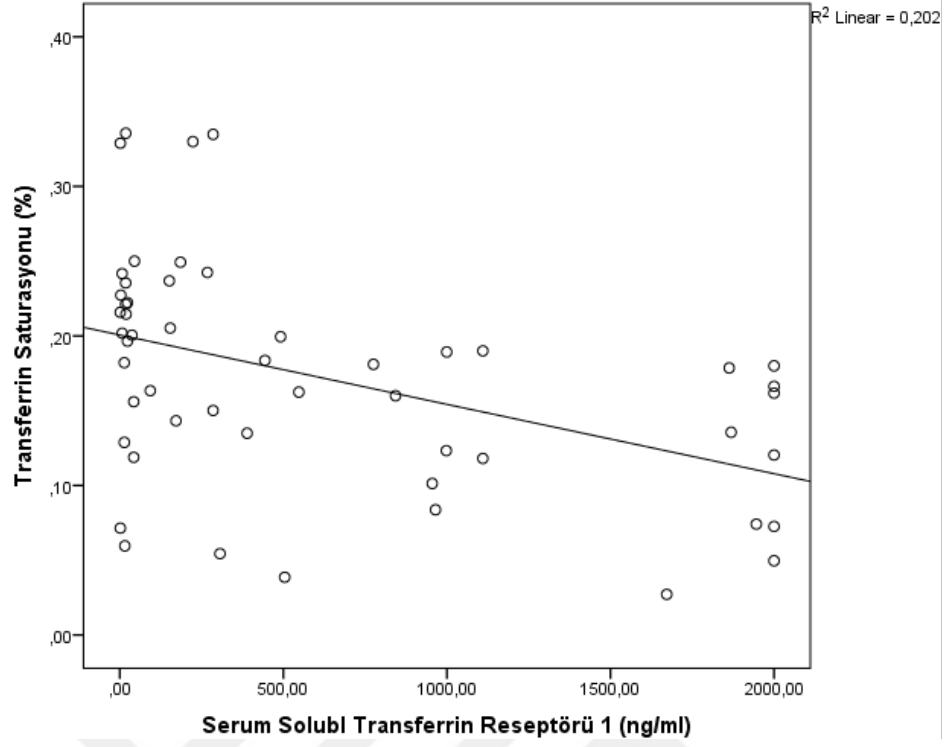
DEA olan 26 hasta ile anemisi olmayan ve kontrol amaçlı randomize seçilen 26 AS tanılı hastanın ferritin, transferrin saturasyonu, hepsidin ve sTfR1 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Transferrin saturasyonu ile ferritin ve hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon varken (sırasıyla $R=0,515$ ve $p<0,01$, $R=0,403$ ve $p<0,01$), transferrin saturasyonu ile sTfR1 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($R=-0,449$ ve $p<0,01$) (Şekil 3, 4 ve 5).



Şekil 3. Transferrin saturasyonu ile ferritin arasındaki korelasyon ($R=0,515$ ve $p<0,01$)

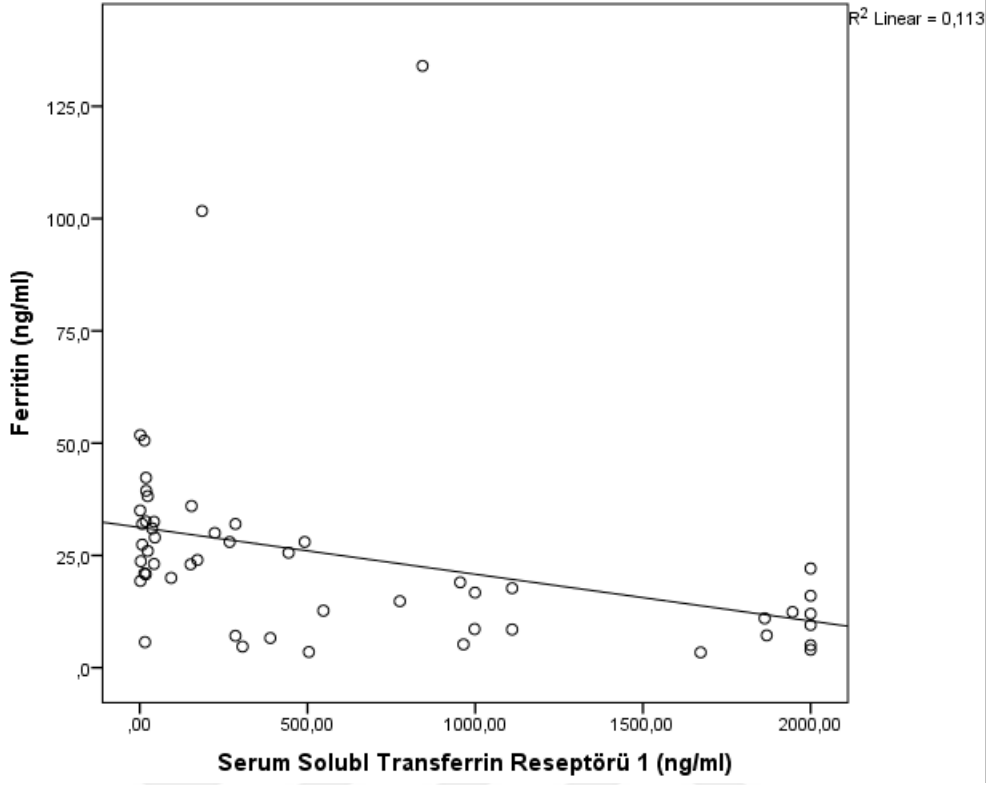


Şekil 4. Transferrin saturasyonu ile hepsidin arasındaki korelasyon ($R=0,403$ ve $p<0,01$)

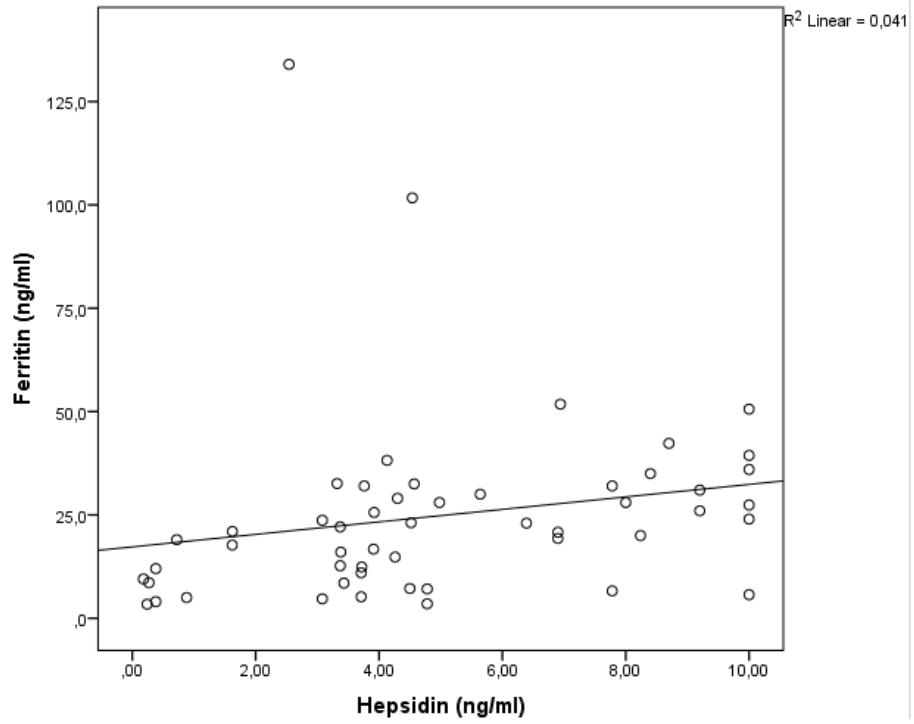


Şekil 5. Transferrin saturasyonu ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon (R=-0,449 ve p<0,01)

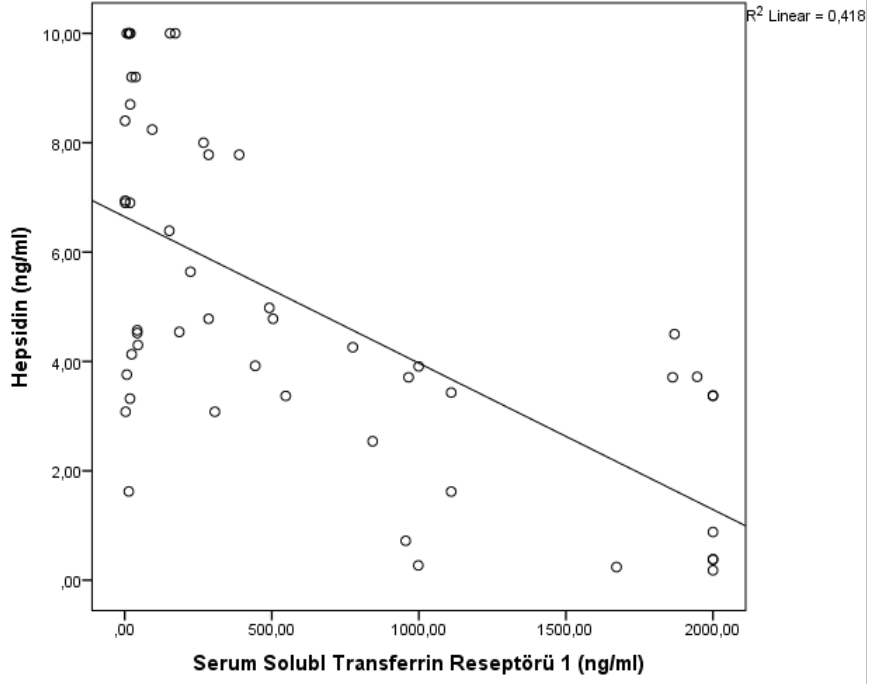
Ferritin düzeyleriyle sTfR1 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon varken (R=-0,336 ve p=0,01), hepsidin düzeyleriyle arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0,05) (Şekil 6 ve 7). sTfR1 düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı (R=-0,646 ve p<0,01) (Şekil 8).



Şekil 6. Ferritin ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon ($R=-0,336$ ve $p=0,01$)

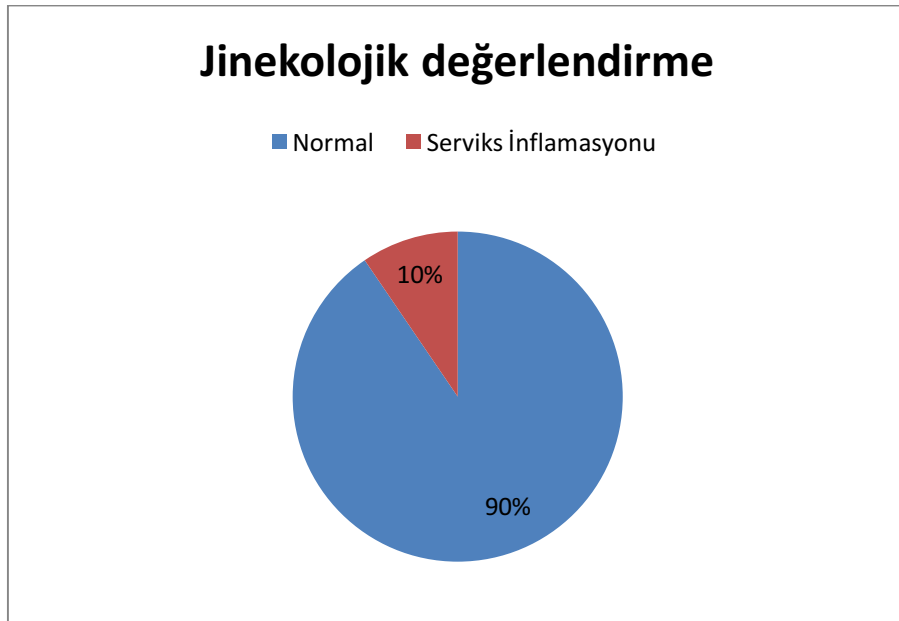


Şekil 7. Ferritin ile hepsidin arasındaki korelasyon ($p>0,05$)



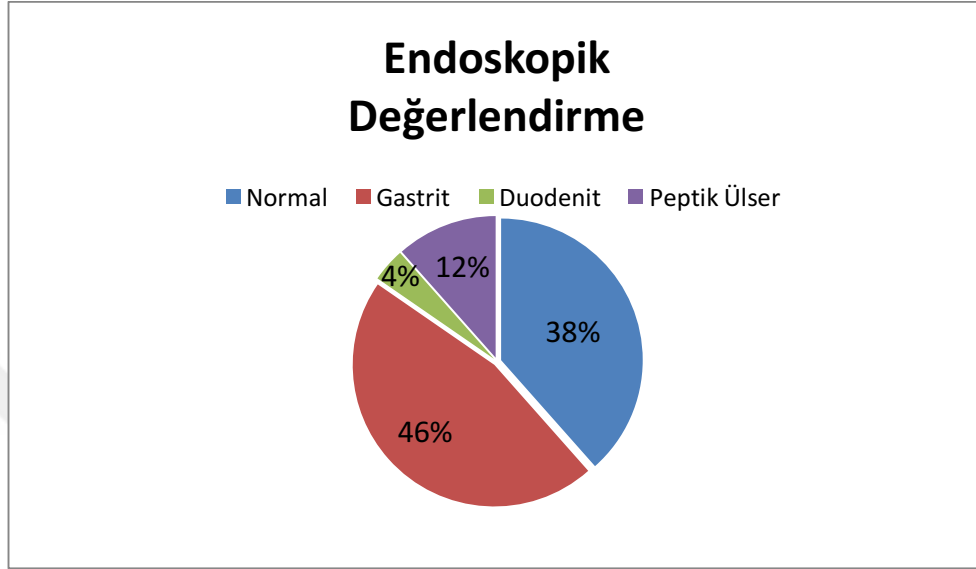
Şekil 8. Hepsidin ile Serum Solubl Transferrin Reseptörü 1 arasındaki korelasyon ($R=-0,646$ ve $p<0,01$)

Demir eksikliği anemisi olan hastaların 21'i kadındı. Bu hastaların hepsine jinekolojik değerlendirme yapıldı. 19 hastanın jinekolojik değerlendirmesi doğaldı. 2 hastada serviks inflamasyonu saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Jinekolojik Değerlendirme Dağılımı

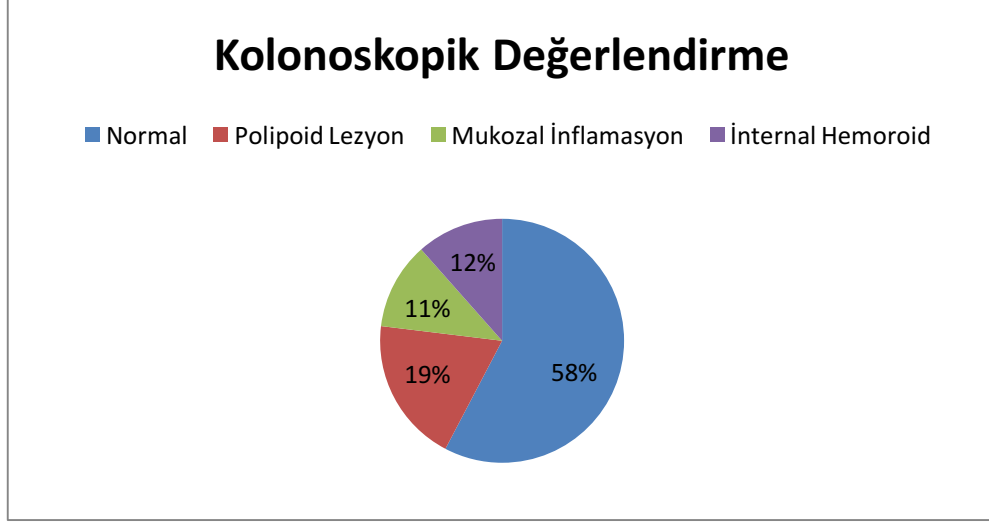
Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastaya endoskopi yapıldı. 10 hastanın endoskopisi normaldi. 12 hastada gastrit, 1 hastada peptik ülser, 3 hastada duodenit saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. Endoskopik Değerlendirme Dağılımı

Demir eksikliği anemisi olan 26 hastanın hepsi Çölyak hastalığı açısından tetkik edildi. Anti-endomisiyal antikor ve anti-doku transglutaminaz antikorları sadece bir hastada anlamlı olarak yüksek geldi. Bu hastanın endoskopisinde duodenit mevcut olup aynı zamanda histopatolojik değerlendirmesinin de Çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü.

Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastanın hepsine kolonoskopi yapıldı. Hastaların 15'inin kolonoskopisi normaldi. 3 hastada mukozal inflamasyon, 3 hastada internal hemoroid ve 5 hastada diminitiv polip olduğu görüldü. Mukozal inflamasyonu olan 3 hastanın biri histopatolojik olarak Chron hastalığı tanısı aldı (Şekil 11). Sonuç olarak demir eksikliği anemisine sahip 26 hastanın yapılan gastrointestinal sistem taramasında %63.5 inde mukozal inflamasyon saptadık



Şekil 11. Kolonoskopik Değerlendirme Dağılımı

Hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $14,2 \pm 12,1$ (2-53) mm, ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi $0,91 \pm 1,0$ (0,3-6,3) gr/dl idi.

Hastaların ortalama BASDAI skoru $3,65 \pm 1,7$ (0,8-9,0) idi.

Yapılan gastrointestinal sistem taraması ile mukozal inflamasyonu olmayan hastalarda hastalık aktivite kriterleri olan sedimentasyon, CRP ve BASDAI değerleri karşılaştırıldı. Bu değerler Tablo 10 da özetlenmiştir.

Tablo 10. Mukozal inflamasyon varlığına göre hastalık aktivasyon kriterlerinin karşılaştırılması

Mukozal İnflamasyon	BASDAI	Sedimentasyon	CRP
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Yok (n=10)	$3,8 \pm 1,1$	$17,2 \pm 9,9$	$0,9 \pm 0,8$
Var (n=16)	$4,7 \pm 1,7$	$20,8 \pm 16,4$	$1,3 \pm 1,4$
p	0,153	0,047	0,197

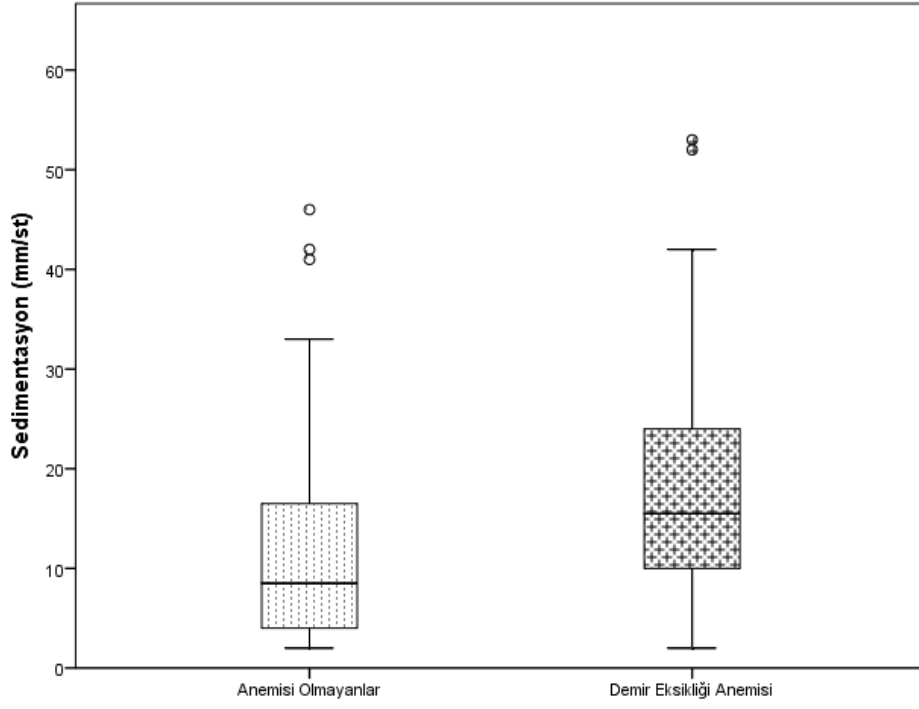
Ortalama değerlere bakıldığında hastalık aktivasyon kriterleri olan sedimentasyon, CRP ve BASDAI değerleri mukozal inflamasyonu olan hastalarda daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak her iki grup arasında BASDAI skorları ve CRP değerleri arasında

anlamli fark yoktu ($p>0,05$); sedimentasyon ise mukozal inflamasyonu olanlarda anlamli olarak daha yuksekti ($p<0,05$).

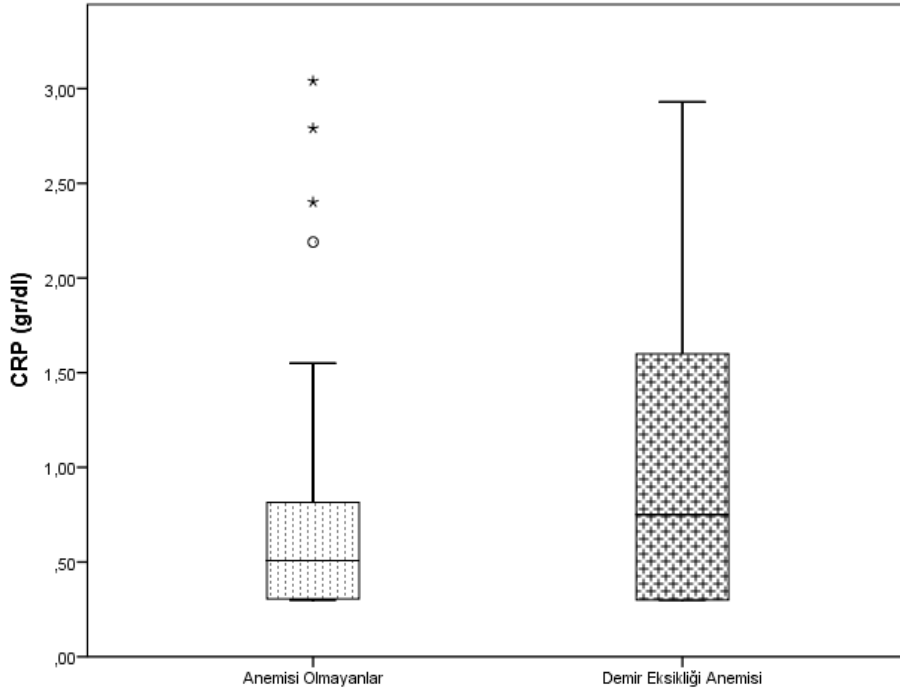
Anemisi olan ve olmayan hastalarda ortalama sedimentasyon, CRP değerleri ve BASDAI skorları Tablo 11'da özetlenmiştir. Anemisi olan hastalarda sedimentasyon değeri anlamli olarak daha uzundu ($p=0,01$) (Şekil 12), CRP değerleri arasında ise anemisi olanlarda ortalama CRP değeri anemisi olmayanlara göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamli farklılık yoktu ($p>0,05$) (Şekil 13). BASDAI skoru anemisi olan hastalarda anlamli olarak daha yuksekti ($p<0,01$) (Şekil 14).

Tablo 11. Hastaların Hastalık Aktivasyon Parametrelerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı

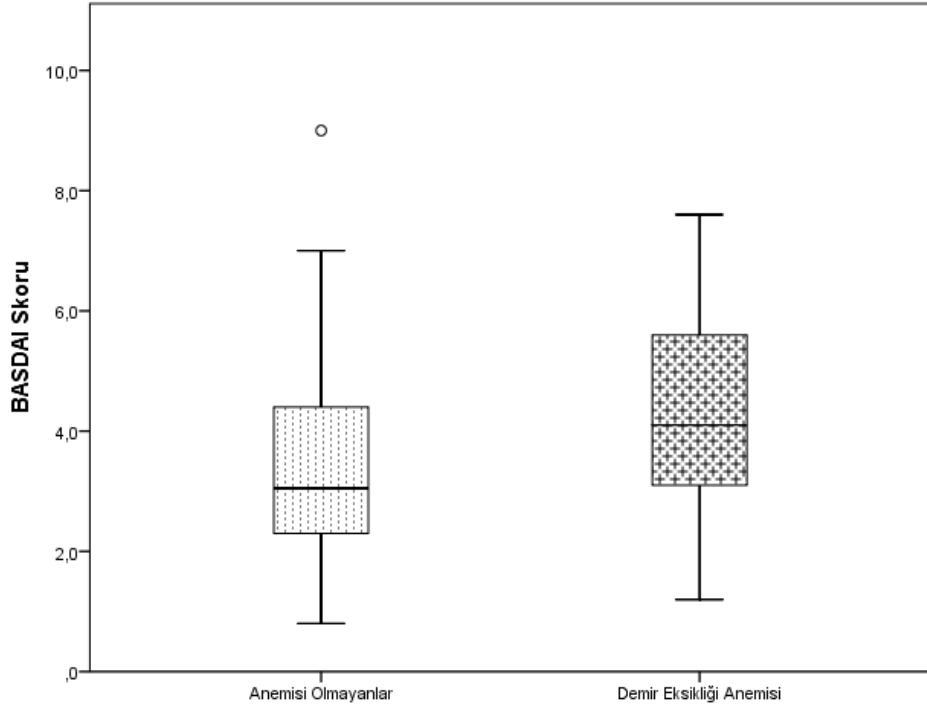
	Demir Eksikliği Anemisi Olan AS Hastaları (n=26)	Anemisi Olmayan AS Hastaları (n=68)	
	Ortalama \pmSD	Ortalama \pmSD	p
Sedimentasyon (mm/saat)	19,4 \pm 14,1	12,3 \pm 10,7	=0,01
CRP (gr/dl)	1,17 \pm 1,21	0,81 \pm 0,97	>0,05
BASDAI	4,4 \pm 1,6	3,3 \pm 1,6	<0,01



Şekil 12. Hastaların Sedimentasyon Değerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı (p=0,01)

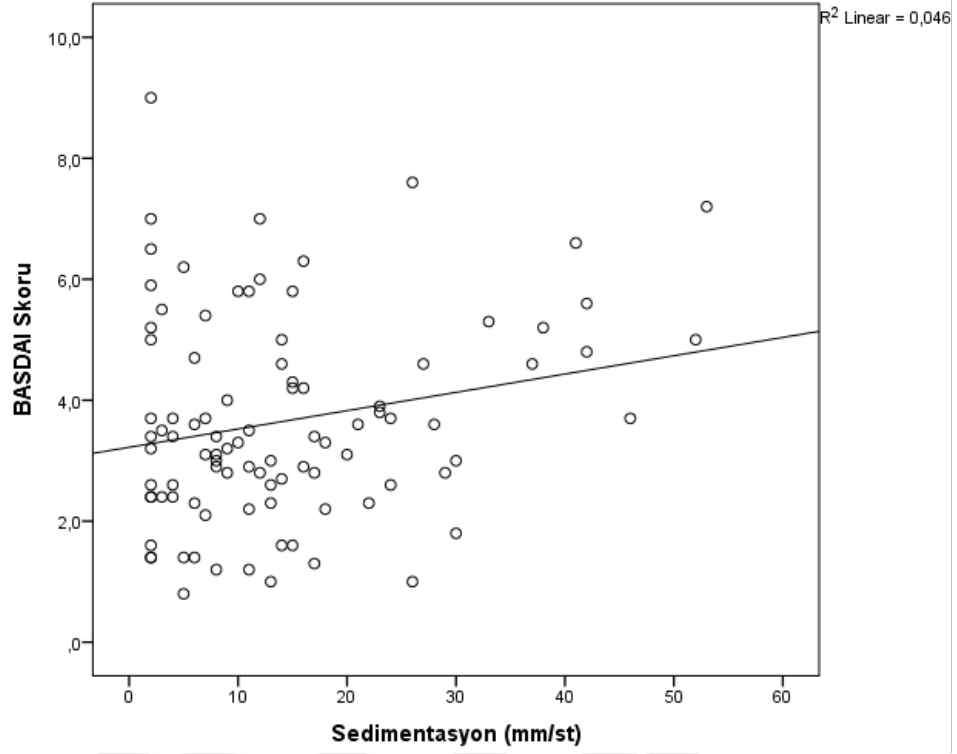


Şekil 13. Hastaların CRP Değerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı (p>0,05)



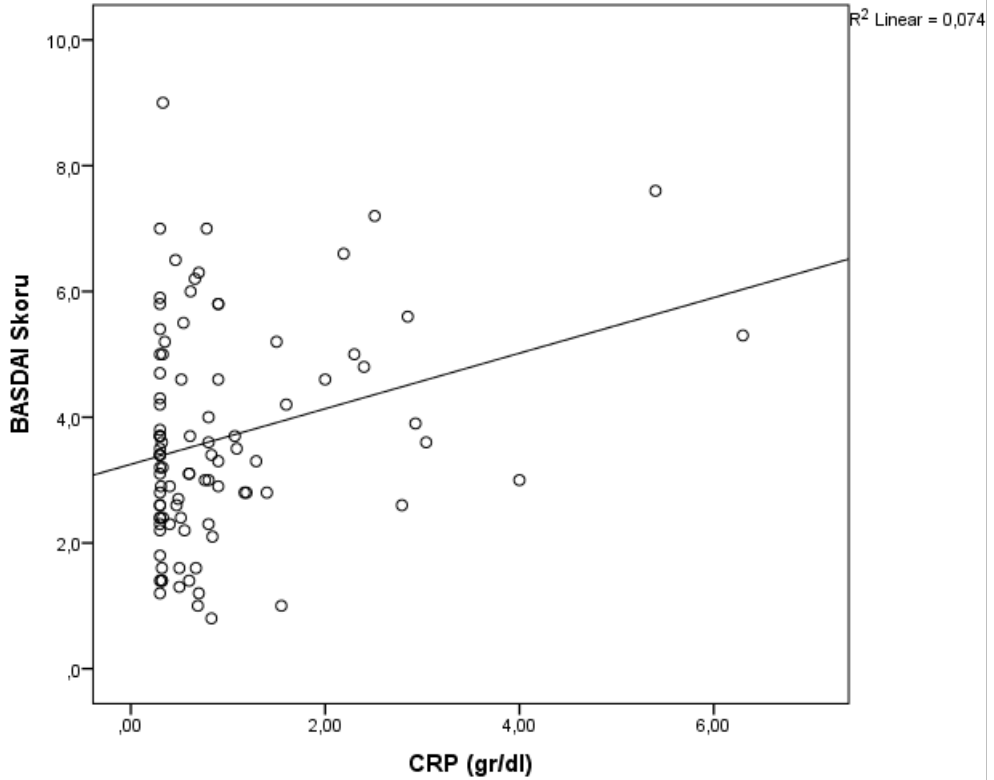
Şekil 14. Hastaların BASDAI Skorunun Anemi Varlığına Göre Dağılımı ($p<0,01$)

Hastaların BASDAI skoruyla sedimentasyon değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, anlamlı korelasyon bulundu ($R=0,215$, $p=0,03$).



Şekil 15. BASDAI Skoruyla Sedimentasyon korelasyonu ($R=0,215$, $p=0,03$)

Hastaların BASDAI skoruyla CRP değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, anlamlı korelasyon bulundu ($R=0,272$, $p<0,01$).



Şekil 16. BASDAI Skoruyla CRP korelasyonu (R=0,272, p<0,01)

Hastaların hastalığa özgü almakta olduğu tedaviler Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların İlaç Tedavileri

	N (%)
NSAİİ	23 (%24,4)
Sulfasalazin	27 (%28,7)
NSAİİ+ sulfasalazin	28 (%29,7)
Anti-TNF ajan	16 (%17)

Hastaların aldığı tedavilerin anemi varlığına göre dağılımı Tablo 13’da özetlenmiştir. Demir eksikliği olan hastaların % 53,6’sı, demir eksikliği olmayan hastaların da %54,4’ü NSAID kullanmaktaydı.

Tablo 13. Hastaların İlaç Tedavilerinin Anemi Varlığına Göre Dağılımı

	DEA Olan AS Hastaları (n=26)	Anemisi Olmayan AS Hastaları (n=68)
	N (%)	N (%)
NSAİİ	5 (%19,2)	18 (%26,5)
Sulfasalazin	6 (%23,1)	21 (%30,9)
NSAİİ+ sulfasalazin	9 (%34,6)	19 (%27,9)
Anti-TNF ajan	6 (%23,1)	10 (%14,7)

NSAİİ kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte 10,2±10,2 (2-42) mm, ortalama CRP düzeyi 0,62±0,54 (0,3-2,85) gr/dl, ortalama BASDAI skoru 3,1±1,9 (0,8-9,0) idi.

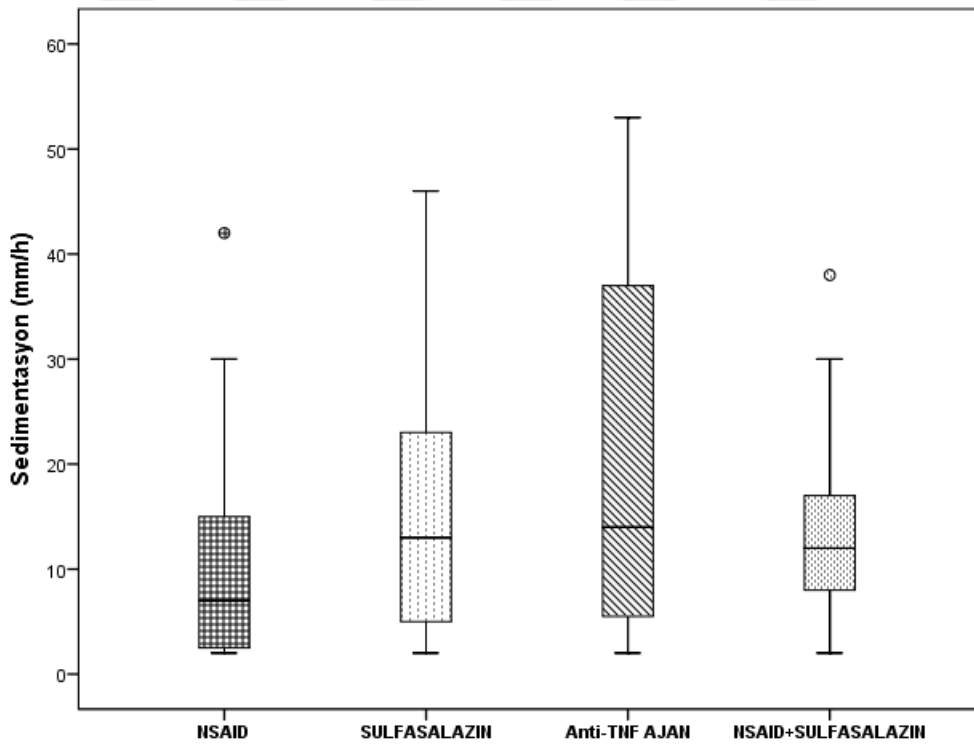
Sulfasalazin kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte 14,8±11,7 (2-46) mm, ortalama CRP düzeyi 0,80±0,74 (0,3-2,93) gr/dl, ortalama BASDAI skoru 3,1±1,2 (1,0-5,4) idi.

Hem NSAİİ hem de sulfasalazin kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte 13,9±8,6 (2-38) mm, ortalama CRP düzeyi 1,0±1,21 (0,3-5,4) gr/dl, ortalama BASDAI skoru 3,3±1,3 (1,4-7,6) idi.

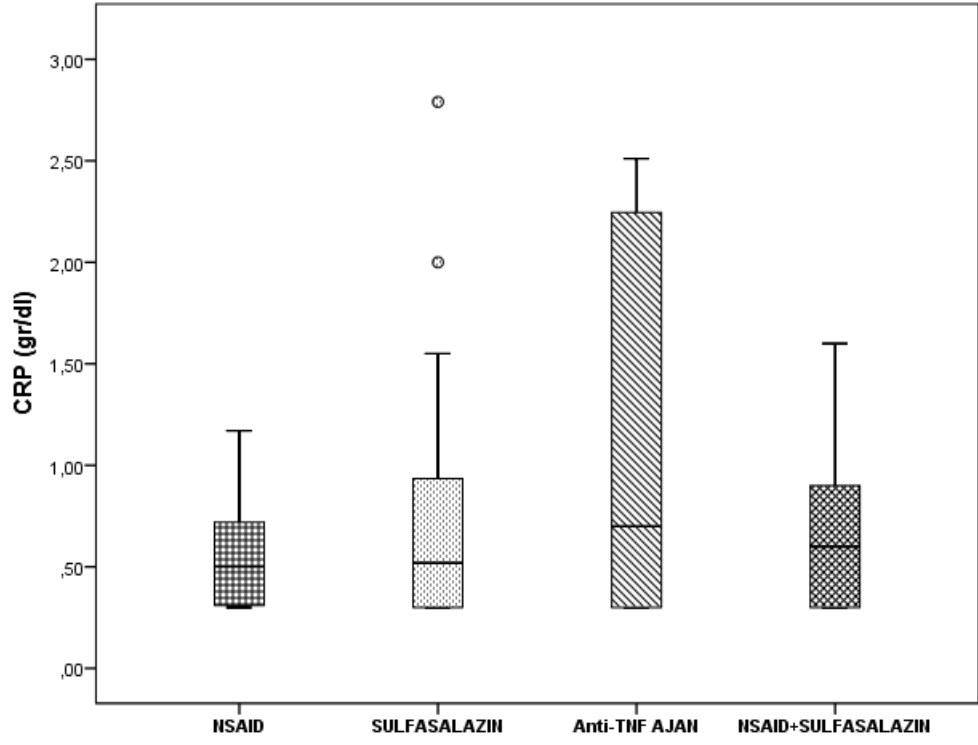
Anti-TNF ajan kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $19,7 \pm 18,1$ (2-53) mm, ortalama CRP düzeyi $1,35 \pm 1,55$ (0,3-6,3) gr/dl, ortalama BASDAI skoru $5,8 \pm 0,9$ (4,2-7,2) idi. Tedavi grupları arasında sedimentasyon ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($>0,05$). Fakat, BASDAI skoru anti-TNF ajan kullanan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,01$).

Tablo 14. Tedavi Gruplarına Göre Sedimentasyon, CRP ve BASDAI Skoru Dağılımı

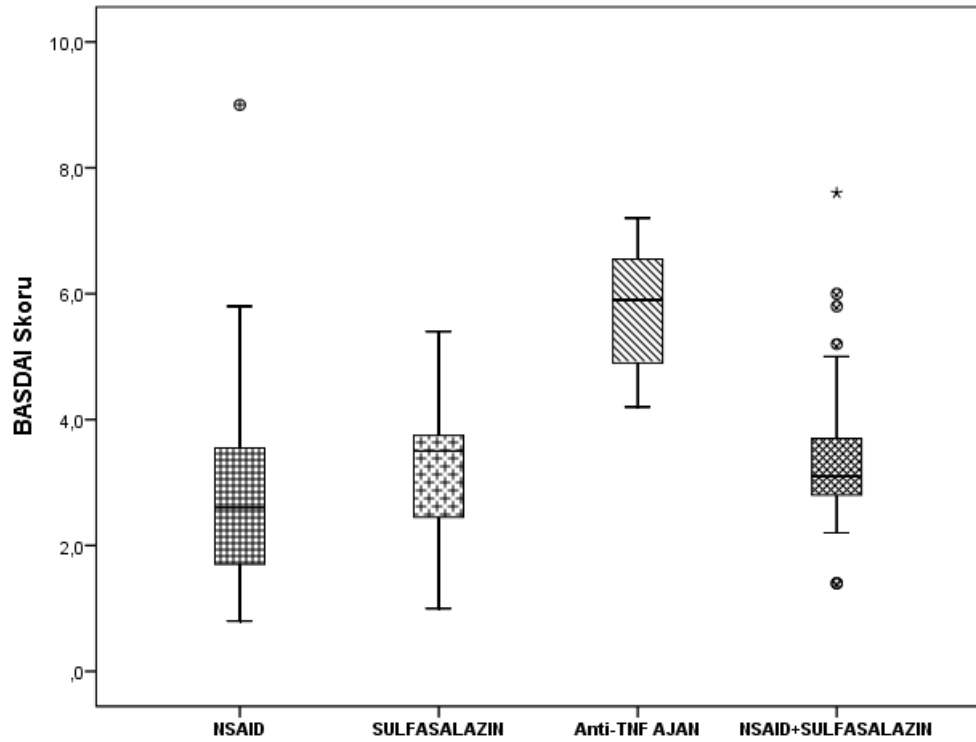
	Sedimentasyon (mm/st)		CRP (gr/dl)		BASDAI skoru	
	Ortalama \pm SD	P	Ortalama \pm SD	p	Ortalama \pm SD	p
NSAİİ	$10,2 \pm 10,2$	$>0,05$	$0,62 \pm 0,54$	$>0,05$	$3,1 \pm 1,9$	$>0,05$
Sulfasalazin	$14,8 \pm 11,7$	$>0,05$	$0,80 \pm 0,74$	$>0,05$	$3,1 \pm 1,2$	$>0,05$
NSAİİ+ sulfasalazin	$13,9 \pm 8,6$	$>0,05$	$1,0 \pm 1,21$	$>0,05$	$3,3 \pm 1,3$	$>0,05$
Anti-TNF ajan	$19,7 \pm 18,1$	$>0,05$	$1,35 \pm 1,55$	$>0,05$	$5,8 \pm 0,9$	$<0,01$



Şekil 17. Tedavi Gruplarına Göre Sedimentasyon Dağılımı ($p > 0,05$)



Şekil 18. Tedavi Gruplarına Göre CRP Dağılımı ($p>0,05$)



Şekil 19. Tedavi Gruplarına Göre BASDAI Skoru Dağılımı (Anti-TNF ajan kullananlar için $p<0,01$)

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit kronik, otoinflamatuar bir hastalıktır. Ankilozan spondilitli hastalarda anemi sık karşılaşılan bir sorundur. Ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda kronik hastalık anemisinin daha sık olduğu düşünülse de klinik pratikte demir eksikliği anemisine sık rastlanmıştır. Kronik hastalıklarda aneminin hastalık morbiditesini arttırdığı bilinmektedir. Fakat, AS’de anemi etiyolojisine dair yeterli çalışma literatürde mevcut değildir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında AS’li hastalarda anemi etiyolojisinde demir eksikliği anemisi araştırılmıştır.

Toplamda çalışmaya 94 hasta dahil edildi. Hastaların 57’si (%60,6) kadın, 37’si (%39,4) erkekti (Tablo 1). Kadın/erkek oranı 1,54 idi. Ankilozan spondilitli hastaları cinsiyete göre dağılımında erkek oranının kadın oranından daha fazla olduğu bilinmektedir.(13-43). Bizim çalışmamızda da kadın sayısı erkek sayısından fazla idi. Bu farklı sonuçları; hastaları çalışmaya dahil ederken ardışık olarak almamız ve çalışma yapılan coğrafyada birçok sosyal kültürel ve genetik faktörlerin çalışmaya etki edebilmesi olarak yorumlayabiliriz.

Çalışmamızdaki hastaların BASDAI skoruyla sedimentasyon değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($R=0,215$, $p=0,03$). Buna göre, hastaların BASDAI skoru arttıkça sedimentasyon değerleri de artmaktaydı. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 156 Çinli ankilozan spondilit tanılı hastada akut faz reaktanları ve BASDAI skorunu karşılaştırmış, sedimentasyon ile hastalık aktivitesi, fonksiyonel statü skoru ve fiziksel mobilitesi arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu bildirmiştir(101). Yıldırım ve arkadaşlarının “Ankilozan spondilitli hastalarda akut faz reaktanları ve BASDAI skoru ilişkisi” adlı çalışmasında ise, akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi olarak BASDAI skoru karşılaştırılmış, bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak sedimentasyonun istatistiksel olarak BASDAI skoru ile anlamlı korelasyonu olmadığı yönünde sonuca ulaşmışlardır(102). Çağlar ve arkadaşlarının “Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavileri” adlı çalışmada toplamda 243 ankilozan spondilitli hasta değerlendirilmiş; ise BASDAI skoru ve sedimentasyon değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.(103)

Hastaların BASDAI skoruyla CRP değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($R=0,272$, $p<0,01$). Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP değeriyle BASDAI skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmış olup ($r = 0,556$, $p <0,05$), CRP değerinin hastalık aktivasyonunu belirtmede önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir(102). Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık aktivitesini gösteren BASDAI skoru yüksekliği ile sedimentasyon ve CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(103). Bu çalışmalarda da, bizim çalışmamıza benzer sonuçlar saptanmıştır.

Tedavi grupları arasında sedimentasyon ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat, BASDAI skoru anti-TNF ajan kullanan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekli DMARD (hastalık modifiye edici ajan) kullananlarla sulfasalazin kullananlar arasındaki BASDAI skoru ortalamaları arasında, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, anlamlı fark yoktu(103). Aynı çalışmada, biyolojik ajan kullanan ve DMARD kullanan hastaların hastalık aktivite kriterleri karşılaştırılması iki grup arasındaki sayı farkından dolayı anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışmamızda, biyolojik ajan kullanan hastalarda BASDAI skorunun yüksek saptanması AS tedavi algoritması içerisinde hastalık aktivite kriterleri yüksek olan hastalarda üst basamak tedaviye geçilerek biyolojik ajan kullanımına bağlanmıştır.

Çalışmamızdaki 94 hastadan 26 hastada demir eksikliği anemisi saptanmıştır (%27). Genel popülasyonda demir eksikliği anemisi oranı NHANES III çalışmasında % 1-2 oranında bildirilmiştir.(5) Klinik pratiğimizde ankilozan spondilitli hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda demir eksikliği anemisi saptanması, demir eksikliğine neden olabilecek diğer etiyolojilerin araştırmasına sevk etmiştir. Demir eksikliği anemisi tanısında güvenilir bir parametre olan ferritinin akut inflamatuvar durumlarda yüksek çıkması nedeniyle serum transferrin reseptörü ve hepsidin tanıda yardımcı olabilmesi çalışılmıştır.

DEA olan 26 hasta ve anemisi olmayan randomize seçilen 26 hasta karşılaştırıldığında ortalama sTfR1 düzeyleri DEA olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Skikne ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 14 sağlıklı gönüllüde demir eksikliği elde edebilmek için tekrarlayan flebotomiler yapmış; serum demiri, TIBC, MCV, serbest eritrosit protofiferini, serum ferritini ve serum transferrin reseptörü

düzenli olarak ölçülmüştür. Hastalarda demir eksikliği anemisi geliştikçe serum transferrin reseptörünün arttığı gözlenmiştir(104).

DEA olan 26 hasta ve anemisi olmayan randomize seçilen 26 hasta karşılaştırıldığında DEA olan hastalarda ortalama serum hepsidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,01$). Aydın ve arkadaşlarının 2012 yılında periton diyalizi hastalarında yaptığı çalışmada 21 periton diyalizi olan hasta ile 17 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda hepsidinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Anemi derinleştikçe inflamasyon belirteçlerinden bağımsız olarak hepsidin düzeyi daha da azalmış, hastalarda ferritin ile birlikte hepsidin bakılmasının tanı ve tedavi planlanması açısından daha faydalı olabileceği belirtilmiştir. Kendi çalışmamızla karşılaştırdığımızda aynı sonuca varmış bulunmaktayız (105).

Transferrin saturasyonu ile ferritin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($R=0,515$ ve $p<0,01$). Hershko ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı çalışmada hemogloblin değerinin transferrin saturasyonu ve ferritin ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçla uyumludur(106).

Transferrin saturasyonu ile sTfR1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($R=-0,449$ ve $p<0,01$). sTfR1 demir eksikliğini duyarlı, kantitatif bir belirteçdir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinde artış gösterdiği saptanmıştır. (107-110). Transferrin saturasyonu ile anlamlı yönde negatif korelasyonu anemi fizyopatolojisi ile uyumludur. Daha önce ikisinin karşılaştırıldığı literatürde çalışma mevcut değildir.

Transferrin saturasyonu ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ($R=0,403$ ve $p<0,01$). Demir eksikliği anemisinde transferrin saturasyonu düşüklüğü tanı koymada anlamlı bir parametredir. Literatürde transferrin saturasyonu ve hepsidin arasında karşılaştırılma yapılmış bir çalışma bulunmayıp; transferrin saturasyonu yüzdesinin hepsidin ile pozitif yönde anlamlı korelasyonunun olması anemi fizyopatolojisi ile beraber düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur.

Ferritin düzeyleriyle sTfR1 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. ($R=-0,336$ ve $p=0,01$). Uysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 44 demir eksikliği anemisi hastasında serum transferrin reseptörü 1 düzeyleri çalışılmış, sTfR1 düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermediği saptanmış; ferritin ile

sTfR1 arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır(111). Yeung ve arkadaşlarının Tayland'da 1861 anemili hastada yaptığı çalışmada, anemi varlığında sTfR1'in yükseldiği, ferritinin ise yükselmediği; ferritinin akut inflamatuvar durumlarda tanısal değerinin az olduğu vurgulanmıştır (112). Zhu ve arkadaşlarının anemisi olmayan fakat demir eksikliği olan kadınlarda yaptığı çalışmada da, ferritin azalırken sTfR1'in arttığı; sTfR1'in hafif demir eksikliğini bile yansıtan değerli bir parametre olduğu belirtilmiştir(113). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların bu çalışmalarla uygun olduğu görülmüştür.

Ferritin düzeyleriyle hepsidin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Galesloot ve arkadaşlarının "Serum hepsidin: genel populasyonda referans aralıkları ve biyokimyasal korelasyonları" adlı çalışmasında; erkek ve kadınlarda serum hepsidin ve ferritinin arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon gösterdiği belirtilmiş, ferritin düzeyinin serum hepsidin konsantrasyonunun primer belirleyicisi olduğu üzerinde durulmuştur(10). Bizim çalışmamızda anlamlı korelasyon bulunamaması hepsidin düzeyi bakılan hasta sayısının az olması bağlı olabilir. Galesloot ve arkadaşları toplam 2998 kişide hepsidin düzeylerini ölçmüş; sabah, öğlen ve akşam olmak üzere günün farklı zamanlarında kan örnekleri almışlardır. Çalışmalarında kan örneği alım saatinin cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak hepsidin konsantrasyonu üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir(10). Çalışmamızda biz hepsidin düzeyi ölçmek için herhangi bir zaman dilimi alt gruplandırması yapmadık; ferritin ile anlamlı korelasyon saptanamaması farklı zaman dilimlerinde alınmış kan örneklerine bağlı olabilir.

sTfR1 düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($R=-0,646$ ve $p<0,01$). Demir eksikliği anemisinde hepsidin azaldığı, sTfR nin arttığı; daha önce yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Mevcut literatürde var olan bilgi ve yapılan çalışmaların sonucu ışığında sTfR1 in hepsidin ile arasındaki negatif yönde anlamlı korelasyon beklenen bir bulgudur. Daha önce ikisini karşılaştıran mevcut bir çalışma mevcut değildir.

Demir eksikliği anemisi olan 21'i kadın hastada jinekolojik patoloji nedenli DEA saptanmadı. Sadece 2 hastada serviks inflamasyonu saptandı. Aktif inflamasyon varlığı, hastalarda hepsidin demir dağılımındaki görevi ve salgılanan sitokinler nedenli anemiye yol açabilir, ama menstruasyon süresi ve menstruasyon süresince kanama miktarı jinekoloji tarafından normal olarak değerlendirilen bu iki hastada mevcut

serviks inflamasyonunun demir eksikliği anemisine yol açabilecek bir klinik durum olmadığı yönünde değerlendirildi(47). Kepczyk ve arkadaşlarının “Demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda prospektif multidisipliner yaklaşım” adlı çalışmasında demir eksikliği anemisi olan 19 kadın hastada yapılan jinekolojik değerlendirme sonucu 7 hastada (%37) demir eksikliği anemisine yol açabilecek jinekolojik patoloji saptanmıştır(114). Bu bulgu demir eksikliği anemisinde jinekolojik patolojilerin de önemli oranda rol aldığını düşündürmektedir. Fakat daha kesin ve doğru tahminler için daha geniş hasta popülasyonları üzerinde çalışmak gerekmektedir. Çalışmamızda; Kepczyk ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha fazla sayıda hasta olmasına rağmen demir eksikliği anemisine yol açabilecek jinekolojik patoloji saptanamaması ve benzer sonuçlar elde edilememesi daha fazla hasta üzerinde çalışılması gerektiği yönünde düşündürmektedir.

Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastaya endoskopi yapıldı. 10 hastanın endoskopisi normaldi. 12 hastada gastrit, 1 hastada peptik ülser, 3 hastada duodenit saptandı. Hastaların %61,3 ünde anemiyi açıklayabilecek bir patoloji saptandı. Bayram ve arkadaşlarının “Anemi nedeniyle yapılan gastroskopi ve kolonoskopi sonuçlarının değerlendirilmesi” adlı çalışmasında anemi nedeni yapılan toplam 545 endoskopi sonucunda hastaların %27,2’sinde özofagus varisi, mide kanseri, gastroduodenal ülser, angiodisplazi ve geçirilmiş mide ameliyatı gibi anemiyi açıklayabilecek patoloji saptanmıştır(115). Bizim çalışmamızdaki oranın diğer çalışmaya göre daha yüksek olması endoskopiye alınan hasta sayıları arasındaki farka bağlanmıştır.

Kolonoskopi yapılan 26 hastadan 3 hastada mukozal inflamasyon, 3 hastada internal hemoroid ve 5 hastada polip olduğu görüldü. Mukozal inflamasyonu olan 3 hastanın biri histopatolojik olarak Crohn hastalığı tanısı aldı. Hastaların %42,3’ünde anemiye neden olabilecek bir patoloji saptandı. Bayram ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer olarak kolonoskopi yapılan hastaların %40,5’inde anemiye sebep olabilecek patoloji saptandığı görüldü(115).

Leirisalo-Repo ve arkadaşlarının “Spondiloartropatilerde yüksek oranda sessiz inflamatuvar barsak hastalığı” adlı çalışmasında, spondiloartropatili hastaların %44’ünün sindirim sistemi mukozasında endoskopik lezyonlar saptanmış olup, bunlar en sık kolon %39 ve ikinci sıklıkta terminal ileumda (%20) saptanmış; spondiloartropatili hastalarda barsak inflamasyonu ve eklem inflamasyonunun koinsidental görülebileceği

ve inflamatuvar barsak hastalıklarının erken değışikliklerinin daha sık saptanabileceği belirtilmiştir.(1) alışmamızda yaptığımız endoskopik ve konoskopik değerdendirme hastaların % 63,5 inde mukozal inflamasyon saptanmıştır. Lamarque ve arkadaşları 42 AS hastasında endoskopik ve kolonoskopik biyopsiler yapmış ve hastaların % 83.3 ünde sindirim sisteminde mukozal lenfositik infiltrasyon ve gastrointestinal mukozada indirgenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) salgılandığını saptamışlardır. Bu bulguların NSAII kullanımı ile ilişkisiz olduğunu saptayıp, AS hastalarının gastrointestinal mukozasında inflamatuvar bir proçesin olduğunu belirtmişlerdir.(120). Bu alışma ile uyumlu olarak ankilozan spondilit hastalarında da yüksek oranda barsak inflamasyonu saptanacağını ve bu mukozal hasarın demir eksikliği anemisine yol açabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalık aktivasyon kriterleri olan sedimentasyon, CRP ve BASDAI değeri mukozal inflamasyon saptanan hastalarda ortalama olarak daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak sadece sedimentasyon değeri mukozal inflamasyonu olanlarda yüksek saptandı ($p<0.05$). BASDAI ve CRP değeri ise istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$) Ortalama değeri mukozal inflamasyonu olan hastalarda daha yüksek saptanması bizi AS aktivitesinin direkt intestinal mukozal inflamasyon ile ilişkisi olduğunu, böylece bu durumun demir eksikliği anemisine yol açabileceğini düşündürmektedir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek saptanmasının bu ilişkinin sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bu ilişkiyi açıklayabilecek literatürde herhangi bir veri mevcut değildir. Daha kesin ve doğru sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hasta üzerinde ve ileri çalışmalar gerekmektedir.

Demir eksikliği anemisi olan 26 hastanın hepsi ölyak hastalığı açısından tetkik edildi. Sadece bir hasta hem serolojik hem de histopatolojik olarak ölyak tanısı aldı. Gürsoy ve arkadaşlarının “Orta Anadolu’da tanısı konulmamış erişkin ölyak hastalığı prevalansı” adlı çalışmalarında çalışmaya alınan randomize 906 hastanın 6’sında ölyak hastalığı saptanmıştır (116). Corazza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi olan 200 hastada ölyak hastalığı prevalansı % 5 olarak saptanmıştır (117). Bu durum, demir eksikliği anemisi olanlarda ölyak otoantikörlerinin tanısai algoritma içinde mutlaka bakılması gereken tanısai testler olduğuna işaret etmektedir.

Demir eksikliği anemisi olan hastalarla anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında DEA olan grupta BASDAI skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Literatürde, buna benzer bir çalışma bulunamadı. İki grup arasında CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi olan hastalarda ortalama CRP değerleri yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Demir eksikliği anemisi olan hastalarla anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak DEA olan grupta sedimentasyon anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Anemide hematokritin azalması ile yukarı akım hızı değişir. Bu nedenle eritrosit agregasyon hızı artar. Anemi ve makrositozda sedimentasyon yüksek bulunabilir (118). Hastalık aktivitesini belirleyen bu 3 parametrenin demir eksikliği anemisi olan hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Agrawal ve arkadaşları romatoid artrit gibi kronik, otoinflamatuar hastalığa sahip hastalarda yaptığı araştırmada demir eksikliği anemisine yüksek oranda rastlamışlardır. Bu da ön planda NSAİİ kullanımına bağlanmıştır. Kronik hastalık anemisine sahip romatoid artritli hastalar demir eksikliği anemisine sahip olanlara göre daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (119). Bizim çalışmamızda demir eksikliği olan hastalarla demir eksikliği olmayan hastalar arasında NSAİİ kullanım oranlarında anlamlı fark mevcut değildi. Hatta oran olarak anemisi olmayanlar daha fazla idi. Buradan yola çıkarak biz hastalık aktivitesinin NSAİİ kullanımından bağımsız olarak AS hastalarında demir eksikliği anemisine yol açabileceğini düşünmekteyiz. AS li hastalarda sık görülen intestinal mukozal inflamasyonun nedenlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz. Mekanizmasını açıklayabilecek literatürde mevcut bir çalışma mevcut değildir. Tezimiz bu alanda yapılan ilk çalışmadır. Doğru sonuçlar elde edebilmek kesin yargılara varabilmek için, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. .

6. SONUÇLAR

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Eylül 2015- Mart 2016 tarihleri arasında düzenli takibe gelen ve çalışmaya katılmaya kabul eden ankilozan spondilit tanılı 94 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 57'si (%60,6) kadın, 37'si (%39,4) erkekti. Kadın/erkek oranı 1,54 idi.
2. Hastaların ortalama yaşı $44,8 \pm 11,9$ (21-73) yılı. Kadınların ortalama yaşı $46,5 \pm 1,6$ (22-66) yıl ve erkeklerin ortalama yaşı $42,1 \pm 13,3$ (21-73) yılı.
3. Hastaların ortalama hemoglobin değeri (Hb) $13,1 \pm 1,5$ gr/dl (9,0-16,4), ortalama hematokriti (Htc) % $40,4 \pm 3,9$ (31,0-48,5), ortalama semur demir (Fe) düzeyi $64,9 \pm 24,7$ (12-133) $\mu\text{g/dl}$, ortalama transferrin demir bağlama kapasitesi (TIBC) $349,6 \pm 63,5$ (30-515) $\mu\text{g/dl}$, ortalama transferrin saturasyonu % $18,6 \pm 7,7$ (3-47) ve ortalama ferritin düzeyi $31,9 \pm 27,1$ (3,4-167,7) ng/ml idi.
4. Hastaların tümüne tam kan sayımı yapılarak cinsiyete göre normal aralıklarla değerlendirildiğinde anemi saptanan 26 hastada anemi etiyolojisi için tetkik yapıldı. 26 hastada da demir eksikliği anemisi (DEA) olduğu görüldü. DEA olan hastaların 21'i kadın, 5'i erkekti.
5. DEA olan 26 AS tanılı hasta ile anemisi olmayan ve randomize seçilen 26 AS tanılı hastada hepsidin ve solubl serum transferrin reseptörü 1 (sTfR1) düzeylerine bakılarak karşılaştırıldı.
6. DEA olan 26 hastanın ortalama yaşı $44,7 \pm 10,1$ (24-73) yılı. Ortalama Hb $11,1 \pm 0,8$ gr/dl, ortalama Htc % $35,4 \pm 2,3$, ortalama serum Fe düzeyi $47,1 \pm 25,2$ $\mu\text{g/dl}$, ortalama TIBC $375,8 \pm 77,5$ $\mu\text{g/dl}$, ortalama transferrin saturasyonu % $11,9 \pm 5,1$ (3-19) ortalama Ferritin düzeyi $15,6 \pm 4,8$ ng/ml idi. Bu hastaların ortalama sTfR1 düzeyi $1121,8 \pm 729,8$ (1,6-2000) ng/ml ve ortalama serum hepsidin düzeyi $3,21 \pm 2,44$ (0,18-10,00) ng/ml idi.
7. Anemisi olmayan ve kontrol amaçlı randomize seçilen 26 AS tanılı hastanın ise ortalama yaşı $46,3 \pm 12,6$ (21-66) yılı. Ortalama Hb $14,1 \pm 0,9$ gr/dl, ortalama Htc % $42,4 \pm 2,3$, ortalama serum Fe düzeyi $76,1 \pm 17,2$ $\mu\text{g/dl}$, ortalama TIBC $333,7 \pm 73,0$ $\mu\text{g/dl}$, ortalama transferrin saturasyonu % $21,2 \pm 6,9$ (8-47) ve ortalama Ferritin düzeyi $33,9 \pm 16,0$ ng/ml idi. Bu hastaların ortalama sTfR1

düzeıı 107,2±137,3 (1,1-491,4) ng/ml ve ortalama serum hepsidin düzeıı 6,7±2,45 (3,0-10,00) ng/ml idi.

8. DEA olan 26 hasta ve anemisi olmayan randomize seçilen 26 hasta karşılaştırıldığında ortalama sTfR1 düzeyleri DEA olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek ve ortalama serum hepsidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü.
9. DEA olan 26 hasta ile anemisi olmayan ve kontrol amaçlı randomize seçilen 26 AS tanılı hastanın ferritin, transferrin saturasyonu, hepsidin ve sTfR1 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Transferrin saturasyonu ile ferritin ve hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon varken, transferrin saturasyonu ile sTfR1 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı.
10. Ferritin düzeyleriyle sTfR1 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon varken, hepsidin düzeyleriyle arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. sTfR1 düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı.
11. Demir eksikliği anemisi olan hastaların 21'i kadındı. Bu hastaların hepsine jinekolojik değerlendirme yapıldı. 19 hastanın jinekolojik değerlendirmesi doğaldı. 2 hastada serviks inflamasyonu saptandı, fakat DEA açısından anlamlı değildi.
12. Demir eksikliği anemisi olan 26 hastanın hepsi Çölyak hastalığı açısından tetkik edildi. Anti-endomisiyal antikor ve anti-doku transglutaminaz antikorları sadece bir hastada anlamlı olarak yüksek geldi. Bu hastanın endoskopisinde duodenit mevcut olup aynı zamanda histopatolojik değerlendirmesinin de Çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü.
13. Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastaya endoskopi yapıldı. 10 hastanın endoskopisi normaldi. 12 hastada gastrit, 1 hastada peptik ülser, 3 hastada duodenit saptandı
14. Demir eksikliği anemisi saptanan 26 hastanın hepsine kolonoskopi yapıldı. Hastaların 15'inin kolonoskopisi normaldi. 3 hastada mukozal inflamasyon, 3 hastada internal hemoroid ve 5 hastada diminitiv polip olduğu görüldü. Mukozal inflamasyonu olan 3 hastanın biri histopatolojik olarak Chron hastalığı tanısı aldı.

15. Yapılan endoskopi kolonoskop sonucu mukozal inflamasyon saptanan hastalarla mukozal inflamasyonu olmayan hastalar arasında hastalık aktivasyon kriterleri çalıştırıldı. Ortalama değerlere bakıldığında hastalık aktivasyon kriterleri olan sedimentasyon, CRP ve BASDAI değerleri mukozal inflamasyonu olan hastalarda daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak her iki grup arasında BASDAI skorları ve CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu; sedimentasyon ise mukozal inflamasyonu olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti.
16. Hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $14,2 \pm 12,1$ (2-53) mm, ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi $0,91 \pm 1,0$ (0,3-6,3) gr/dl idi. Anemisi olan 26 hastada ortalama sedimentasyon değeri saatte $19,4 \pm 14,1$ (2-53) mm, ortalama CRP düzeyi $1,17 \pm 1,21$ (0,3-5,4) gr/dl idi. Anemisi olmayan 68 hastada ise ortalama sedimentasyon değeri saatte $12,3 \pm 10,7$ (2-46) mm, ortalama CRP düzeyi $0,81 \pm 0,97$ (0,3-6,3) gr/dl idi.
17. Hastaların BASDAI skoruyla sedimentasyon değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, anlamlı korelasyon bulundu.
18. Hastaların BASDAI skoruyla CRP değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi, anlamlı korelasyon bulundu.
19. Hastaların BASDAI skoru ortalama $3,65 \pm 1,7$ (0,8-9,0) idi. Erkeklerin ortalama BASDAI skoru $4,1 \pm 2,0$ (0,8-9,0) ve kadınların ortalama BASDAI skoru $3,3 \pm 1,4$ (1-7,2) idi. Demir eksikliği anemisi olan 26 hastanın ortalama BASDAI skoru $4,4 \pm 1,6$ (1,2-7,6) idi. Anemisi olmayan 68 hastanın ortalama BASDAI skoru $3,3 \pm 1,6$ (0,8-9,0) idi. Demir eksikliği anemisi olan hastalarla anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında DEA olan grupta sedimentasyon ve BASDAI skoru anlamlı olarak daha yüksekti. Fakat, iki grup arasında ortalama değeri yüksek olsa da CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
20. Hastaların 23'ü (%24,4) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 27'si (%28,7) sulfasalazin, 28'i (%29,7) hem NSAİİ hem de sulfasalazin, 16'sı (%17) anti-TNF ajan kullanmaktaydı. Demir eksikliği anemisi olan 26 hastanın 5'i (%19,2) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 6'sı (%23,1) sulfasalazin, 9'u (%34,6) hem NSAİİ hem de sulfasalazin, 6'sı (%23,1) anti-TNF ajan kullanmaktaydı. Anemisi olmayan 68 hastanın 18'i (%26,5) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 21'i (%30,9) sulfasalazin, 19'u (%27,9) hem NSAİİ hem de

sulfasalazin, 10'u (%14,7) anti-TNF ajan kullanmaktaydı.

21. NSAİİ kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $10,2 \pm 10,2$ (2-42) mm, ortalama CRP düzeyi $0,62 \pm 0,54$ (0,3-2,85) gr/dl, ortalama BASDAI skoru $3,1 \pm 1,9$ (0,8-9,0) idi.
22. Sulfasalazin kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $14,8 \pm 11,7$ (2-46) mm, ortalama CRP düzeyi $0,80 \pm 0,74$ (0,3-2,93) gr/dl, ortalama BASDAI skoru $3,1 \pm 1,2$ (1,0-5,4) idi.
23. Hem NSAİİ hem de sulfasalazin kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $13,9 \pm 8,6$ (2-38) mm, ortalama CRP düzeyi $1,0 \pm 1,21$ (0,3-5,4) gr/dl, ortalama BASDAI skoru $3,3 \pm 1,3$ (1,4-7,6) idi.
24. Anti-TNF ajan kullanan hastaların ortalama sedimentasyon değeri saatte $19,7 \pm 18,1$ (2-53) mm, ortalama CRP düzeyi $1,35 \pm 1,55$ (0,3-6,3) gr/dl, ortalama BASDAI skoru $5,8 \pm 0,9$ (4,2-7,2) idi.
25. Tedavi grupları arasında sedimentasyon ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Fakat, BASDAI skoru anti-TNF ajan kullanan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

KAYNAKLAR

1. **Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K.** High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* **1994**;37(1):23.
2. **De Keyser F, Mielants H.** The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol* **2003**;30(11):2306-7. (eski 32)
3. **Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL, Wells JE.** Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* **1993**; 36:84.
4. **Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C.** Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* **1991**; 115:787.
5. Third National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III; 1988 to 1994. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm> . Erişim tarihi: 10.10.2016
6. **Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J.** Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* **2004**; 306: 2090–2093
7. **Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S.** The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* **2002**; 110: 1037-1044.
8. **Ganz T.** Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2006**; 29–35.
9. **Ganz T, Nemeth E.** Iron imports. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2006**; 290: 199-203
10. **Galesloot TE1, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, Wetzels JF, Kiemeney LA, Sweep FC, den Heijer M, Swinkels DW.** Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood*. **2011** Jun 23;117(25):e218-25
11. **Lehtinen K.** Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with **ankylosing** spondylitis. *Ann Rheum Dis* **1993**;52: 174-6.
12. **Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW.** **Ankylosing spondylitis: yesterday and today.** *Med Hist* **1980**; 24: 60-69.
13. **Feldtkeller, E., et al.,** Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, **2003**.23(2): p. 61-6
14. **Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A.** Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* **2002**;61 Suppl 3:iii8-18. (eski 47)
15. **Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S.** Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. *Z Rheumatol* **1977**; 36:294-98.
16. **Khan, M.A.,** Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clin Rheumatol*, **1996**. 15 Suppl 1: p. 10-2.

17. **Gunal, E.K., et al.**, Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine*, **2008**. 75(3): p. 299-302.
18. **M. J Philip**, Spondyloarthritis Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* **2008**;66(3):203-9.
19. **M.A. Brown**. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr OpinRheumatol* **2009**;21:318–323.
20. **H.Y. Chung, P. Machado, D. van der Heijde, M.A. D’Agostino, M. Dougados**. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* **2012**; 71: 809-16.
21. **P.A.Csango, M.T. Upsahl, O. Romberg, L. Kornstad, I. Sarov**. Chlamydia trachomatis serology in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* **1987**;6:384–90.
22. **E. Kihlstrom, A. Gronberg, A. Bengtsson**. Immunoblot analysis of antibody response to Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* **1989**;18:377–83.
23. **Karberg, K., et al.**, Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol*, **2005**. 32(7): p. 1290-8.
24. **Taurog J.D, Carter J.D**. The spondyloarthritis. Kasper D.L, Hauser S.L, Jameson J.L, Fauci A.S, Longo D.L, Loscalzo J, Eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 19th ed, **2015**:2169-79
25. **M. Rudwaleit, S. Siebert, Z. Yin, et al.** Low T cell production of TNF-alpha and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF- 308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* **2000**;60:36-42.
26. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J**. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. **2004**;63(5):535.
27. **Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, Cobelli C, Masiero S**. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil*. **2012**;9:63.
28. **Mercieca C, Landewe R, Borg AA**. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: *Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group, 2012*; p 255-275.
29. **Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS**. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. **1995**;54(2):128
30. **Zeboulon N, Dougados M, Gossec L**. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. **2008**;67(7):955.
31. **Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A**. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. **2015**;74(1):65
32. **El Maghraoui A**. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. **2011** Dec;22(6):554-60.

33. **Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT** . Prevalance of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropaties among patients with inflammatory bowel diesase: a population study (the IBSEN study). *J rheumatol*. **2002** Mar; 29(3): 511-5
34. **Bandinelli F, Terenzi R, Giovanni L, Milla M, Genise S, Bagnoli S, Annese V, Matucci-Cerinic M**. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis: *Clin Exp Rheumatol*. **2014** Nov;32(6):949-52.
35. **Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A**. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropatic spondyloarthropaty: a controlled analysis: *J Rheumatol*. **1991** May; 18(5):696-8
36. **Bergfelt L**.HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med*.**1997** 15;621-9
37. **Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al**. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. **1999**; 42:2319-24
38. **Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, Poch E, Torras A, Muñoz-Gomez J**. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. **1993**; 20:1613-5
39. **Craudhary SB, Hullinger H, Vives MJ**. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN Rheumatol*. **2011**; 2011: 150484.
40. **Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH**. Complications of the spine in akylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus*. **2008**;24(1):E6
41. **Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, Goldstein NP, Ginsburg WW**. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol*. **1983**;14(6):662
42. **Sant SM, O'Connell D**. Cauda equina syndrome in anktlosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. **1995**;14(2):224
43. **Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J**: The early disease stage in axial spodylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. **2009**;60(3): 717
44. **Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, Kissling R, Stekhoven D, Rufibach K, Tamborrini G, Weiss B, Müller R, Nissen MJ, Michel BA, van der Heijde D, Dougados M, Boonen A, Weber U, Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Apondyloarthritis**. Tumor necrosis factor α inhibition radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. **2013**;65(12):3096
45. **Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Cantini F** . Frequency of anemia of inflammation in a clinical series of patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and theraph induced changes. *Int J Rheum Dis*. **2012** Feb; 15(1):56-61. E
46. **Adamson JW**. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, **2008**, 159-65
47. **Fleming MD** The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism . *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*,**2008**, 151-8
48. **Raj DS**. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum*. **2009**;38(5):382

49. **Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Kyriazis G, Argyropoulou P.** Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. *QJM*. **2012**; 105(7):657
50. **Weiss G, Goodnough LT.** Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. **2005**; 352 (10): 1011
51. **Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.** Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* **1984**; 27: 361–8
52. **Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al.** The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. **2009**;1-44
53. **H. Dagfinrud, T.K. Kvein, K. Hagen.** Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2004**;(4):CD002822
54. **Dougados, M., et al.** Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum*, **2001**. 44(1): p. 180-6
55. **J.Chen, C. Liu.** Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2005**;(2):CD004800
56. **J.Zochling, D. van der Heijde, M. Dougados, J. Braun.** Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **2006**;65:423-32
57. **W.P. Maksymowych, G.S. Jhangri, A.A. Fitzgerald, S. LeClerq, P. Chiu, A. Yan, et al.** A six-month randomised, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2002**;46:766-73.
58. **J.D. Gorman, K.E. Sack, J.C. Davis Jr.** Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumour necrosis factor alpha. *N Engl J Med* **2002**;346:1349-56.
59. **McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja 40 KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ.** N ironregulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. **2001** Mar 2; 291(5509): 1755-9.
60. **Lombard M, Chua E, O'Toole P.** Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* **1997**; 40: 435-439.
61. **Dautry-Varsat A.** Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of transferrin and its receptor. *Biochimie* **1986**; 68: 375–381
62. **Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knöpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth J, Garrick LM.** DMT1: which metals does it transport? *Biol Res* **2006**; 39: 79-85
63. **Wessling-Resnick M.** Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2006**; 290: 1-6.
64. **Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC.** The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* **2005**; 1: 191-200.

65. **Evim M, Baytan B, Güneş AM.** Demir ve demir metabolizması. *The Journal of Current Pediatrics*, **2012**,65-69,
66. **Ganz T, Nemeth E.** Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta*,**2006**, 1763: 690-699,
67. **Gerber MR, Connor JR.** Do oligodendrocytes mediate iron regulation in the human brain. *Ann Neurol.* **1989**;26(1):95-98.
68. **Provan D.** Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *Br J Haematol.* **1999**; 105 Suppl(1):19-26.
69. **Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD.** Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem.* **1990**; 265(31):19077-19081
70. **Uysal Z.** Hepsidin ve demir metabolizması. 6.Hematoloji ilk basamak kursu eğitim kitabı;Ulusal Hematoloji Kongresi; 16-19 Ekim Ankara. **2007**: 14-20; 33
71. **Trinder D, Baker E.** Transferrin receptor 2: a new molecular in iron metabolism. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* **2003**;35(3):292-296.
72. **Tüzün Y, Yakut M.** Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis. *Güncel gastroenteroloji*.**2009**;13(2): 94-100
73. **Beguın Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G.** Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* **1993**; 81: 1067-76
74. **Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T, Kato I, Kondo H, Sasaki K, Urushizaki I.** Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemia. *Jpn J Med* **1988**; 27: 64-70.
75. **Matsuda A, Bessho M, Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y, Mori H, Omeine M, Nakamura Y, Furusawa S, Maeda T, Haginosita S, Hirasawa Y, Kinugasa E, Akizawa T, Kawakami T, Nagata A, Hirashima K.** Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic disease. *Haematologica*, **2002**; 32: 225-238
76. **Lipschitz DA.** The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc* **1990**; 38: 1258–1264
77. **Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I.** Hepsidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* **2007**; 78: 1–10.
78. **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T.** Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry* 276(11): 7806-7810, **2001**
79. **Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K.** LEAP-1; a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 480: 147-150, **2000**
80. **Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B.** A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry* 276: 7811-7819, **2001**
81. **Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C.** Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 33: 21-22, **2003**

82. **Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW.** Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspect and clinical implications. *Clin Chem.* **2007**;53(4):620-628
83. **Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T.** The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. *Blood.* **2006**;107(1):328-33.
84. **Ganz T.** Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* **2005**;18(2):171-182.
85. **Nemeth E, Ganz T.** Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.* **2006**;26:323-42
86. **Rossi E.** Hepcidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev.* **2005**; 26(3):47-49.
87. **Görgün G.** Demir eksikliği anemisi epidemiyoloji, ayırıcı tanı ve tedavide gözden kaçırılan ipuçları. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 17:7-8, **2013**
88. **Brittenham, GM.** Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hematology Basic Principles and Practice, 2nd ed, Hoffman, R, Benz, EJ Jr, Shattil, SJ ve ark. (Eds), Churchill Livingstone, New York **1995**
89. **Cook JD, Skikne BS.** Iron deficiency: Definition and diagnosis. *J Intern Med* **1989**; 226: 349–57.
90. **Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B,** Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med.* **2001** Oct 15; 111(6): 439–45.
91. **Cook JD, Brown GM, Valberg LS.** The Effect Of Achylia Gastrica On Iron Absorption. *J Clin Invest.* **1964** Jun; 43: 1185–91.
92. **Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G.** Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut.* **2003** Apr; 52(4): 496–501.
93. **Kalantar-Zadeh, K, Hoffken, B, Wunsch, H et al.**Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the posterythropoietin era. *Am J Kidney Dis* **1995**; 26:292–9
94. **Eschbach, JW, Cook, JD, Scribner, BH, Finch, CA.** Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* **1977**; 87: 710–7.
95. **Ülkü B.** Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler, Anemiler Sempozyumu. 23-32, **2001.**
96. **Atamer T.** Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2(2): 89-95, **2004**
97. **Gülertan S.** Demir eksikliği anemisi olan kadınlar hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, **2008.**
98. **Turgeon ML.** Hypochromic Anemias and Disorders of Iron Metabolism. In: Turgeon ML, editor. Clinical Hematology: Theory and Procedures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2005**: 131-144
99. **Duffy TP.** Hipokrom Mikrositer Anemiler. Editör: Ünal S. Cecil Textbook of Medicine Türkçesi. İstanbul: Günes Kitabevi, **2002**: 1003-1006

100. **Onen F, Akar S, Birlik M, et al.** Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of İzmir, Turkey. *J.Rheumatol* **2008**; 35(2):305-9.
101. **Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT.** The clinical usefulness of ESR, CRP, and disease duration is associated with patient's poor physical mobility. *Rheumatol Int.* **2015** Jul; 35(7):1263-7
102. **Yıldırım K1, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Senel K.** Relationship between some acute phase reactants and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J.* **2004** Apr; 97(4): 350-3
103. **Çağlar NS, Burnaz Ö, Akın T, Özgönel L, Çetin E, Aytakin E, Örnek G, Tütün Ş, Şener O.** Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavileri. *İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J* **2011**;12(1):19-24
104. **Skikne BS, CH Flowers, JD Cook.** Serum transfer receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood J* **1990** 75: 1870-1876
105. **Aydın Z, Gürsu M, Uzun S, Karadağ S, Tath E, Şumnu A, Erdoğan DY, Koldaş M, Öztürk S, Kazancıoğlu R.** Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma. *Turk Neph Dial Transpl* **2012**; 21 (1): 66-71
106. **Hershko C, Bar-Or D, Gaziel Y, Naparstek E, Konjin AM, Grossowics N, Kaufman N, Izak G,** Diagnosis of iron deficiency anemia in a rural population of children. Relative usefulness of serum ferritin, red cell protoporphyrin, red cell indices, and transferrin saturation determinations. *Am J Clin Nutr* **1981** Aug; 34(8):1600-10
107. **Punnonen K, Irjala K .** Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* **1997**;89:1052-7
108. **Cook JD, Baynes RD, Skikne BS.** The physiological significance of circulating transferrin receptors. Allen L, King J, Lönnerdal B eds. New York: *Plenum Press*, **1994**:119-26
109. **Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K.** Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* **1997**; 43:1641-6
110. **Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P et al.** Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* **1990**; 75:102-7
111. **Uysal Zümrüt, Çulha Vildan, Cin Şükrü.** Demir eksikliği tanısında serum transferrin reseptörü. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* ,**1998** , 51(3): 129-136
112. **Yeung GS, Zlotkin SH.** Percentile estimates for transferrin receptor in normal infants 9-15 mo of age. *Am J Clin Nutr* **1997**; 66:342-6
113. **Zhu YI, Haas JD.** Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron depleted, non anemic women. *Am J Clin Nutr* **1998**; 67 271-5
114. **Kepeczyk T1, Cremins JE, Long BD, Bachinski MB, Smith LR, McNally PR.** A prospective, multidisciplinary evaluation of premenopausal women with iron-deficiency anemia. *Am J Gastroenterol.* **1999** Jan;94(1):109-15.
115. **Bayram M, Köksal A.R, Boğa S, Alkım S, Şen İ, Alkım C.** Anemi nedeniyle yapılan gastroskopi ve kolonoskopi sonuçlarının değerlendirilmesi. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, *İstanbul Endoskopi Gastrointestinal* **2015** ; 23(2): 31-34

116. **Gursoy S1, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, Patiroglu TE, Ozbakir O, Yucesoy M.** The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol.* **2005** Jul;39(6):508-11
117. **Corazza GR1, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De Feudis L, Quaglino D, Gasbarrini G.** Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol.* **1995** Feb;30(2):153-6.
118. **Öztürk E. T .**Anemi ve 50 mm/sa üzerinde sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda hastalık tanı dağılımı. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı, **2013**, Denizli.
119. **Agrawal S, Misra R, Aggarwal A.** Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int* **2006** 26:1091-95
120. **Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, Bernardeau C, Martin-Garcia N, Szepes Z, Delchier JC, Whittle B, Claudepierre P.** Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* **2003**;30(11):2428-36.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :

Doğum Tarih ve Yeri :

Medeni Durumu :

Adres :

Telefon :

E-posta :

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi :

Görev Yerleri :

Yabancı Dil :

