



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**SPONDİLOARTRİTLERDE TEDAVİ CEVABININ
ÖNGÖRÜLMESİNDE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON
İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ?**

DR. DENİZ ŞAHİNKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2024



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**SPONDİLOARTRİTLERDE TEDAVİ CEVABININ
ÖNGÖRÜLMESİNDE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON
İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ?**

DR. DENİZ ŞAHİNKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ AHMET KIVANÇ CENGİZ

SAMSUN-2024

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecimde bilgisini, deneyimini, güncel bilimsel gelişmeleri yakından takip ederek bizlerle paylaşmaktan mutluluk duyan, eğitim için gerektiğinde ne kadar yoğun olursa olsun bizlere vakit ayırmaktan çekinmeyen, iyi bir hekim olduğu kadar aynı zamanda da güler yüzlü, sevecen ve sorunlarımız için rahatlıkla iletişim kurabildiğimiz saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Ayhan BİLGİCİ'ye**,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunup, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hasta hekim iletişiminin en güzel ve özel örneği olan, tez hazırlama ve yazım sürecimin başından sonuna kadar sürekli destek verip bütün zorlukları aşmamı sağlayan saygıdeğer hocam **Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Kıvanç CENGİZ'e**,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunup, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez hazırlama ve yazım sürecinde istatistik çalışmasında sürekli destek verip bütün zorlukları aşmamı sağlayan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. İlker İLHANLI'ya**,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunup, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım **Prof. Dr. Gamze ALAYLI'ya**, **Prof. Dr. Dilek Durmuş'a**, **Prof. Dr. Yasemin ULUS'a**, **Prof. Dr. Yeşim AKYOL' a**, **Dr. Öğretim Üyesi Bora UZUNER'e**, **Dr. Öğretim Üyesi Sertaç KETENCİ'ye**,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hepsini tanımaktan mutluluk duyup, sayısız güzel anı biriktirdiğim, tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde birlikte çalıştığım fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personel tüm iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım ve eğitim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan eşime, anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Deniz Şahinkaya

BEYAN

"Spondiloartritlerde Tedavi Cevabının Öngörülmesinde Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Kullanılabilir mi?" konulu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Deniz Şahinkaya



ÖZET

Amaç: Amacımız, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve ortalama trombosit hacminin (MPV) spondiloartrit (SPA) tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

Metot: Çalışmamıza başlangıçtan itibaren aynı biyolojik hastalığı modifiye edici ilaç (bDMARD) veya hedefe yönelik sentetik hastalığı modifiye edici ilaç (tsDMARD) ile tedaviye devam eden 64 ve ilk bDMARD veya tsDMARD sonrası primer veya sekonder yanıtsızlık nedeniyle ilacı değişmesi gereken 64 SPA hastası dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldı. İlaçla ilişkili alerjik reaksiyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, sigara kullanma durumu, vücut kitle indeksi, fibromiyalji sendromu (FMS) varlığı, bDMARD veya tsDMARD öncesi konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici ilaç (csDMARD) kullanımı ve bDMARD veya tsDMARD kullanım süreleri kaydedilmiştir. İlaç değişimi gerekmeyen gruptaki gönüllülerin 0., 3., 6. ve 12. aylarda NLR, PLR, LMR, MPV, SII, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve SIRI değerleri kaydedildi. İlaç değişimi gereken gruptaki gönüllülerin kullandığı her bDMARD veya tsDMARD için kullanım süresine de bağlı olarak minimum 0. ve 3. aylarda; maksimum 0., 3., 6. ve 12. aylarda NLR, PLR, LMR, MPV, SII, CRP, ESH ve SIRI değerleri kaydedildi.

Sonuçlar: İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark yoktu. Aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam eden grubun 37'sini erkek ve 27'sini kadın hastalar oluşturmuştur. Biyolojik DMARD veya tsDMARD'ı değişmesi gereken grubun 34'ünü erkek ve 30'unu kadın hastalar oluşturmuştur. 2 grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu. İlaç değişimi gerekmiş olan ve başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmiş gruplar arasında 0. hafta NLR, PLR, LMR, MPV, CRP, ESH, SII ve SIRI değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında 3. ay NLR, LMR, MPV, SII ve SIRI değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. 2 grup arasında 3. ay PLR, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir fark vardı. PLR, CRP ve ESH değerleri ilaç değişimi

gerekmiş olan grupta daha yüksekti. İncelenen parametrelerin ilk 3 aydaki değişiminin ilaçta kalımı öngörmesinde kullanılabilecek bir eşik değeri saptamak için yaptığımız ROC analizinde SII'daki azalma için kesme değeri 154,96 birim için %41 sensitivite ve %41 spesifite ile ilaçta en az 1 yıl kalımı öngörebileceğini saptadık. Benzer şekilde NLR'deki azalma için kesme değeri 0,51 birim için ilaçta kalımın ancak %47 sensitivite ve %45 spesifite ile öngörülebileceğini bulduk. PLR'deki azalma için kesme değeri 16 birim için ilaçta kalımı öngörmeye ancak %35 sensitivite ve %38 spesifiteye ulaşılabilirdi.

Sonuç: Hematolojik indekslerden üretilen parametreler kolay ulaşılır ve maliyeti düşük olsalar da, literatürde birçok farklı klinik durumda çeşitli oranlarda yararlılıkları gösterilmiş olsa da biz çalışmamızda SPA hastalarında tedavi cevabını öngörmeye yararlı olmadıklarını saptadık. Söz konusu parametrelerin başlangıç düzeyleri de, tedavi başladıktan sonraki ilk 3 aydaki değişimleri de uzun dönem tedavide kalımı öngörmeye yeterli yararlılığı sağlayamamaktadır. FMS varlığı tedavide kalımı belirlemede önemli bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Konvansiyonel tedavilere dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle bDMARD veya tsDMARD başlanması gerekmiş olan hastalarda primer yanıtızsızlık ya da sekonder yanıtızsızlık nedeniyle tedavi değişikliği yapılması gerektiğinde eşlik edebilecek FMS açısından dikkatli olunmalı, kullanılan hastalık aktivitesi ölçeklerinin subjektif oldukları, eşlik edebilecek FMS varlığından etkilenebilecekleri unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: ilaçta kalım, inflamasyon, sistemik immün inflamasyon indeksi, spondiloartrit

ABSTRACT

Objective: Our aim was to determine whether the systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and mean platelet volume (MPV) can be used to determine treatment response in spondyloarthritis (SPA).

Methods: Our study included 64 SPA patients who continued treatment with the same biologic disease-modifying drug (bDMARD) or targeted synthetic disease-modifying drug (tsDMARD) from baseline and 64 SPA patients who required a drug change due to primary or secondary non-response after initial bDMARD or tsDMARD. Our study was performed retrospectively. Patients who developed drug-related allergic reactions were excluded. Age, gender, occupation, smoking status, body mass index, presence of fibromyalgia syndrome (FMS), use of conventional synthetic disease modifying drugs (csDMARD) before bDMARD or tsDMARD, and duration of bDMARD or tsDMARD use were recorded. NLR, PLR, LMR, MPV, SII, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and SIRI values were recorded at months 0, 3, 6 and 12 in the volunteers in the group that did not require drug exchange. NLR, PLR, LMR, MPV, SII, CRP, ESR, ESR and SIRI values were recorded for each bDMARD or tsDMARD used by the volunteers in the group requiring a drug change at minimum months 0 and 3 and maximum months 0, 3, 6 and 12, depending on the duration of use.

Results: There was no significant difference in age and body mass index between the groups with and without drug switching. In the group that continued with the same bDMARD or tsDMARD, 37 were male and 27 were female. In the group whose biologic DMARD or tsDMARD had to be changed, 34 were male and 30 were female. There was no significant difference in gender distribution between the 2 groups. There was no significant difference in week 0 NLR, PLR, LMR, LMR, MPV, CRP, ESR, ESR, SII and SIRI values between the groups who required a drug change and those who were able to continue with the same bDMARD or tsDMARD from baseline. There was no significant difference in NLR, LMR, MPV, SII and SIRI values at 3 months between the groups with and without drug switch. There was a significant difference in 3rd month PLR, CRP and ESR values between the 2 groups. PLR, CRP and ESR values were higher in the group that required a drug

change. In the ROC analysis we performed to determine a threshold value that can be used to predict the change in the first 3 months of the parameters examined in the first 3 months, we found that when the cut-off value for the decrease in SII was taken as 154.96 units, it could predict at least 1 year on medication with 41% sensitivity and 41% specificity.

Conclusion: Although parameters derived from hematologic indices are easily accessible and cost-effective, and their usefulness has been demonstrated in the literature in many different clinical conditions at various rates, we found that they are not useful in predicting treatment response in SPA patients in our study. Neither the baseline levels of these parameters nor their changes in the first 3 months after treatment initiation provide sufficient usefulness in predicting long-term treatment survival. The presence of FMS draws attention as an important factor in the determination of treatment survival. In patients who had to be started on bDMARD or tsDMARD due to refractory disease activity to conventional therapies, caution should be taken in terms of accompanying FMS when treatment change is required due to primary non-response or secondary non-response, and it should be kept in mind that the disease activity scales used are subjective and may be affected by the presence of accompanying FMS.

Keywords: drug survival, inflammation, spondyloarthritis, systemic immune inflammation index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
FİĞÜRLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Spondiloartrit.....	2
2.1.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.2. Psöriyatik Artrit.....	3
2.1.3. Enteropatik Artrit	5
2.2. Spondiloartritlerde Hastalık Aktivite ve İzlem Ölçekleri.....	6
2.2.1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi.....	6
2.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi	7
2.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi	7
2.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru.....	7
2.2.5. Psöriyatik Artrit Yanıt Kriterleri	7
2.3. Hastalığı Modifiye Eden İlaçlara Karşı Direnç	7
2.4. Hematolojik İndeksler	12
2.4.1. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi	12
2.4.2. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi	13
2.4.3. Nötrofil-Lenfosit Oranı.....	13
2.4.4. Platelet-Lenfosit Oranı.....	14
2.4.5. Lenfosit-Monosit Oranı	14
2.4.6. Ortalama Platelet Hacmi	14
2.5. Akut Faz Reaktanları	15
2.5.1. C-reaktif Protein	15
2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Seçimi.....	16
3.2. Çalışma Protokolü	16

3.3. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	47



KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi
BDMARD	: Biyolojik Hastalığı Modifiye Eden İlaç
CRP	: C-Reaktif Protein
CSDMARD	: Konvansiyonel Sentetik Hastalığı Modifiye Eden İlaç
DİF	: Distal İnterfalangeal
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden İlaç
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İL	: İnterlökin
JAK	: Janus Kinaz
LMR	: Lenfosit-Monosit Oranı
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	: Nötrofil-Lenfosit oranı
NR-AXSPA	: Nonradyografik Aksiyal SPA
NSAID	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
PLR	: Platelet-Lenfosit oranı
PSA	: Psöriyatik Artrit
R-AXSPA	: Radyografik Aksiyal SPA
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIRI	: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SPA	: Spondiloartrit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TSDMARD	: Hedefe Yönelik Sentetik Hastalığı Modifiye Eden İlaç

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Klinik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiği.	20
Tablo 2. İlaç değişimi gerekmeyen, primer yanıtıslık yaşıyan ve sekonder yanıtıslık yaşıyan hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay NLR, PLR, LMR ve MPV parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.....	25
Tablo 3. İlaç değişimi gerekmeyen, primer yanıtıslık yaşıyan ve sekonder yanıtıslık yaşıyan hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.....	25
Tablo 4. İlaç değişimi gereken ve gerekmeyen hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.....	26
Tablo 5. İlaç değişimi gerekmeyen hastalar ile primer yanıtıslık yaşıyan hastaların NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerinin ilk 3 aydaki değişimine ait median (minimum-maksimum) değerler.....	28
Tablo 6. İlaç değişimi gerekmeyen hastalar ile sekonder yanıtıslık yaşıyan hastaların NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerinin ilk 3 aydaki değişimine ait median (minimum-maksimum) değerler.....	28
Tablo 7. NLR, PLR VE SII parametrelerinin ilk 3 aydaki değişiminin ROC analizi.....	28

FİGÜRLER DİZİNİ

Şekil 1. SII median değerlerinin 1 yıllık seyri.	21
Şekil 2. SIRI median değerlerinin 1 yıllık seyri.....	22
Şekil 3. ESH median değerlerinin 1 yıllık seyri.....	22
Şekil 4. CRP median değerlerinin 1 yıllık seyri.	22
Şekil 5. NLR median değerlerinin 1 yıllık seyri.	23
Şekil 6. PLR median değerlerinin 1 yıllık seyri.....	23
Şekil 7. MPV median değerlerinin 1 yıllık seyri.....	23
Şekil 8. LMR median değerlerin 1 yıllık seyri.....	24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SPA) kelimesi; ankilozan spondilit (AS) veya radyografik aksiyal SPA (r-axSPA), nonradyografik aksiyal SPA (nr-axSPA), psöriyatik artrit (PSA), enteropatik artrit, reaktif artrit ve undiferansiye SPA tanılarını içine alan bir hastalık ailesini temsil eder. Bu hastalık ailesi; sakroiliyak eklemler başta olmak üzere aksiyal iskelet tutulumu, sıklıkla alt ekstremitelerde gözlemlenen asimetrik oligoartrit, entesopati ve daktilit gibi bir takım ortak klinik özellik göstermektedir [1]. Bunlar dışında üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), akut faz yanıtlarında yükseklik ve aile öyküsünde pozitiflik diğer ortak özelliklerdendir [2-5]. SPA hastalarında insan lökosit antijeni (HLA) B27 sıklığı genel popülasyona göre daha sıktır [1]. AS'nin patogeneğinde TNF-alfa önemli bir görev üstlenmektedir. TNF-alfa; nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar tarafından salınır. Lenfosit ve nötrofillerden salınan çeşitli kemotaktik faktörler aracılığıyla diğer proinflamatuvar hücreler de olay bölgesine göç ederler [6].

Spondiloartrit önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının takibi önemlidir. Günümüzde hastalık aktivitesinin ve tedavi cevabının takibinde kullanılan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) gibi ölçekler subjektiftirler. Kullanılabilecek olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler maliyetlidir ve her yerde uygulanamamaktadır. Bu nedenle bu konuda kolay ulaşılabilen, basit, ucuz ve objektif göstergelere ihtiyaç vardır. Amacımız, yetişkin başlangıçlı Still hastalığı, Behçet hastalığı ve AS gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiş olan sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve diğer hematolojik indekslerin SPA'da tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartrit

Spondilartrit kelimesi; AS, nr-axSPA, PSA, enteropatik artrit, reaktif artrit ve undiferansiye artrit tanılarını içine alan bir hastalık ailesini temsil eder. Bu hastalık ailesi; sakroiliyak eklemler başta olmak üzere aksiyal iskelet tutulumu, sıklıkla alt ekstremitelerde gözlemlenen asimetrik oligoartrit, entesopati ve daktilit gibi bir takım ortak klinik özellik göstermektedir [1]. Bunlar dışında üveit, İBH, akut faz yanıtlarında yükseklik ve aile öyküsünde pozitiflik diğer ortak özelliklerdendir [2-5]. Spondilartrit hastalarında HLA-B27 sıklığı genel popülasyona göre daha sıktır [1].

Avrupa'da AS prevalansı %0,12-1, Latin Amerika'da %0,1, Asya'da %0,17 ve Afrika'da %0,07 olarak bildirilmiştir. Aksiyal SPA prevalansı AS prevalansının yaklaşık 2-3 katıdır [7, 8]. Spondilartrit ailesinin en sık görülen formları AS ve nr-axSPA'dır [9]. Erkek/kadın oranı AS'de 2/1, nr-axSPA ve periferik SPA'da 1/1'dir [2, 5].

2.1.1. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit, SPA grubunun en yaygın görülen şeklidir ve HLA-B27 ile ilişkisi mevcuttur. Bu hastalık, kronik inflamasyonla giden bir süreçle sakroiliak eklemler ve omurga üzerinde ilerleyen bir patolojidir. Prevalans %0,1-1,4'tür, etnik kökene bağlı olarak farklılık gösterir ve yıllık olarak 100.000 kişide 6 insidansla rapor edilmiştir [10, 11].

Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneğinin (ASAS) axSPA sınıflandırma kriterlerine göre 45 yaşın altında ve en az 3 aydır bel ağrısı olan hastalarda görüntülemelerde sakroiliit ile birlikte bir SPA bulgusu hastayı axSPA olarak sınıflandırmak için yeterlidir. Eğer görüntülemelerde sakroiliit teşhis edilmemişse HLA-B27 pozitifliği ile birlikte iki SPA bulgusu hastayı axSPA olarak sınıflandırmak için yeterlidir. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneğinin kriterlerine göre hastalarda bulunabilecek SPA bulguları; inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriyazis, İBH, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAID) yanıtının olması, ailede SPA öyküsü, HLA-B27 pozitifliği ve artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyidir. Bu kriterlerin sensitivitesi %83 ve spesifitesi %84 olarak tespit edilmiştir [12].

Sakroiliyak eklemlerin radyografileri karakteristik bulguların mevcudiyetine göre semikantitatif olarak derecelendirilebilmektedir. Bu sisteme göre grade 0 normal, grade 1’de şüpheli değişiklikler mevcuttur. Grade 2’de eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon veya skleroz görülür. Grade 3, eklem aralığında genişleme veya daralmanın olduğu; erozyon, skleroz ve kısmi ankilozun eşlik edebildiği derecedir. Grade 4’te total ankiloz mevcuttur. Bu derecelendirme sistemine göre bilateral grade 2 ve üstü veya tek taraflı grade 3 ve üstü değişiklikler gösteren hastalar AS olarak sınıflandırılırken, bunun dışında kalıp sakroiliit ile ilişkili değişiklikleri minimal olan veya olmayan ve MRG’de sakroiliit görülen hastalar nr-axSPA olarak sınıflandırılır [13, 14].

Ankilozan spondilit klinik tablosunda, inflamatuvar karakterde sırt ve bel ağrısı ile omurga hareket açıklığında ilerleyen kısıtlılık son derece önemlidir [15]. Genellikle 40 yaşın altındaki kişilerde inflamatuvar karakterdeki bel ağrısı, sessiz ve uzun süreli bir başlangıçla kendisini gösterir. Ağrı, hareketle azalan dinlenmekle artan karakterdedir. Belde 45 dakikayı aşan sabah tutukluluğu eşlik edebilir. Akut faz yanıtında artış olabilir. NSAID ile 48 saat içinde klinik rahatlama görülür [16]. Hastalık, kas iskelet sistemini tutmadan önce akut anterior üveit ile veya entezit ile karşımıza gelebilir [17-19].

Ankilozan spondilit hastalarında başlangıç tedavisi olarak antiinflamatuvar dozda NSAID verilir. Verilen her NSAID, diğerine geçmeden önce 2-4 haftalık düzenli kullanım sonrası tedavi yanıtı açısından değerlendirilmelidir [20]. 2 farklı NSAID’e yetersiz yanıt veren hasta dirençli kabul edilir. Bu hastalardaki alternatif ilaçlar; tümör nekrozis faktör alfa (TNF) inhibitörleri, interlökin (İL) 17 blokerleri ve janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi hedefe yönelik sentetik hastalığı modifiye eden ilaçlardır (tsDMARD) [21].

Klinik kullanımda olan TNF-alfa inhibitörleri; etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegolü içerir. Klinik kullanımda olan İL-17 blokerleri; sekukinumab ve iksekizumabı içerir. Klinik kullanımda olan JAK inhibitörleri; tofacitinib, barisitinib, upadacitinib ve filgotinibi içerir.

2.1.2. Psöriyatik Artrit

Psöriyatik artrit; eklem tahribatı yapabilen, psöriyazisle bağlantılı bir artrit tablosudur [22]. Distal interfalangeal (DİF) tutulumu, daktilit, entezit, asimetrik

oligoartrit yapabilir. İnsan lökosit antijeni B27 pozitifliği ile de ilişkilidir. Psöriyatik artritte, periostit ve ankiloz nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda önemli bir kayıp meydana gelmez. Aynı eklemde belirgin kemik yıkımı ile birlikte yeni kemik oluşumu gözlenebilir [23]. Tek eklem tutulumundan artritis mutilansa kadar değişen farklı klinik tutulumları vardır. Omurga tutulumu da yapabilmektedir [24]. Psöriyatik artrit erkek ve kadın cinsiyette eşit sıklıkta görülür [25].

Psöriyazis yokluğunda PSA'yı düşündürebilecek; DİF eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, tırnaklarda pitting veya onikoliz varlığı, gizli psöriyatik plakların varlığı, soygeçmişte psöriyazis öyküsü, daktilitin eşlik etmesi, mutilans deformiteleri, periferik-aksiyal tutulum ve entezitin eşlik etmesi gibi bazı özellikler mevcuttur [26].

2006 yılında yapılan Uluslararası Psöriyatik Artrit Sınıflandırması (CASPAR) çalışması ile ilk PSA sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre periferik artrit veya spondilit veya enteziti olan bir hasta aşağıdaki özelliklerden en az 3 puan alması halinde PSA olarak sınıflandırılabilir [27]:

- Aktif psöriyatik lezyon olması, 2 puan
- Psöriyatik lezyon geçmişi olması, 1 puan
- Psöriyazisi olmayan hastalarda ailede psöriyazis öyküsü olması, 1 puan
- Tırnaklarda pitting veya onikoliz olması, 1 puan
- Romatolog tarafından belirlenmiş olan aktif veya önceden gelişmiş daktilit olması, 1 puan
- Romatoid faktörün negatif olması, 1 puan
- Osteofitlerden farklı olarak jukstartiküler kemik oluşumu olması, 1 puan

Bu kriterler yapılan çalışmalarda %91-100 arasında değişen sensitivite ile spesifite göstermiştir [27-31].

Ankilozan spondilit ile PSA'nın aksiyal tutulumunu ayırt etmek bazen zor olabilir. PSA; asimetrik sakroiliit, nonmarjinal-kaba sindesmofitler, servikal omurganın daha sık tutulumu ve lomber omurganın daha az tutulumu ile daha sık ilişkilidir [32, 33].

Başlangıç tedavisi olarak AS'ye benzer şekilde antiinflamatuvar dozda NSAID kullanılmaktadır. 2-4 haftalık süre boyunca düzenli kullanım sonrası NSAID yanıtı için hasta değerlendirilmelidir [34-38]. 2 farklı NSAID'e rağmen şikayetleri devam eden hastalar NSAID dirençli kabul edilir. Periferik tutulumlu PSA hastalarında

biyolojik tedavi öncesi konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye eden ilaç (csDMARD) tedavisi düşünülmelidir. Spondiloartritli hastalarda klinik kullanımda olan csDMARD'lar; metotreksat, leflunomid ve sülfasalazini içerir [39]. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar en az 3 ay kullanılmalıdır. Konvansiyonel sentetik DMARD tedavisine dirençli hastalarda TNF-alfa inhibitörleri, İL-17 blokerleri, apremilast (fosfodiesteraz 4 inhibitörü), abatasept (T lenfosit kostimülasyon inhibitörü), ustekinumab (İL-12 ve 23'ün yapısındaki p40 alt ünitesine karşı geliştirilen insan monoklonal antikoru), İL-23 inhibitörleri veya JAK inhibitörleri tercih edilebilir [5, 40-51].

2.1.3. Enteropatik Artrit

Enteropatik artrit, sıklıkla ülseratif kolit ve crohn hastalıklarında karşımıza çıkmaktadır. İBH hastalarında periferik artrit sıklığı %13, sakroiliit sıklığı %10 ve radyografik sakroiliit sıklığı ise %3'tür [52]. İBH hastalarında spondilit sıklığı %1-26 arasında değişmektedir [53-55]. Erkek/kadın oranı 1/1'dir [5]. SPA hastalarının 2/3'sinde asemptomatik bağırsak inflamasyonu histopatolojik olarak gösterilmiştir [56].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir hastada artrit, artralji veya inflamatuvar bel ağrısı geliştiğinde enteropatik artrit şüphelenilmelidir. Hastalarda aksiyal ve/veya periferik tutulum olabilir. Aksiyal tutulumu olmayanlarda hastaları SPA olarak sınıflandırabilmek için ASAS'ın geliştirdiği periferik SPA kriterleri kullanılabilir. Bu kriterlere göre periferik artriti ve/veya enteziti ve/veya daktiliti olan hastalarda; psöriyazis, İBH, geçirilmiş enfeksiyon, HLA-B27 pozitifliği, üveit ve görüntülemelerde sakroiliit özelliklerinden en az birinin olması hastayı periferik SPA olarak sınıflandırmak için yeterlidir. Bu özelliklerin olmadığı hastalarda; artrit, entezit, daktilit, inflamatuvar bel ağrısı öyküsü ve ailede SPA öyküsü özelliklerinden en az ikisinin olması hastayı periferik SPA olarak sınıflandırmak için yeterlidir. Bu kriterlerin sensitivitesi %79,5 spesifitesi %83,3 olarak tespit edilmiştir [57].

Enteropatik artritin tedavisine antiinflamatuvar dozda NSAID ile başlanır. Az sayıda eklem tutulmuşsa lokal steroid enjeksiyonu da uygulanabilir [58-62] 2 farklı NSAID ve lokal enjeksiyonla kontrol altına alınamayan periferik tutulumlu hastalarda metotreksat, sülfasalazin veya azatiyopürin kullanılmalıdır [59-63]. En az 3 aylık

tedaviden sonra tedavi hedefine ulaşamamışsa biyolojik hastalığı modifiye eden ilaç (bDMARD) tedavisine geçilmelidir. İlk önerilen bDMARD monoklonal antiTNF ilaçlardır [64-67]. En az 3 aylık tedaviye rağmen tedavi hedefine ulaşamamışsa aksiyal tutulumu olmayan periferik tutulumla giden hastalarda IL-12/23 inhibitörü ustekinumab makul bir seçenektir [68]. Tofacitinib hem aksiyal hem de periferik tutulumlu hastalarda etkili bir tsDMARD'dır [69]. Steroidler artritin akut döneminde artriti yatıştırmak amacıyla kısa süreli olarak kullanılabilir [70].

2.2. Spondiloartritlerde Hastalık Aktivite ve İzlem Ölçekleri

2.2.1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

Ankilozan spondilitte hastanın klinik bulgularıyla laboratuvar bulguları her zaman örtüşmeyebilir. BASDAI ile hastalık aktivitesi değerlendirilirken hastanın kendisinden alınan cevaplar dikkate alınmıştır [71, 72]. BASDAI, AS hastalık aktivite ölçümünde en sık kullanılan ölçektir. Bu ölçekte yorgunluk düzeyi, aksiyal ağrı düzeyi, periferik eklemlerdeki ağrı düzeyi, entezit lokasyonlarındaki rahatsızlık düzeyi, sabah tutukluluğunun süresi ve şiddeti 10 puan üzerinden hesaplanır. BASDAI skoru hesaplanırken 5. ve 6. sorulara verilen skorlar toplanıp ikiye bölünür. Çıkan sonuç ilk 4 soruya verilen skorlarla toplanıp 5'e bölünür. Çıkan sonuç 0-3 arasında ise hafif düzey, 3,1-5 arasında ise orta düzey, 5,1-7 arasında ise şiddetli düzey ve 7,1-10 arasında ise çok şiddetli hastalık aktivite düzeyi olarak yorumlanır [72, 73].

Bath AS Hastalık Aktivite İndeksinin tamamına yakını hastanın verdiği yanıtlara dayalıdır. Bu yüzden subjektif bir ölçektir [72]. Fibromiyalji sendromunda (FMS) görülebilen vücuttaki yaygın ağrı AS'deki ağrıyla karışabilmektedir. Bu nedenle bu iki hastalıkta görülebilen belirtilerin birbirinden ayrılması zor olabilmektedir [74]. FMS'nin AS'deki toplu prevalansı %20'dir [75]. FMS'nin AS'ye eşlik ettiği durumlarda sebep olduğu ek belirtiler, BASDAI gibi subjektif ölçeklerde skor artışına neden olabilir. Durmaz Y. ve arkadaşlarının çalışmasında FMS'nin eşlik ettiği AS hastalarında BASDAI skorları FMS olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca FMS'nin eşlik ettiği AS grubunda FMS olmayan gruba göre düşük hastalık aktivitesi yüzdesi daha düşük olarak tespit edilmiştir [74]. Bu durum SPA'larda hastalık aktivitesini daha objektif bir şekilde yansıtabilecek ölçeklerin bulunması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

2.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

Omurga ve kalça mobilitesinin değerlendirildiği toplu bir indekstir. Lateral spinal fleksiyon, tragus duvar mesafesi, modifiye schober testi ile lomber fleksiyon, maksimal intermalleoler mesafe ve servikal rotasyon ölçülmektedir. Toplam skor 0-10 arasında değişir. Skorun fazlalığı mobilizasyonun kısıtlılığına işaret eder [76, 77].

2.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi'nde (BASFI) hastanın günlük yaşam aktiviteleri ve fonksiyonel anatomisiyle ilişkili faaliyetler yer alır. Toplam 10 sorudan oluşur. Her bir soru 0-10 arasında puanlanır. Sorulara verilen skorlar toplanarak 10'a bölünür. Daha yüksek skorlar fonksiyonda kısıtlılığa işaret eder [78].

2.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), BASDAI'nin tamamen hastanın cevaplarına dayanması ve objektif olmaması nedeniyle geliştirilmiştir [79]. ASDAS, hem hastadan alınan cevaplar hem de objektif ölçümlerden oluşur. ASDAS; hastanın bildirdiği global hastalık aktivite değerlendirmesini, bel ağrısı düzeyini, sabah tutukluluğu süresinin düzeyini, periferik eklemlerdeki ağrı düzeyini ve CRP veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlerini içerir. Toplam skor 1,3'ün altında ise hastalık inaktif olarak değerlendirilir. 1,3-2,1 arası toplam skor orta düzeyli hastalık aktivitesine işaret eder. 2,1-3,5 arası toplam skor yüksek düzeyli hastalık aktivitesini yansıtır. 3,5'in üzerindeki skorlar çok yüksek düzeyli hastalık aktivitesi olarak yorumlanır.

2.2.5. Psöriyatik Artrit Yanıt Kriterleri

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. 4 maddeden oluşur: Ağırlı eklem (68 eklem) sayısında en az %30'luk azalma, şiş eklem (66) sayısında en az %30'luk azalma, hasta-hekimin hastalığı global değerlendirmesinde 1 puanlık düzelme olması. Global değerlendirmeler likert skalasına göre yapılır. En az biri eklemlerle ilgili olmak üzere 4 kriterden 2'sinin gerçekleşmesi ve diğerlerinin kötüleşmemesi tedaviye yanıt alındığını ifade etmektedir.

2.3. Hastalığı Modifiye Eden İlaçlara Karşı Direnç

Konvansiyonel sentetik DMARD, bDMARD veya tsDMARD tedavilerinin olağan tedavi edici dozunda 3-6 ay kullanılmasına rağmen düşük hastalık aktivitesine veya remisyona ulaşılamaması durumudur. Bir başka tanım ile 3-6 aylık DMARD tedavisi

sonrasında düşük hastalık aktivitesini veya remisyonu sürdürmek için 5mg/gün prednizolon veya eşdeğeri dozda steroidin kronik kullanımının gerekmesi durumudur. Mevcut DMARD tedavisi altında erozyon gelişmesi veya yapısal hasarın progresyonu da DMARD direnci olarak değerlendirilir [80, 81].

Tedavi yanıtısızlığı ikiye ayrılır. Primer yanıtısızlık, DMARD tedavisinin başlangıcından itibaren herhangi bir klinik yanıtın oluşmamasıdır. Sekonder yanıtısızlık, DMARD tedavisi esnasında başta görülen olumlu yanıtın kaybolmasıdır [82].

Yanıtısızlık; FMS, kadın cinsiyet, sigara kullanımı ve yüksek vücut kitle indeksi gibi durumlardan ileri gelebilir [83-86]. En az bir TNF-alfa inhibitörüne, İL-17 inhibitörüne ve JAK inhibitörüne yetersiz yanıt veren hastalarda diğer tedavilere geçmeden önce tanı gözden geçirilmelidir [21]. İlaç yanıtısızlığı, ayrıca hastada patolojinin ortaya çıkmasına sebep olan inflamatuvar yolağa uygun olmayan ilaçla da ilişkili olabilir. Örneğin SPA'lı bir hastada patoloji TNF-alfa yolağı üzerinden gelişmişse İL-17 inhibitörü ile muhtemelen optimal bir yanıt alınamayacaktır. İlaç yanıtısızlığı ile ilişkili olabilecek diğer nedenler arasında bDMARD'a başlandığında metotreksatın kesilmesi, ilaç antikorları ve ilaçların farmakokinetiğindeki farklılıklar bulunur [87, 88].

Ferrito ve ark.'nın çalışmalarında antiTNF, IL-17 inhibitörü veya IL-12/23 inhibitörü başlanan 241 PSA (hem periferik hem de omurga tutulumu olan hastalar dahil edilmiş) hastasında ilaçta kalım incelenmiştir. Biyolojik DMARD veya tsDMARD başlanırken FMS varlığı kayıt edilmiştir. FMS, ilacın yanıtısızlığı için 3,40 HR (CI 1,92-6,03; $p<0,001$) ile genel ilaç kalımını önemli ölçüde etkilemiştir. Alt grup analizinde antiTNF yanıtısızlığı FMS ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (HR 6.52, CI 3.16-13.46; $p<0.001$) [86].

Bello ve ark.'nın çalışmalarında 18 yaş ve üstü 196 SPA hastasında FMS'nin antiTNF'lerin ilaçta kalımına etkisi incelenmiştir. FMS'li hastalarda tedavi değişimi, FMS'si olmayan hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). İlk antiTNF'nin ortalama kullanım süresi FMS hastalarında anlamlı oranda daha kısa bulunmuştur ($1,7 (\pm 2,4)$ yıl, $p<0,01$). 2 yıl sonra ilk antiTNF tedavisini sürdürme oranı FMS hastalarında (%28,1 (%95 CI 12,5; 44,0) ($n = 9$)) FMS'si olmayan

hastalara (%41,7 (%95 CI 32,2; 51,3) (n = 43) göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,01$) [89].

Fibromiyalji sendromunun Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık maliyeti yaklaşık olarak 17 ila 24 milyon dolardır. Sanayileşmiş ülkelerde hasta başına yıllık maliyetin 7256 ila 7900 avro olduğu tahmin edilmektedir ve dolaylı maliyetlerin (üretkenlik kaybı) doğrudan maliyetlerden (tıbbi ziyaretler, reçeteler, vb.) daha yüksek olduğu düşünülmektedir. FMS, 2017 yılında İspanya'da 12,9 milyon avro olarak tahmin edilen, toplum için yüksek bir maliyeti temsil etmektedir. FMS'ye doğru müdahalenin hastalar için yaşam kalitesinin ve semptomların iyileştirilmesi ve müdahalenin başarısının bir sonucu olarak sosyoekonomik maliyetlerin ve tıbbi ziyaretlerin yanı sıra farmakolojik reçetelerin azaltılması gibi olumlu bir sosyoekonomik etkisi olabilir [90].

Kim ve ark.'nın çalışmalarında AS tanılı, 18 yaşından büyük, bDMARD başlanmış, değiştirilmiş veya yeniden başlanmış olan 1708 hastada ilaçta kalıma bakılmıştır. Halihazırda sigara kullananlarda bDMARD yanıtızlığı için HR 1,381 (%95 CI 1.122-1.700) olarak tespit edilmiştir ($p=0,002$) [91]. Ramiro ve ark.'nın çalışmalarında romatoid artrit tanılı 2281 hastada bDMARD veya tsDMARD yanıtızlık oranlarına bakılmıştır. Sigara kullanımı, tedavi yanıtızlığının bir prediktörü olarak tanımlanmıştır (HR 1,22 (1,02-1,46) [84].

Zhang ve ark., 1178 AS hastasında sigara kullanmanın hastalık aktivitesi ve fonksiyon üzerine etkisini incelemiştir. Sigara kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, daha önce sigara kullananlarda yüksek ESH ($p=0,031$) ve BASFI ≥ 4 ($p=0,019$) görülürken, hem şu anda hem de daha önce sigara kullananlarda daha yüksek BASDAI skoru ($p=0,001$ veya $0,003$) ve BASDAI ≥ 4 ($p<0,001$ veya $p=0,002$) ve BASFI ≥ 4 ($p=0,022$ veya $p=0,004$) sıklığı tespit edilmiştir. Artan sigara kullanma yoğunluğu, sigara kullanma süresi ve kümülatif sigara maruziyeti, daha yüksek hastalık aktivitesi ($p\text{-trend} <0,001$) ve daha kötü fonksiyon ($p\text{-trend} <0,001$) ile ilişkilendirilmiştir [92].

Ward ve ark., 326 kronik AS'li hastada fonksiyonel limitasyonlar için risk faktörlerini araştırmıştır. Şu anda sigara kullananların BASFI ve Sağlık Değerlendirme Anketi skorları sigara kullanmayanlara veya daha önce sigara kullanmış olanlara göre çok daha yüksek bulunmuştur [93].

Iannone ve ark.'nın çalışmalarında 292 romatoid artrit tanılı hastada obezitenin ilaçta kalıma etkisi incelenmiştir. Hastalar ilk bDMARD olarak antiTNF kullanmıştır, değişim sonrasında antiTNF veya antiTNF dışı DMARD kullanmıştır. Kaplan-Meier analizine göre, 57 (46-77) (ortanca, %95 IC) aylık takip süresince tüm ilaçların ilaçta kalımı %67 olarak bulunmuştur ve obez hastalarda (%43,5; ortanca 20 ay (8-31, %95 IC) normal kilolu hastalara göre (%80; ortanca 45 ay (36-62, %95 IC) anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edilmiştir (p=0,02). İkinci basamak tedavi için antiTNF alan obez romatoid artrit hastalarında ilaçta kalım oranlarının azaldığı bulunmuştur. İkinci basamak tedavi için TNF olmayan bir ajan alan 97 hastada daha düşük bir ilaçta kalım oranı, artan vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilendirilmiştir [94].

Toy ve ark., yüksek vücut ağırlığının AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum üzerine etkilerini incelemiştir. Çalışma sonucunda, yüksek vücut ağırlığının AS hastalarında hastalık aktivitesinde artışa ve fonksiyonel durumda bozulmaya yol açtığı tespit edilmiştir [95].

Durcan ve ark., AS'li 46 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, ortalama VKİ 27,4 olan grupta (%67,5) BASFI skorunun 4,7 olduğunu, normal ortalama VKİ'ye sahip grupta ise BASFI skorunun 2,5 olduğunu bildirmişlerdir. Ortalama VKİ 27.4 olan grupta BASDAI skoru 4,8 iken, diğer grupta 2,9 olarak bulunmuştur [96].

Iannone ve ark.'nın çalışmalarında etkisizlik nedeniyle golimumabı kesilen SPA'lı hastalarda primer ve sekonder yanıtızlık oranları tespit edilmiştir. Daha önce bDMARD tedavisi almayanlarda primer yanıtızlık %38,27 ve sekonder yanıtızlık %61,3 olarak bulunmuştur. Bir bDMARD direnci olanlarda primer yanıtızlık %30 ve sekonder yanıtızlık %70 olarak bulunmuştur. En az 2 bDMARD direnci olanlarda primer yanıtızlık %57,9 ve sekonder yanıtızlık %42,1 olarak bulunmuştur [97].

Benzer şekilde PSA kohortunda 107 hasta, etkisizlik nedeniyle golimumabı bırakmıştır. bDMARD naif grupta %54,2 primer yanıtızlık ve %45,8 sekonder yanıtızlık tespit edilmiştir. Bir bDMARD dirençli hastalarda %53,1 primer yanıtızlık ve %46,9 sekonder yanıtızlık tespit edilmiştir. En az 2 bDMARD dirençli hastalarda %25,9 primer yanıtızlık ve %74,1 sekonder yanıtızlık tespit edilmiştir [97].

Goupiller ve ark.'nın çalışmalarında axSPA hastalarında golimumabın kesilme nedenleri arasında primer yanıtızsızlık %37,4 ve sekonder yanıtızsızlık %24,8 olarak tespit edilmiştir [98].

Jones ve ark.'nın çalışmasında; adalimumab, etanersept, infliksimabın dahil olduğu antiTNF ile tedavi edilen 113 AS hastası üzerinde retrospektif bir çalışma yapılmıştır. 12. haftada hastaların %88'i birinci antiTNF'ye yanıt vermiştir. 13 hastada primer yanıtızsızlık görülmüş (infiximab n=10, etanersept n=3); bunlardan 7'si ikinci bir antiTNF'ye geçmiştir ve 6'sı iyi bir klinik yanıt göstermiştir (tamamına etanersept verilmiştir). Başlangıçta biyolojik tedaviye yanıt veren 8 hastanın tedavisi değiştirilmiş ve bunun nedenleri infliksimab'a sekonder yanıtızsızlık (n=2), yan etkiler (n=2) veya hasta seçimi (n=4) olarak bulunmuştur. Primer ve sekonder yanıtızsızlık oranları %15'in altında tespit edilmiştir [99].

Favalli ve ark.'nın çalışmasında PSA hastalarında adalimumabın bırakılmasının en sık nedeni olarak %31,4 ile sekonder etkisizlik bulunmuş ve primer yanıtızsızlık sadece %2,9 olarak tespit edilmiştir [100].

Lümiş ve ark.'nın çalışmasında psöriyazis ve PSA'lı hastalarla yaptığı çalışmada etanerseptten adalimumaba switch edilen 30 hasta analiz edilmiştir. 11 hastada (%36,6) switch nedeni primer yanıtızsızlık olarak bulunmuştur. 14 hastada (%46,6) switch nedeni sekonder yanıtızsızlık olarak tespit edilmiştir [101].

Armağan ve ark.'nın çalışmasında AS'de sekukinumabın kesilme nedenleri arasında primer yanıtızsızlık oranı %32 ve sekonder yanıtızsızlık oranı %14 olarak tespit edilmiştir [102].

Bilgin ve ark.'nın çalışmasında sertolizumabı kesilip farklı bir antiTNF'ye geçilen bDMARD naif axSPA hastalarında primer yanıtızsızlık oranı %34,5 ve sekonder yanıtızsızlık oranı %6,9 olarak tespit edilmiştir. Daha önce bDMARD deneyimi olan hastalarda sertolizumabdan farklı bir antiTNF'ye geçilme nedenleri arasında primer yanıtızsızlık oranı %51 ve sekonder yanıtızsızlık oranı %20 olarak tespit edilmiştir [103].

Jeong ve ark.'nın çalışmasında AS hastalarında ilk antiTNF'lerin kesilme nedenleri incelenmiştir. Etanerseptin kesilme nedenlerinde primer yanıtızsızlık tespit edilmemiş, sekonder yanıtızsızlık %66,6 olarak bulunmuştur. Adalimumabın kesilme nedenlerinde

primer yanıtsızlık %26,6 ve sekonder yanıtsızlık %53,3 olarak bulunmuştur. İnfliksimabın kesilme nedenlerinde primer yanıtsızlık tespit edilmemiş, sekonder yanıtsızlık %71,4 olarak bulunmuştur [104].

2.4. Hematolojik İndeksler

Hemogram, inflamasyon düzeyini gösterebilen basit, uygun maliyetli ve oldukça sensitif bir klinik göstergedir. Son çalışmalarda hemogramda ölçülen hücrelerin aralarındaki etkileşimin inflamasyon ve bağışıklık yanıtlarının patofizyolojisinde mühim olduğuna dayanarak ESH ve CRP haricinde inflamasyon düzeyine işaret edebilen yeni indeksler bulunmuştur [105]. Lökositler, eritrositler ve plateletlerin etkileşimi, inflamasyonun ve immün tepkinin düzenlenmesinde büyük bir rol oynar. Bilhassa lenfositler, nötrofiller ve trombositler inflamasyonda etkili olan birimlerdir [106, 107]. İnflamasyon durumunda lenfosit sayısında azalma olur ve nötrofil sayısı artar [108]. Plateletler, proinflamatuvar moleküller üreterek vaskülit gibi çeşitli inflamatuvar patolojilerin ortaya çıkmasında görev alırlar [109]. Hematolojik indekslerden nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama platelet hacmi (MPV) inflamasyonu ve hastalık aktivitesini yansıtan basit indekslerdir [110-113]. Bu indekslerin normal aralıkları ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Bu yüzden çıkan sonuçların değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Bundan dolayı daha net bir sonuç veren yeni indeksler üstünde çalışılmaktadır [114]. SII, inflamasyonu NLR veya PLR'ye göre daha kati olarak yansıtan yeni bir hematolojik belirteçtir [111, 115]. Hematolojik indekslerden SII, sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), NLR, PLR, lenfosit-monosit oranı (LMR) ve MPV aşağıda kısaca açıklanmıştır.

2.4.1. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Sistemik immün inflamasyon indeksi; nötrofil, platelet ve lenfosit sayılarına dayalı olarak geliştirilen yeni bir indekstir. SII, ilk defa 2014'te hepatoselüler karsinomlu hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [116]. Mevcut deliller, SII'nın insanların sistemik immün ve inflamatuvar durumunu yansıtmada faydalı bir indeks olduğunu vurgulamaktadır [117-120]. Hesaplanış şekli nötrofil sayısı x platelet sayısı / lenfosit sayısıdır [118].

Genellikle tümörlü hastalarda kullanılan SII'nın daha yüksek değerleri, artan ölüm riski ile bağlantılı olduğundan genellikle mortalitenin bir göstergesi olarak kabul

edilmektedir [121-123]. Tümörler dışında kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarında prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [124-126]. SII, antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit, yetişkin başlangıçlı still hastalığı, behçet hastalığı ve AS gibi inflamatuvar romatizmal patolojilerde hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir [111, 114, 127, 128]. Satis ve ark.'nın çalışmasında, romatoid artritli hastalar sağlıklılardan oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığında SII seviyelerinin anlamlı olarak yüksek seyrettiği ve SII'nın hastalığın ciddiyeti ile paralel olduğu gösterilmiştir [129]. Tang ve ark.'nın çalışmasında, SII'nın kemik mineral dansitometrisiyle negatif ilişkili olduğu ve yüksek SII'ya sahip postmenapozal kişilerde osteoporoz riskinin arttığı gösterilmiştir [130]. Yan ve ark.'nın çalışmasında, SII'nın ülseratif kolitli hastaların teşhis edilmesinde iyi bir yeteneğe sahip olduğu ve ülseratif kolitin klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir [131].

İnflamasyon meydana geldiğinde nötrofil ve trombosit seviyeleri artar, lenfosit miktarı azalır ve SII seviyesi yükselir [120, 132-135]. SII; SPA şiddetini ve progresyonunu ölçmede faydalı olabilir. Yüksek SII düzeylerine sahip bireyler, immün sistemin sürekli olarak aktif olduğu bir durumla karşı karşıya kalır ve bu durum eklem ve diğer dokularda kronik inflamasyona neden olur [136, 137]. Bu inflamasyon, kıkırdak ve kemiklere hasar vererek ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açabilir.

2.4.2. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, nötrofil sayısı ile monosit sayısı çarpımının lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen bir belirteçtir. Önceki çalışmalar SIRS'nın birçok malign tümörün gelişimi ve progresyonunda önemli bir indeks olduğunu göstermiştir. Erre ve ark. tarafından yapılan çalışmada SIRS düzeyinin romatizmal hastalıklardaki kronik inflamasyon yükünü yansıtabileceği gösterilmiştir [138].

2.4.3. Nötrofil-Lenfosit Oranı

Nötrofil-lenfosit oranı, temel olarak nötrofiller tarafından yürütülen doğuştan gelen bağışıklık ve lenfositlerle desteklenen adaptif bağışıklık bileşenini bir araya getiren bir belirteçtir [139]. Nötrofil sayısında tek başına bir artış ve bunun sonucunda yüksek bir NLR; bakteri veya mantar enfeksiyonu, akut inme, miyokard enfarktüsü,

aterosklerozis, ciddi travma, kanser, cerrahi sonrası komplikasyonlar ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu gibi bir dizi durumda gözlenebilir [140-148].

Nötrofil-lenfosit oranı, toplum genelindeki mortaliteyi tahmin edebilir [139]. Akut fizyolojik stres sonrası erken dönemde (<6 saat) meydana gelen NLR'deki artış, diğer laboratuvar ölçütlerinden (örneğin; beyaz kan hücresi ölçümü, bakteriyemi, CRP) daha önce akut stres belirleyici görevi görebilir [149]. Düşük NLR genellikle tüm uygulama alanlarında iyi prognoz faktörleriyle ilişkilendirilir ve sağlıklı bir immün durumu yansıtır. NLR, farklı patolojilerde kanıtlanmış bağımsız bir prognostik belirteç olarak morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilir ve kabul edilmiş normal bir eşik değeri hala tartışmalıdır [150].

2.4.4. Platelet-Lenfosit Oranı

Platelet-lenfosit oranı, akut inflamatuvar ve protrombotik koşullarla ilişkili olarak ortaya çıkan trombosit ve lenfosit sayılarındaki değişiklikleri gösteren bir gösterge olarak tanımlanmıştır. PLR, tam kan sayımı ile hesaplanabilen, immün baskılamanın ve trombozun eklendiği tümoral patolojilerde ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Çeşitli gözlemsel çalışmalar, inflamatuvar romatolojik patolojilerde sistemik inflamasyonun şiddetini göstermede ve enfeksiyöz durumları öngörmeye PLR'deki değişikliklerin önemini göstermiştir. Yüksek platelet ölçümü sonucu artmış PLR, dev hücreli arterit gibi bazı damar patolojilerinin tanısını koymada potansiyeli olan bir belirteçtir. Romatolojik patolojilerle ilgili bir dizi uzun vadeli araştırma, antiinflamatuvar tedavilerle PLR'de bir düşüşün meydana geldiğini kanıtlamıştır [151].

2.4.5. Lenfosit-Monosit Oranı

Lenfosit-monosit oranı, vücuttaki inflamasyon düzeyini gösterebilen potansiyel bir belirteç olarak kabul edilir [152]. İnflamasyon düzeyi azaldıkça LMR'de artış beklenmektedir. Yani negatif akut faz reaktanı gibi davranmaktadır. Farklı kanser türlerinde prognostik bir indeks olarak araştırılmıştır [153-157].

2.4.6. Ortalama Platelet Hacmi

İnsanlarda MPV'nin düşük olmasının, inflamasyonla ilişkili trombozla ilişkilendirilebileceği iddia edilmiştir [158]. İnflamasyon sonucu kemik iliğinde bulunan megakaryositlere iletilen mesajlar, plateletlerde abartılı üretime yol açabilir. Yüksek düzeyli inflamasyon, daha küçük çaplı plateletleri stimüle eder. İnflamasyon

düzeyi azaldıkça MPV’de artış beklenmektedir. Yani negatif akut faz reaktanı gibi davranmaktadır. Bu yüzden MPV, insanlarda inflamasyon düzeyine işaret eden bir indeks olabilir [159].

Sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi patolojiler MPV düzeyini etkileyebilmektedir. MPV’nin inflamasyon düzeyi ile ilişkisine dair birbirine zıt sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur. Ailesel akdeniz ateşi ve romatoid artrit antiinflamatuvar tedavi ile MPV düzeyinin düşebildiği gösterilmiştir [160].

2.5. Akut Faz Reaktanları

2.5.1. C-reaktif Protein

C-reaktif protein, karaciğerde sentezlenen doğal immün sistemin bir bileşenidir. Obezite, metabolik sendrom ve diabetes mellitus durumlarında CRP seviyeleri hafifçe artabilir. CRP için referans aralığı genellikle 0-6 mg/L olarak kabul edilir. Enfeksiyöz durumlar, travma, cerrahi müdahaleler, iskemiler, romatizmal patolojiler, maligniteler ve yanıklar; CRP seviyelerinde yükselmeye neden olabilirler [161]. CRP, SPA’larda hastalık aktivite düzeyini göstermede zayıf bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır [162].

2.5.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı, antikoagülan katkılı tüpteki eritrositlerin çöküş hızıdır. ESH, kanın içinde rulo şeklinde oluşan fibrinojenin mevcudiyetini ifade eder. Genellikle beklenebilecek ESH seviyeleri erkeklerde yaşınn yarısı, kadın cinsiyette ise $(yaş+10)/2$ değerine karşılık gelir. Böbrek yetmezliğinde 50-60 mm/saat seviyelerine yükselebilir. Enfeksiyöz hastalıklar, travma, cerrahi müdahaleler, iskemi, romatizmal patolojiler, maligniteler ve yanıklar, ESH seviyelerinde yükselmeye neden olabilir. ESH; ileri yaş, kadın cinsiyet, anemi, hamilelik, böbrek yetmezliği ve obezite gibi durumlarda yalancı pozitif çıkabilir. ESH; orak hücreli anemi, polisitemi, kalıtsal sferositoz gibi doğuştan gelen anemiler, şiddetli karaciğer patolojileri ve düşük fibrinojen düzeyleri gibi durumlarda normale göre daha düşük olabilir [161]. ESH, SPA’larda hastalık aktivite düzeyini göstermede zayıf bir belirteçtir [162].

Bu çalışmada amacımız; hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiş olan SII ve diğer hematolojik indekslerin (SIRI, NLR, PLR, LMR ve MPV) SPA’da tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya; Ocak 2008-Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı-Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, en az 1 yıldır düzenli olarak kontrollerine gelen, anamnez, hemogram, CRP ve ESH verilerine ulaşılabilen, konvansiyonel tedavilere rağmen süren hastalık aktiviteleri nedeniyle daha önce bDMARD veya tsDMARD tedavisi başlanmış olan 128 AS, PSA ve nr-axSPA hastası dahil edildi. Hastaların 64'ü başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam ederken, 64 hastanın bDMARD veya tsDMARD'ı etkisizlik/etki kaybı nedeniyle takipler sırasında en az bir kez değiştirilmişti. Çalışma retrospektif yapılmış olup; incelenen hematolojik indeksleri etkileyebilecek hematolojik hastalıkları olanlar, psikiyatrik bozuklukları olanlar, bilinen malignitesi olanlar, gebeler, yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmış olanlar, ölçümler sırasında aktif enfeksiyonu olanlar, anamnez notlarında eksik olanlar, steroid kullananlar, en fazla 3 ayda bir takiplerine düzenli gelmeyenler, hemogram, CRP veya ESH değerlerinde eksik olanlar, bDMARD veya tsDMARD'ını düzensiz kullananlar, ilaç değişimi enjeksiyon yeri reaksiyonu ya da infüzyon reaksiyonu gibi etkisizlik/etki kaybı dışında nedenlerle yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, VKİ, FMS varlığı ve bDMARD veya tsDMARD öncesi csDMARD kullanım durumları kaydedildi. Kullanılan her bDMARD veya tsDMARD'ın kullanım süresi ay olarak kaydedildi. FMS tanısı ilgili tanı kriterlerine göre konuldu [163, 164].

Sigara kullanma durumu; hala kullanan, hiç kullanmayan ve eskiden kullanan şeklinde kategorilendirildi. Hastaların VKİ'leri hem sayısal olarak kayıt edildi, hem de <25 , ≥ 25 ile <30 ve ≥ 30 kg/m² olarak sınıflandırıldı [165].

İlaç değişimi gereken gruptaki hastaların ilaç değişim nedeni, başlangıçtan itibaren ilacın etkisiz olması ise primer yanıtızlık olarak kabul edildi. Başlangıçta görülen olumlu etki sonrası takiplerde etkinlik kaybı nedeniyle ilaç değişikliği gerekmiş olan hastaların durumu ise sekonder yanıtızlık olarak kabul edildi.

Çalışmanın güç analizi yapıldı. Örneklem genişliği; ilgili referanstan alınan ortalama değer kullanılarak hesaplanmıştır [166]. 0,80 güç, %95 güvenilirlik aralığında yapılan güç analizi ile çalışmaya alınacak en az hasta sayısı her 2 grup için 64'er kişi olarak saptandı.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (7/2/2024 tarih 2024/10 sayılı) onay alındı.

İlaç değişimi gerekmeyen gruptaki gönüllülerin 0.,3.,6. ve 12. aylarda NLR, PLR, LMR, MPV, SII, CRP, ESH ve SIRI değerleri kaydedildi. İlaç değişimi gereken gruptaki gönüllülerin kullandığı her bDMARD veya tsDMARD için kullanım süresine de bağlı olarak minimum 0. ve 3. aylarda; maksimum 0., 3., 6. ve 12. aylarda NLR, PLR, LMR, MPV, SII, CRP, ESH ve SIRI değerleri kaydedildi. Birden fazla kez bDMARD veya tsDMARD değişimi gerekmiş olan hastalar için 2. ve 3. bDMARD veya tsDMARD'a geçmeden 3 ay önceki NLR, PLR, LMR, MPV, SII, CRP, ESH ve SIRI değerleri de kaydedildi. Çalışma için herhangi bir finansal destek gerekmedi. Hastaların rutin pratikte bakılmış olan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler için tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, basıklık-çarpıklık (skewness-kurtosis) ve histogram yöntemleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilirken normal dağılıma uymayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılıma uyan iki grubun karşılaştırması için t testi uygulanırken normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan çoklu grup karşılaştırmaları için ANOVA testi uygulanırken normal dağılıma uymayan çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin sonlanım noktasının gerçekleşmesi ihtimalini öngören kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bu çalışmaya başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile tedaviye devam eden 64 ve ilk bDMARD veya tsDMARD'ı primer veya sekonder yanıtızsızlık nedeniyle değişmesi gerekmiş olan 64 hasta dahil edildi. Hastaların 72'si AS, 29'u PSA, 27'si nr-axSPA tanısıyla izlenmekteydi. İlaç değişimi gerekmemiş olan grupta ortalama yaş $45,55 \pm 11,1$ 'di. En az bir kez ilaç değişimi gerekmiş olan grupta ise ortalama yaş $45,50 \pm 9,92$ 'ydi. İlaç değişimi gerekmemiş olan grupta ortalama VKİ $28,05 \pm 4,38$ 'di. İlaç değişimi gerekmiş olan grupta ise ortalama VKİ $29,60 \pm 5,94$ 'tü. 2 grup arasında yaş ($p=0,145$) ve VKİ ($p=0,058$) açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1)

Hasta grubumuzu VKİ 30 ve üzerinde (obez) ve VKİ 30'un altında (obez olmayan) olarak ayırdığımızda 128 hastanın 45'inin obez olarak sınıflandırılabilirdiğini, 83 hastamızın ise obez olmayan olduğunu gördük. Obez hastalarımızın 29'u (%64,4) ilaç değişimi gereken gruptayken obez olmayan hastaların 35'i (%42,1) ilaç değişimi gereken gruptaydı. İlaç değişimi gerekmeyen grupta obezite oranı %25 (16/64) iken, ilaç değişimi gereken grupta bu oran %45 (29/64) olarak tespit edildi.

İlaç değişimi gerekmeyen grubun 37'sini erkek ve 27'sini kadın hastalar oluşturmuyordu. İlaç değişimi gereken grubun 34'ünü erkek ve 30'unu kadın hastalar oluşturmuyordu. 2 grup arasında cinsiyet dağılımı ($p=0,594$) açısından anlamlı bir fark yoktu.

Hasta grubumuzu sigara kullanım alışkanlığı açısından değerlendirdiğimizde 128 hastadan 50'sinin (%39) hala sigara kullanmakta olduğunu, 67'sinin (%52,3) hiç sigara kullanmamış olduğunu ve 11'inin (%8,5) ise eskiden sigara kullandığını artık kullanmadığını saptadık. İlaç değişimi gerekmemiş olan grupta 24 hasta hala sigara kullanıyordu. 34 hasta hiç kullanmamıştı. 6 hasta eskiden kullanmıştı. İlaç değişimi gerekmiş olan grupta ise 26 hasta hala sigara kullanıyordu. 33 hasta hiç kullanmamıştı. 5 hasta eskiden kullanmıştı. 2 grup arasında sigara kullanım durumu ($p=0,911$) açısından anlamlı bir fark yoktu. Hiç sigara kullanmamış olan 67 hastanın 34'ü (%50,7) başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmişken, hala sigara kullanan 50 hastanın 24'ü (%48) ilk bDMARD veya tsDMARD'ı ile devam edebiliyordu.

Başlangıçtan itibaren ilaç değişimi gerekmemiş olan hastalarımızdaki FMS tanısı oranı %14 (9/64) iken, kullandıkları bDMARD veya tsDMARD'ın en az bir kez değişimi gerekmiş olan hasta grubundaki FMS tanısı oranı %32,8 (21/64) olarak saptandı. 2 grup karşılaştırıldığında ilaç değişimi gereken grupta eşlik eden FMS varlığı ($p=0,012$) anlamlı olarak fazlaydı.

İlaç değişimi gerekmemiş olan grupta 32 AS, 16 PSA ve 16 nr-axSPA hastası bulunuyordu. İlaç değişimi gerekmiş olan grup ise 40 AS, 13 PSA ve 11 nr-axSPA hastası içeriyordu. 2 grup arasında tanı dağılımı ($p=0,346$) açısından anlamlı bir fark yoktu. Yetmiş iki AS hastamızın 40'ında (%55,5) tedavi değişikliği gerekmişken 29 PSA hastamızın 13'ünde (%44,8) ve 27 nr-axSPA hastamızın ise 11'inde (%40,7) tedavi değişikliği gerekmişti. 2 gruptaki AS, PSA ve nr-axSPA hastaları arasında VKİ kategorisi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,217$).

Tanı grupları açısından incelendiğinde 72 AS hastamızın 27'sinin (%37,5) obez olduğunu saptadık. Obez AS hastalarımızın 18'i (%66,6) ilaç değişimi gerekmiş olan gruptaydı. Obez AS hastalarının sadece 9'u (%33,3) başlangıçtan itibaren aynı hedefe DMARD ile devam edebilmişti. Obez olmayan 45 AS hastasında ise aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilme oranı %51,1'di (23/45).

PSA grubumuzda obezite oranı %31,03'tü (9/29). Dokuz obez PSA hastamızın 7'si (%77,7) ilaç değişimi gerekmiş olan gruptaydı. Obez PSA hastalarının sadece 2'sinde (%22,2) ilaç değişimi gerekmemişti. Obez olmayan 20 PSA hastamızın ise 6'sı (%30) başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmişti.

Toplam 27 hastanın yer aldığı nr-axSPA grubumuzda obezite oranı %33,3'tü (9/27). Toplam 9 obez nr-axSPA hastamızın 4'ü (%44,4) başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmişti. Obez olmayan 18 nr-axSPA hastamızda ise aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilme oranı %61,1'di (11/18).

İki grupta da bDMARD veya tsDMARD öncesi csDMARD kullanan hasta sayısı 23'tü. 128 hastanın 123'ünde tercih edilen ilk bDMARD veya tsDMARD antiTNF iken 5 hastada IL-17 blokeri tercih edilmişti. 123 antiTNF'nin 60'ının adalimumab, 21'inin infliksimab, 16'sının golimumab, 13'ünün etanercept ve 13'ünün de sertolizumab olduğu görüldü. İlk bDMARD veya tsDMARD'ın ilaç değişikliği gerekmemesi (en az 1 yıl devam edilebilme) oranları; adalimumab için %58,3 (35/60),

golimumab için %56 (9/16), sertolizumab için %53,8 (7/13), infliksimab için %52,38 (11/21), sekukinumab için %25 (1/4) ve etanercept için %7,7 (1/13) olarak bulundu. İlaç değişimi gerekmemiş gruptaki hastaların 63'ü antiTNF ve 1'i İL-17 inhibitörü kullanıyordu. İlaç değişimi gerekmiş gruptaki hastaların birinci bDMARD veya tsDMARD'ları 60 hastada antiTNF ve 4 hastada İL-17 inhibitörüydü. 2 grup arasında birinci bDMARD veya tsDMARD grupları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,171$).

Tablo 1. Klinik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiği.

Klinik Değişkenler	İlaç Değişimi Gerekmeyen	İlaç Değişimi Gerekmiş Olan	P
Erkek cinsiyet	37	34	0,594
Kadın cinsiyet	27	30	
Ortalama vücut kitle indeksi±SD	28,05±4,38	29,6±5,94	0,058
Hala sigara kullanan	24	26	0,911
Hiç sigara kullanmayan	34	33	
Eskiden sigara kullanan	6	5	
İlk bDMARD veya tsDMARD öncesi csDMARD kullanan	23	23	1
FMS tanısı olan hasta sayısı	9	21	0,012
AS tanılı hasta sayısı	32	40	0,346
PSA tanılı hasta sayısı	16	13	
nr-axSPA tanılı hasta sayısı	16	11	

SD: Standart Sapma bDMARD: Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici İlaç tsDMARD: Hedefe Yönelik Sentetik Hastalığı Modifiye Edici İlaç csDMARD: Konvansiyonel Sentetik Hastalığı Modifiye Edici İlaç FMS: Fibromiyalji Sendromu AS: Ankilozan Spondilit PSA: Psöriyatik Artrit nr-axSPA: Non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit

128 hastanın 17 sinde 3 ayın sonunda primer yanıtızsızlık nedeniyle tedavinin değiştirildiği görüldü. 47 hastada ise tedavi değişikliğinin nedeni sekonder yanıtızsızlıktı. AS grubunda 72 hastanın 9'unda (%12,5) primer yanıtızsızlık nedeniyle bDMARD veya tsDMARD ilk 3 ay içerisinde değiştirilmişti. PSA hastalarımızda primer yanıtızsızlık oranı %13,8 (4/29), nr-axSPA grubunda ise %14,8'di (4/27).

Konvansiyonel DMARD öyküsü olan toplam 46 hastanın 5'inde (%10,8) primer yanıtızsızlık görülmüşken csDMARD öyküsü olmayan toplam 82 hastanın 12'sinde (%14,6) primer yanıtızsızlık görülmüştü.

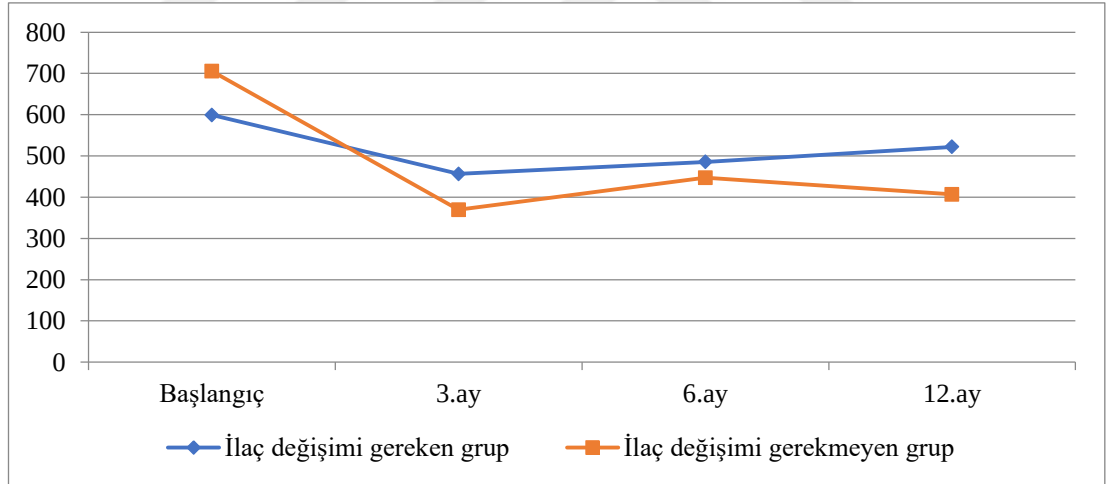
Primer yanıtızsızlık yaşıayan 17 hastanın 9'u kadın 8'i erkekti. Toplam 71 erkek hastanın %11,26'sında primer yanıtızsızlık görölürken bu oran kadın hastalarda %15,78'di (9/57).

Hiç sigara kullanmamış olan hastalarımızda primer yanıtızsızlık yaşama oranı %11,9 (8/67) iken sigara kullanan/kullanmış olanlarda bu oran %18 idi (11/61).

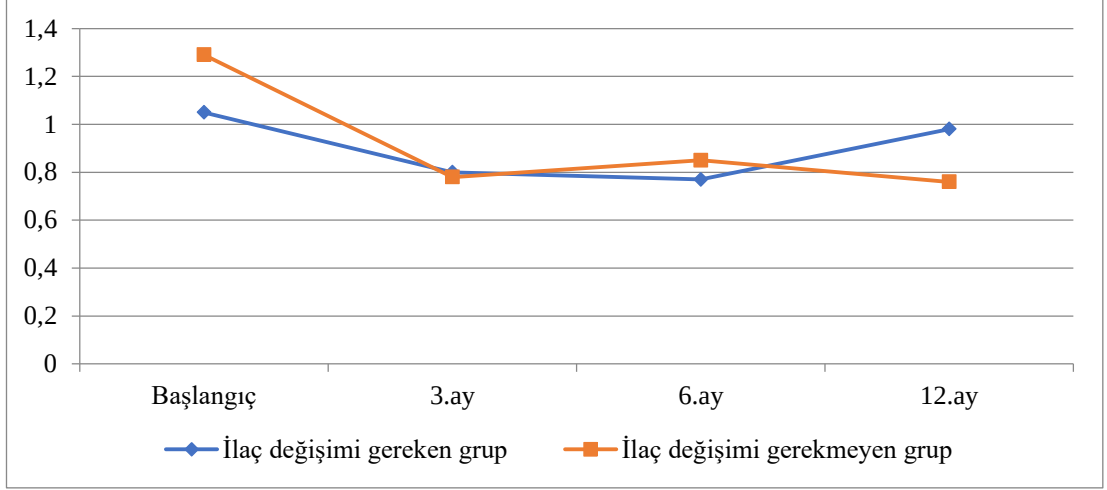
Toplam 45 obez hastanın 8'inde (%17,7) primer yanıtızsızlık nedeniyle ilaç değışimi gerekmişken, obez olmayan 83 hastamızın sadece 9'unda (%10,8) primer yanıtızsızlık yaşanmıştı.

Toplam 128 hastamızın 30'unda eşlik eden FMS mevcuttu. FMS tanısı olan hastalarda primer yanıtızsızlık görölme oranı %33,3 (10/30) iken FMS tanısı olmayan hastalarda bu oran %7,1 (7/98) olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

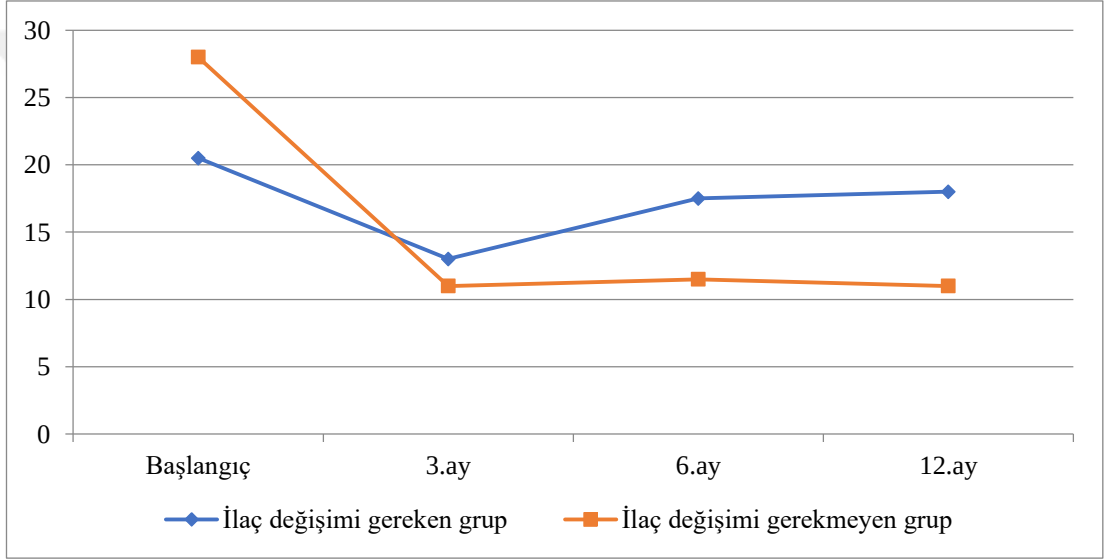
Hastalarımızın ilaçta kalım durumlarına göre SII, SIRI, ESH,CRP, NLR, PLR, MPV ve LMR değęerlerinin seyri aşığıdaki grafiklerde sunulmuştur (Şekil 1-8).



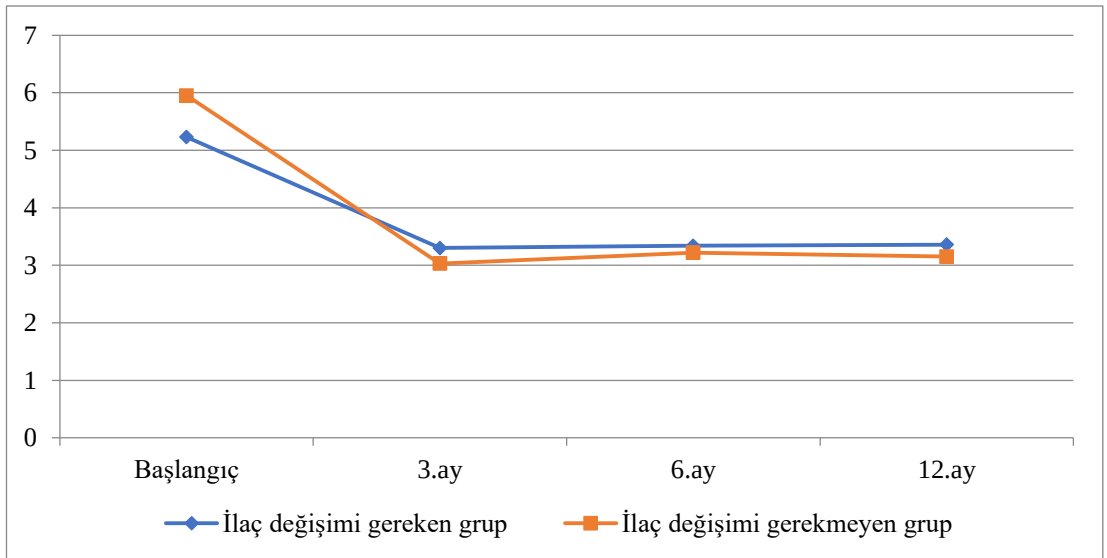
Şekil 1. SII median değęerlerinin 1 yıllık seyri.



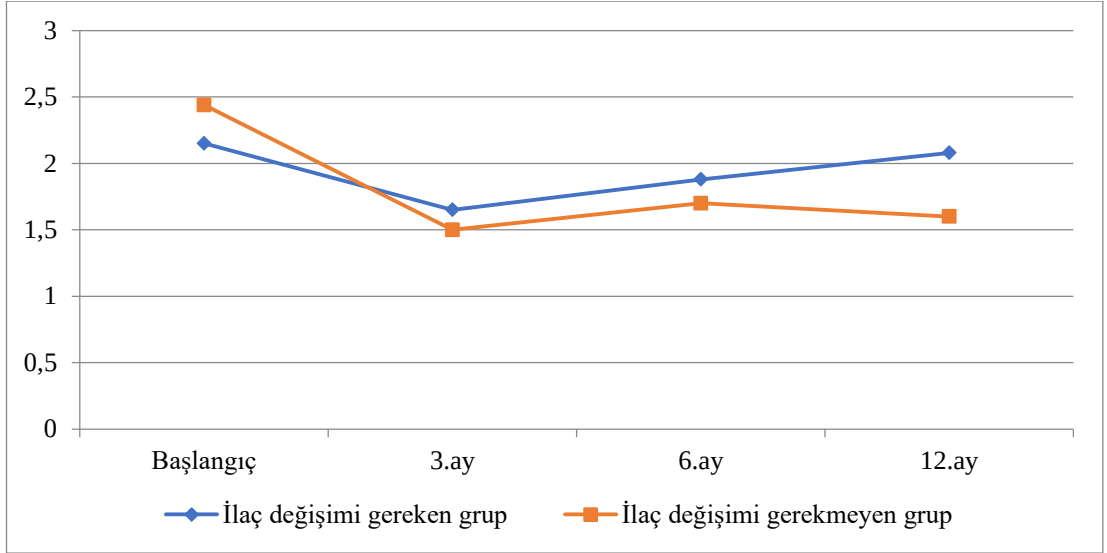
Şekil 2. SIRS median değerlerinin 1 yıllık seyri.



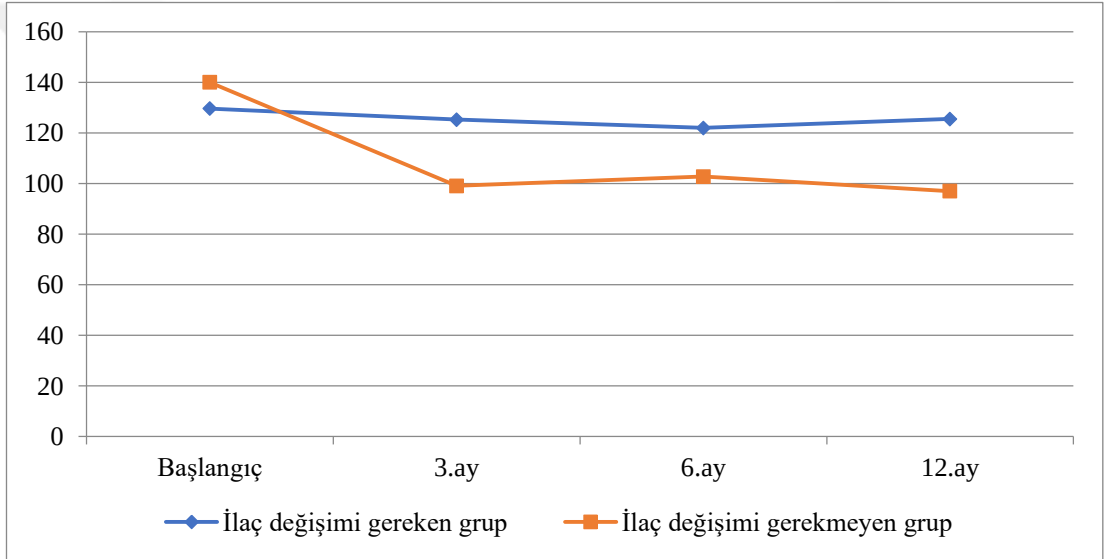
Şekil 3. ESR median değerlerinin 1 yıllık seyri.



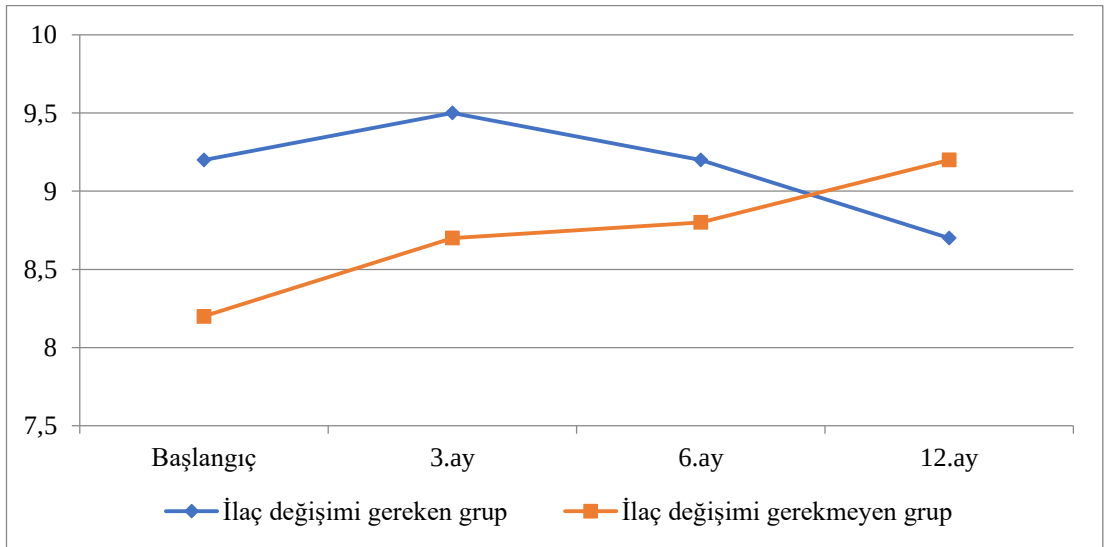
Şekil 4. CRP median değerlerinin 1 yıllık seyri.



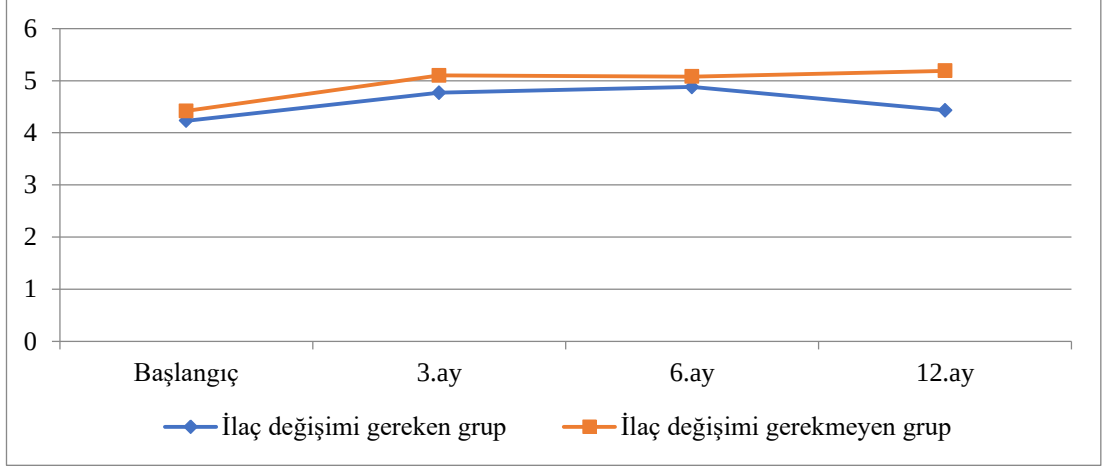
Şekil 5. NLR median değerlerinin 1 yıllık seyri.



Şekil 6. PLR median değerlerinin 1 yıllık seyri.



Şekil 7. MPV median değerlerinin 1 yıllık seyri.



Şekil 8. LMR median değerlerin 1 yıllık seyri

Tüm hastaların primer yanıtsızlık, sekonder yanıtsızlık ya da başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilme durumlarına göre 0. hafta, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki NLR, PLR, LMR, MPV, CRP, ESH, SII ve SIRI değerlerine ait median (minimum-maksimum) değerler tablo 2 ve 3'te gösterildi.

İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. aya ait NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler tablo 4'te gösterilmiştir.

İlaç değişimi gerekmiş olan ve başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmiş gruplar arasında 0. hafta NLR ($p=0,129$), PLR ($p=0,499$), LMR ($p=0,952$), MPV ($p=0,132$), CRP ($p=0,054$), ESH ($p=0,644$), SII ($p=0,079$) ve SIRI ($p=0,084$) değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında 3. ay NLR ($p=0,15$), LMR ($p=0,13$), MPV ($p=0,113$), SII ($p=0,063$) ve SIRI ($p=0,25$) değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. 2 grup arasında 3. ay PLR ($p=0,014$), CRP ($p=0,004$) ve ESH ($p=0,029$) değerlerinde anlamlı bir fark vardı. PLR, CRP ve ESH değerleri ilaç değişimi gerekmiş olan grupta daha yüksekti.

İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında 6. ay NLR ($p=0,614$), LMR ($p=0,647$), MPV ($p=0,899$), ESH ($p=0,108$), SII ($p=0,478$) ve SIRI ($p=0,768$) değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. 2 grup arasında 6. ay PLR ($p=0,03$) ve CRP ($p=0,041$) değerlerinde anlamlı bir fark vardı. PLR ve CRP değerleri ilaç değişimi gerekmiş olan grupta daha yüksekti.

Tablo 2. İlaç değişimi gerekmeyen, primer yanıtsızlık yaşayan ve sekonder yanıtsızlık yaşayan hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay NLR, PLR, LMR ve MPV parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.

Parametreler	Primer Yanıtsız	Sekonder Yanıtsız	İlaç Değişimi Olmayan	p
NLR0	1,9 (1,05-3,3)	2,44 (0,79-44,6)	2,44 (1,14-15,44)	a 0,242 b 0,114
NLR3	1,59 (0,77-3,64)	1,71 (0,61-4,18)	1,5 (0,7-4,32)	a 0,654 b 0,304
NLR6		1,96 (0,69-4,45)	1,7 (0,82-4,25)	c 0,306
NLR12		2,13 (0,59-10,62)	1,6 (0,72-6,62)	c 0,031
PLR0	137,24 (80,43-331,95)	128,89 (55,59-290,51)	140 (60,49-333,6)	a 0,558 b 0,697
PLR3	125,29 (56,58-252,94)	124,5 (11,93-283,73)	99,08 (45,03-190,62)	a 0,579 b 0,038
PLR6		124 (56,42-227,27)	102,76 (36,69-254,57)	c 0,094
PLR12		122,54 (54,93-269,35)	97,02 (62,02-9341)	c 0,08
LMR0	3,97 (1,89-7,4)	4,34 (0,84-10,57)	4,42 (1,77-12,42)	a 0,727 b 0,932
LMR3	4,26 (2,28-9,56)	4,96 (2,15-9,12)	5,1 (2,49-15,39)	a 0,334 b 0,165
LMR6		4,96 (2,09-9,82)	5,08 (1,56-10,96)	c 0,856
LMR12		4,5 (0,97-9,57)	5,19 (1,89-13,22)	c 0,033
MPV0	10 (6,7-11,5)	9,1 (6,6-13,5)	8,2 (6-13,9)	a 0,139 b 0,132
MPV3	9,9 (6,8-12)	9,4 (6,8-13,6)	8,7 (6,03-13,6)	a 0,198 b 0,149
MPV6		9,2 (6,7-13,4)	8,8 (6,1-13,9)	c 0,869
MPV12		8,9 (6-13,9)	9,2 (6,7-13,6)	c 0,395

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı PLR: Platelet-Lenfosit Oranı LMR: Lenfosit-Monosit Oranı MPV: Ortalama Platelet Hacmi

a: Primer yanıtsızlar ile sekonder yanıtsızların karşılaştırılması

b: Primer yanıtsızlar, sekonder yanıtsızlar ve ilaç değişimi olmayanların karşılaştırılması

c: Sekonder yanıtsızlar ile ilaç değişimi olmayanların karşılaştırılması

İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş gruplar arasında 12. ay NLR ($p=0,016$), PLR ($p=0,044$), LMR ($p=0,01$), CRP ($p=0,007$), ESH ($p=0,028$), SII ($p=0,02$) ve SIRI ($p=0,02$) değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. NLR, PLR, CRP, ESH, SII ve SIRI değerleri ilaç değişimi gerekmiş olan grupta daha yüksekti. LMR, ilaç değişimi gereken grupta daha düşüktü. 12. ay median MPV değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,322$).

Biyolojik DMARD veya tsDMARD başladıktan sonra tüm hastalarımızın NLR, PLR, LMR, MPV, CRP, ESH, SII ve SIRI değerlerinin ilk 3 aydaki değişimi incelendiğinde, başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilenlerde, primer yanıtsızlık nedeniyle üçüncü ayda tedavi değişikliği yapılması gereken gruba göre NLR ($p=0,011$), PLR ($p=0,004$), SII ($p=0,007$), SIRI ($p=0,032$) ve ESH ($p=0,02$) değerlerindeki azalmanın daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı saptandı. LMR ($p=0,182$), MPV ($p=0,746$) ve CRP ($p=0,086$) için ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 3. İlaç değişimi gerekmeyen, primer yanıtsızlık yaşayan ve sekonder yanıtsızlık yaşayan hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.

Parametreler	Primer Yanıtsız	Sekonder Yanıtsız	İlaç Değişimi Olmayan	p
SII0	517,18 (272,67-1848,98)	606,24 (111,97-5574,39)	705,6 (213,56-6285,14)	a 0,452 b 0,106
SII3	440,8 (218,01-1169,37)	458,58 (111,68-1129,28)	369,38 (150,53-2010,87)	a 0,909 b 0,174
SII6		511,2 (133,71-1267,15)	447,05 (150,22-3116)	c 0,405
SII12		530,05 (135,15-2751,66)	406,95 (161,96-5279,13)	c 0,066
SIRI0	1 (0,43-2,86)	1,12 (0,29-23,69)	1,29 (0,28-12,99)	a 0,412 b 0,149
SIRI3	0,77 (0,26-3,38)	0,81 (0,22-3,15)	0,78 (0,19-4,44)	a 0,826 b 0,513
SIRI6		0,77 (0,16-2,8)	0,85 (0,27-6,04)	c 0,939
SIRI12		1,03 (0,15-16,36)	0,76 (0,18-6,88)	c 0,052
CRP0	4,41 (2,97-95,7)	5,4 (0,1-70,3)	5,95 (0,13-171)	a 0,903 b 0,863
CRP3	3,39 (2,97-19,8)	3,3 (0,14-42,3)	3,03 (0,1-97,6)	a 0,061 b 0,003
CRP6		3,3 (0,16-31,5)	3,22 (0,1-99,7)	c 0,052
CRP12		3,41 (0,17-97,1)	3,15 (0,07-90)	c 0,024
ESH0	18 (9-130)	23 (2-88)	28 (2-94)	a 0,802 b 0,213
ESH3	12 (5-47)	13 (3-69)	11 (1-69)	a 0,548 b 0,076
ESH6		17 (1-78)	11,5 (1-96)	c 0,208
ESH12		17 (2-95)	11 (1-79)	c 0,082

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi CRP: C-reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

a: Primer yanıtsızlar ile sekonder yanıtsızların karşılaştırılması

b: Primer yanıtsızlar, sekonder yanıtsızlar ve ilaç değişimi olmayanların karşılaştırılması

c: Sekonder yanıtsızlar ile ilaç değişimi olmayanların karşılaştırılması

Sekonder yanıtsızlık nedeniyle takiplerde tedavi değişikliği yapılması gerekmiş olan hastalarımızın, NLR (p=0,032), PLR (p=0,009), SII (p=0,013), SIRI (p=0,021) ve ESH (p=0,001) değerlerindeki ilk üç aydaki düşüş, başlangıçtan itibaren aynı bDMARD veya tsDMARD ile devam edebilmiş olan hastalarımızın ile karşılaştırıldığında benzer şekilde daha az olduğu ve bu farkların istatistiksel anlamlılığa ulaştığı saptandı. LMR (p=0,241), MPV (p=0,993) ve CRP (p=0,103) değerlerindeki ilk üç aydaki değişim açısından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark elde edilmedi (Tablo 6).

İncelenen parametrelerin ilk 3 aydaki değişiminin ilaçta kalımı öngörmesinde kullanılabilecek bir eşik değer saptamak için yaptığımız ROC analizinde SII'daki azalma için kesme değeri 154,96 birim için %41 sensitivite ve %41 spesifite ile ilaçta en az 1 yıl kalımı ön görebileceğini saptadık (p=0,042). Benzer şekilde NLR'deki azalma için kesme değeri 0,51 birim için ilaçta kalımın ancak %47 sensitivite ve %45 spesifite ile ön görülebileceğini bulduk (p=0,041). PLR'deki azalma için kesme

değeri 16 birim için ilaçta kalımı ön görmede ancak %35 sensitivite ve %38 spesifiteye ulaşabiliyordu ($p=0,042$) (Tablo 7).

Tablo 4. İlaç değişimi gereken ve gerekmeyen hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerine ait median (minimum-maksimum) değerler.

Parametreler	Zaman	İlaç Değişimi Gerekmemiş Olan	İlaç Değişimi Gerekmiş Olan	p
NLR	Başlangıç	2,44 (1,14-15,44)	2,15 (0,79-44,6)	0,129
	3. ay	1,5 (0,7-4,32)	1,65 (0,61-4,18)	0,15
	6. ay	1,7 (0,82-4,25)	1,88 (0,69-4,45)	0,614
	12. ay	1,6 (0,72-6,62)	2,08 (0,59-10,62)	0,016
PLR	Başlangıç	140 (60,49-333,6)	129,66 (55,59-331,95)	0,499
	3. ay	99,08 (45,03-190,62)	125,28 (11,93-283,73)	0,014
	6. ay	102,76 (36,69-254,57)	121,96 (56,42-227,27)	0,03
	12. ay	97,02 (62,02-9341)	125,55 (54,93-269,35)	0,044
LMR	Başlangıç	4,42 (1,77-12,42)	4,23 (0,84-10,57)	0,952
	3. ay	5,1 (2,49-15,39)	4,77 (2,15-9,56)	0,13
	6. ay	5,08 (1,56-10,96)	4,88 (2,09-9,82)	0,647
	12. ay	5,19 (1,89-13,22)	4,43 (0,97-9,57)	0,01
MPV	Başlangıç	8,2 (6-13,9)	9,2 (6,6-13,5)	0,132
	3. ay	8,7 (6,03-13,6)	9,5 (6,8-13,6)	0,113
	6. ay	8,8 (6,1-13,9)	9,2 (6,5-13,4)	0,899
	12. ay	9,2 (6,7-13,6)	8,7 (6-13,9)	0,322
SII	Başlangıç	705,6 (213,56-6285,14)	599,4 (111,97-5574,39)	0,079
	3. ay	369,38 (150,53-2010,87)	456,46 (111,68-1169,37)	0,063
	6. ay	447,05 (150,22-3116)	485,74 (133,71-1267,15)	0,478
	12. ay	406,95 (161,96-5279,13)	521,86 (135,15-2751,66)	0,02
SIRI	Başlangıç	1,29 (0,28-12,99)	1,05 (0,29-23,69)	0,084
	3. ay	0,78 (0,19-4,44)	0,8 (0,22-3,38)	0,25
	6. ay	0,85 (0,27-6,04)	0,77 (0,16-2,8)	0,768
	12. ay	0,76 (0,18-6,88)	0,98 (0,15-16,36)	0,02
CRP	Başlangıç	5,95 (0,13-171)	5,23 (0,1-95,7)	0,054
	3. ay	3,03 (0,1-97,6)	3,3 (0,14-42,3)	0,004
	6. ay	3,22 (0,1-99,7)	3,34 (0,16-50,5)	0,041
	12. ay	3,15 (0,07-90)	3,36 (0,17-97,1)	0,007
ESH	Başlangıç	28 (2-94)	20,5 (2-130)	0,644
	3. ay	11 (1-69)	13 (3-69)	0,029
	6. ay	11,5 (1-96)	17,5 (1-78)	0,108
	12. ay	11 (1-79)	18 (2-95)	0,028

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı PLR: Platelet-Lenfosit Oranı LMR: Lenfosit-Monosit Oranı MPV: Ortalama Platelet Hacmi SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi CRP: C-reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Tablo 5. İlaç değişimi gerekmeyen hastalar ile primer yanıtsızlık yaşayan hastaların NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerinin ilk 3 aydaki değişimine ait median (minimum-maksimum) değerler.

Değerler	Primer Yanıtsız	İlaç Değişimi Olmayan	p
N	17	64	
ΔNLR	0,4 (-1,66-2,3)	0,87 (-1,86-14,31)	0,011
ΔPLR	10,58 (-29,41-219,53)	38,27 (-32,49-254,4)	0,004
ΔLMR	-0,17 (-3,69-1,87)	-0,85 (-10,09-3,76)	0,182
ΔMPV	-0,1 (-1,2-0,9)	-0,2 (-2,8-4,2)	0,746
ΔSII	146,06 (-553,3-1495,98)	320,15 (-272,54-6055,46)	0,007
ΔSIRI	0,16 (-2,52-1,61)	0,41 (-1,29-12,53)	0,032
ΔCRP	0 (-7,09-92,29)	2,79 (-82,1-169)	0,086
ΔESR	5 (-33-83)	13,5 (-36-90)	0,02

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı PLR: Platelet-Lenfosit Oranı LMR: Lenfosit-Monosit Oranı MPV: Ortalama Platelet Hacmi SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi CRP: C-reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Tablo 6. İlaç değişimi gerekmeyen hastalar ile sekonder yanıtsızlık yaşayan hastaların NLR, PLR, LMR, MPV, SII, SIRI, CRP ve ESH parametrelerinin ilk 3 aydaki değişimine ait median (minimum-maksimum) değerler.

Değerler	Sekonder Yanıtsız	İlaç Değişimi Olmayan	p
N	47	64	
ΔNLR	0,39 (-1,84-41,36)	0,87 (-1,86-14,31)	0,032
ΔPLR	16,6 (-83,76-177,4)	38,27 (-32,49-254,4)	0,009
ΔLMR	-0,74 (-5,13-2,52)	-0,85 (-10,09-3,76)	0,241
ΔMPV	-0,2 (-2,9-2)	-0,2 (-2,8-4,2)	0,993
ΔSII	102,28 (-491,67-4643,69)	320,15 (-272,54-6055,46)	0,013
ΔSIRI	0,15 (-1,43-20,54)	0,41 (-1,29-12,53)	0,021
ΔCRP	0,62 (-20,2-65,5)	2,79 (-82,1-169)	0,103
ΔESR	4 (-28-75)	13,5 (-36-90)	0,001

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı PLR: Platelet-Lenfosit Oranı LMR: Lenfosit-Monosit Oranı MPV: Ortalama Platelet Hacmi SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi CRP: C-reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Tablo 7. NLR, PLR VE SII parametrelerinin ilk 3 aydaki değişiminin ROC analizi.

Parametreler	cut off	Sensitivite	Spesifite	p
ΔNLR	0,51	47%	45%	0,041
ΔPLR	16	35%	38%	0,042
ΔSII	154,96	41%	41%	0,042

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı PLR: Platelet-Lenfosit Oranı SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

5. TARTIŞMA

Birçok inflamatuvar romatolojik hastalığın aksine özellikle axSPA'larda hastalık aktivitesinin ve tedavi cevabının takibinde ESH ve CRP ancak kısmen yararlı olabilmektedir [161, 162]. Kullanılmakta olan BASDAI ve ASDAS gibi ölçekler hastaların duygu durumu ve FMS varlığından etkilenebilmektedirler [72, 74]. Bu durum mevcut ölçeklerin hastalık aktivitesi ve tedavi cevabının takibinde subjektif sonuçlar vermesine neden olup bDMARD veya tsDMARD'lar gibi maliyetli tedavilerin başlanmasında ve tedavi cevaplarının takibinde klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. Bu durum klinik pratikte en sık kullanılan, kolay ulaşılır ve düşük maliyetli bir laboratuvar testi olan hemogramdan üretilen NLR, PLR, MPV, LMR, SII ve SIRI gibi ölçütlerin hastalık aktivitesinin takibinde kullanılması fikrini gündeme getirmiştir [105]. Günümüzde konvansiyonel tedavilere dirençli SPA hastalarının tedavisinde başarı ile kullanılan bDMARD veya tsDMARD'lar oldukça maliyetli tedavilerdir. Bazı hastalarda bu yeni nesil tedavilerle de yeterli klinik yanıt elde edilememekte (primer yanıtsızlık) ya da başlangıçta elde edilmiş olan klinik yanıt çeşitli nedenlerle zaman içerisinde kaybolabilmektedir (sekonder yanıtsızlık). Bu tedavilere verilecek cevabın önceden öngörülebilmesi ve her hasta özelinde etkin olabilecek tedavilerin önceden tespit edilebilmesi gereksiz sağlık harcamalarını ortadan kaldırıp, hastaların primer/sekonder yanıtsızlıklar nedeniyle yaşadığı zaman kayıplarını azaltacaktır.

Gezer ve arkadaşları 83 RA, 130 SPA, 5 vaskülit, 4 bağ dokusu hastalığı, 3 Ailevi Akdeniz ateşi ve 1 yetişkin başlangıçlı Still hastalığı tanısı ile izlenen hasta olmak üzere biyolojik tedavi başlanmış olan toplam 226 hastada SII, NLR, PLR, LMR, ESH ve CRP nin 6 aylık seyrini incelemiş ve klinik pratikte sık kullanılan akut faz reaktanları olan ESH ve CRP ile SII, NLR, PLR ve LMR arasındaki korelasyona dayanarak bu ölçütlerin de tedavi cevabının takibinde yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır [105].

Şahin ve arkadaşları 261 RA, 85 AS, 56 Ailevi Akdeniz ateşi ve 194 diğer inflamatuvar romatolojik hastalık (Behçet hastalığı, PSA, bağ dokusu hastalığı) tanısı ile takip edilen hastalarda, hastalık aktivitesinin takibinde MPV'nin ESH ve CRP ile korelasyon gösteren ve negatif bir akut faz reaktanı gibi davranan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir ölçüt olduğunu saptamışlardır [159].

Bizim çalışmamızda ilaç değişimi gereken ve gerekmeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark yoktu. Fakat hastalarımızı obez/ obez olmayan olarak ayırdığımızda obez hastaların %64,4'nünde ilaç değişimi yapılmasının gerekmiş olduğunu obez olmayan hastalarda ise bu oranın %42,1 olduğunu saptadık.

Literatürde de obezitenin hastalık aktivitesi ve tedavi cevabına olan olumsuz etkilerini vurgulayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Toy ve arkadaşları obezitenin AS hastalarında yüksek hastalık aktivitesi ve kötü fonksiyonel durum ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [95]. Durcan ve arkadaşları da AS hastalarında yüksek VKİ'nin hastalık aktivitesi, tedavi cevabı ve fonksiyonel duruma olan olumsuz etkisini vurgulamışlardır [96].

Biz de çalışmamızda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da obez hastalarımızda ilaç değişiminin daha fazla gerekmiş olduğunu saptadık. Primer yanıtızlık oranı da obez hasta grubunda daha fazlaydı. Obez hastalarımızda primer yanıtızlık oranı %17,7 iken obez olmayanlarda bu oran sadece %10,8'di. Bu sonuçlar bizim çalışma grubumuzda da obezitenin tedavi cevabı ve ilaçta kalım üzerine olumsuz etkileri konusunda literatürü desteklemektedir.

Sigara kullanımı birçok romatolojik hastalık gibi SPA'da da hem hastalık aktivitesi hem de tedavi cevabı konusunda çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Kim ve arkadaşları AS hastalarında sigara kullanımının biyolojik tedavilere olan cevabı olumsuz etkilediğini saptamışlardır [91]. Zhang ve arkadaşları sigara kullanımının AS hastalarında daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha kötü fonksiyonel durum ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır [92].

Hiç sigara kullanmamış olanlarda primer yanıtızlık oranı %11,9'ken, sigara kullanımı olanlarda bu oran %18 olarak saptandı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sonuçlarımız sigaranın tedavi cevabına olan olumsuz etkileri açısından literatürü desteklemektedir.

FMS romatolojik hastalıklara sıklıkla eşlik edebilmektedir. SPA'da FMS sıklığı %20 civarında saptanmış ve FMS varlığının daha yüksek BASDAI değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [74, 75]. Bello ve arkadaşları SPA hastalarında eşlik eden FMS varlığının anti-TNF tedavilere cevabı olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir [89].

Ferrito ve arkadaşları ise PSA hastalarında eşlik eden FMS varlığında biyolojik tedavilerde kalımın belirgin şekilde azaldığını saptamışlardır [86].

Biz çalışmamızda 30 hastamızda eşlik eden FMS olduğunu saptadık (%23,4). İlaç değişimi gerekmiş ve gerekmemiş olan gruplar eşlik eden FMS açısından karşılaştırıldığında, tedavi değişikliği gerekmiş olan grupta FMS'nin daha sık olduğunu saptadık. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşıyordu.

Eşlik eden FMS'si olan hastalarımızda primer yanıtızlık görölme oranı %33,3'tü. FMS'si olmayanlarda primer yanıtızlık oranı %7,1 olarak saptandı.

Bu sonuçlarımız SPA hastalarında FMS varlığının tedavi cevabına olumsuz etkileri konusunda literatürü desteklemektedir.

Hastalarımızın tedavi başlandıktan sonraki SII, SIRI, NLR, PLR, ESH, CRP, LMR, MPV değerleri incelendiğinde tedavi değişimi gereken ve gerekmeyen grupların ikisinde de ESH, CRP, SII, SIRI, NLR, PLR değerlerinin ilk 3 ayda azalma eğiliminde olduğu; negatif akut faz reaktanı gibi davranan MPV ve LMR'nin ise artma eğiliminde olduğu görüldü.

Gezer ve arkadaşları da bDMARD ya da tsDMARD tedavisi sonrası hastaları 6 ay izledikleri çalışmalarında ESH, CRP, SII, NLR, PLR değerleri açısından benzer bir seyir elde etmişlerdir [105].

Biz çalışmamızda aynı tedavi ile devam edebilen hastaları, ilaç değişimi gerekmiş olan hastalar ile 3. ay değerleri açısından karşılaştırdığımızda, gelecekte ilaç değişimi gerekecek olan hasta grubunda 3. ay PLR, CRP ve ESH değerlerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde daha yüksek olduğunu saptadık. NLR, LMR, MPV, SII, SIRI değerleri açısından ise iki grup arasında fark yoktu.

Üçüncü aydan sonra ESH, SII, SIRI, NLR, PLR değerlerinin ilaç değişimi gerekmiş olan grupta artma eğiliminde olduğunu saptadık. Fakat 6. ayda iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark sadece PLR ve CRP'de saptandı. PLR ve CRP ilaç değişimi gerekmiş olan grupta daha yüksekti.

Birinci yıl verileri incelendiğinde ilaç değişimi gerekmiş olan grupta NLR, PLR, CRP, ESH, SII ve SIRI değerlerinin ilaç değişimi gerekmemiş olan gruba göre istatistiksel anlamlılığa ulaşacak oranda daha yüksek olduğunu gördük. Negatif akut faz reaktanı gibi davranan LMR ise beklendiği gibi ilaç değişimi gereken grupta daha

düşüktü. 12. ay median MPV değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızın asıl amacı olan, tedavi cevabını öngörebilmek için bu parametrelerin kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmek için ilk 3 aydaki ESH, CRP, NLR, PLR, SII, SIRI, LMR ve MPV değerlerindeki değişimi incelediğimizde, aynı bDMARD veya tsDMARD ile en az 1 yıl devam edebilenlerde, primer yanıtızlık nedeniyle 3. ayda tedavi değışikliğı yapılması gereken gruba göre NLR, PLR, SII, SIRI ve ESH değęerlerindeki azalmanın daha fazla olduğunu ve bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaştığını saptadık. LMR, MPV ve CRP için ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı.

Başlanan tedaviye en az 1 yıl devam edenler ile sekonder yanıtızlık nedeniyle tedavi değışikliğı yapılması gerekenler söz konusu parametrelerin ilk 3 aydaki değışimi açısından karşılaştırıldıklarında; NLR, PLR, SII, SIRI ve ESH değęerlerindeki ilk 3 aydaki azalmanın sekonder yanıtızlık nedeniyle tedavisi ilerleyen dönemde değışmesi gerekenlerde daha az olduğu ve bu farkların istatistiksel anlamlılığa ulaştığı saptandı. LMR, MPV ve CRP değęerlerindeki ilk 3 aydaki değışim açısından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark elde edilmedi.

Söz konusu parametrelerin ilk 3 aydaki değışiminin uzun dönem (1 yıl) tedavi cevabını öngörmemizde kullanılıp kullanılamayacağını anlamak için ROC analizi yaptığımızda belirlenen eşik değęerler için söz konusu parametrelerin ancak çok düşük sensitivite ve spesifite ile kullanılabileceğini saptadık.

Gezer ve arkadaşları çalışmalarında tedavi değışikliğı yapılması gerekmiş RA ve PSA hastalarında alt grup analizi yaptıklarında SII, NLR, PLR ve LMR değęerlerindeki değışimin tedavi cevabını öngörmekte kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. SII'daki değışimin bu konuda %65 sensitivite, %52 spesifite ile diğer parametrelerin önünde olduğunu vurgulamışlardır. Ne var ki bu analizi 101 PSA dışı SPA hastasının da dahil olduğu tüm çalışma grubu için yaptıklarında anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir. Bu durumu RA ve PSA'da AS'ye göre daha ciddi bir akut faz yüksekliğı olması ile açıklamaya çalışmışlardır [105].

Hematolojik indekslerden üretilen bu parametreler birçok hastalıkta çalışılmış ve hastalık aktivitesi ve tedavi cevabının takibinde çeşitli oranlarda yararlılıkları gösterilmiş olsa da biz çalışmamızda konvansiyonel tedavilere dirençli SPA hastalarında yeni nesil tedavilere cevabı ve ilaçta kalımı öngörmekte yeterli düzeyde yararlı olmadıklarını saptadık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı ve BASDAI, ASDAS gibi kabul gören bir hastalık aktivite indeksinin kullanılamamış olmasıdır. Hastaların 1 yıllık takip verilerinin incelenmiş olması da diğer bir kısıtlılığımızdır. Hastaların kullandıkları her bDMARD veya tsDMARD için ilaçta kalım sürelerini ayrı ayrı inceleyen bir çalışma daha değerli sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.



6. SONUÇ

Hematolojik indekslerden üretilen parametreler kolay ulaşılır ve maliyeti düşük olsalar da, literatürde birçok farklı klinik durumda çeşitli oranlarda yararlılıkları gösterilmiş olsa da biz çalışmamızda SPA hastalarında tedavi cevabını öngörmede yararlı olmadıklarını saptadık. Söz konusu parametrelerin başlangıç düzeyleri de, tedavi başladıktan sonraki ilk 3 aydaki değişimleri de uzun dönem tedavide kalımı öngörmede yeterli yararlılığı sağlayamamaktadır.

FMS varlığı tedavide kalımı belirlemede önemli bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Konvansiyonel tedavilere dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle bDMARD veya tsDMARD başlanması gerekmiş olan hastalarda primer yanıtızlık ya da sekonder yanıtızlık nedeniyle tedavi değışikliğı yapılması gerektiğinde eşlik edebilecek FMS açısından dikkatli olunmalı, kullanılan hastalık aktivitesi ölçeklerinin subjektif oldukları, eşlik edebilecek FMS varlığından etkilenebilecekleri unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Sepriano, A., et al., What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(3): p. 324-331.
2. Navarro-Compán, V., et al., Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2021. 80(12): p. 1511-1521.
3. Robinson, P.C., et al., Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 2021. 17(2): p. 109-118.
4. Walsh, J.A. and M. Magrey, Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*, 2021. 27(8): p. e547-e560.
5. Carron, P., A.S. De Craemer, and F. Van den Bosch, Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open*, 2020. 6(1).
6. MELİKOĞLU, M.A. and M. ŞAHİN, Ankilozan Spondilit Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*, 2023. 16(3): p. 7-14.
7. Bakland, G. and H.C. Nossent, Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*, 2013. 15(9): p. 351.
8. Dean, L.E., et al., Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(4): p. 650-7.
9. Strand, V., et al., Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. 65(8): p. 1299-306.
10. Lawrence, R.C., et al., Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(5): p. 778-99.
11. Silman, A.J. and M.C. Hochberg, *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2001: Oxford University Press.
12. Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 777-83.
13. Kiltz, U., et al., Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis care & research*, 2012. 64(9): p. 1415-1422.
14. Sieper, J., et al., The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. 68(Suppl 2): p. ii1-ii44.
15. Rudwaleit, M., et al., How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(5): p. 535-43.
16. Sieper, J. and M. Rudwaleit, Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(5): p. 659-63.

17. Rudwaleit, M., et al., The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*, 2009. 60(3): p. 717-27.
18. Ciurea, A., et al., Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*, 2013. 65(12): p. 3096-106.
19. Stolwijk, C., et al., Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(1): p. 65-73.
20. van der Heijde, D., et al., 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(6): p. 905-8.
21. Ramiro, S., et al., ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 2023. 82(1): p. 19-34.
22. Brockbank, J. and D. Gladman, Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*, 2002. 62(17): p. 2447-57.
23. Antoni, C., Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. Hochber MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 2008. 4.
24. Wright, V. and J.M. Moll, Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis*, 1971. 21(5): p. 627-32.
25. HR, E., Psöriatik artritin klinik özellikleri. *Turkish J Rheum*, 2000. 15(1): p. 31-8.
26. Scarpa, R., et al., Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis" sine psoriasis". *The Journal of Rheumatology*, 2003. 30(12): p. 2638-2640.
27. Taylor, W., et al., Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. 54(8): p. 2665-2673.
28. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2007. 57(8): p. 1560-1563.
29. D'ANGELO, S., et al., Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2009. 36(2): p. 368-370.
30. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *The Journal of Rheumatology*, 2008. 35(10): p. 2069-2070.
31. Coates, L.C., et al., Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2012. 64(10): p. 3150-3155.
32. Turkiewicz, A.M. and L.W. Moreland, Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(4): p. 1051-1066.

33. Helliwell, P. and W. Taylor, Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. 64(suppl 2): p. ii3-ii8.
34. Christophers, E., et al., The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010. 24(5): p. 548-54.
35. Reich, K., et al., Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009. 160(5): p. 1040-7.
36. Ibrahim, G., R. Waxman, and P.S. Helliwell, The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(10): p. 1373-8.
37. Khraishi, M., et al., High prevalence of psoriatic arthritis in a cohort of patients with psoriasis seen in a dermatology practice. *J Cutan Med Surg*, 2012. 16(2): p. 122-7.
38. Mease, P.J., et al., Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69(5): p. 729-735.
39. Díaz-Borjón, A., Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drugs Aging*, 2009. 26(4): p. 273-93.
40. Mease, P., et al., Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015. 67(4): p. 914-23.
41. Paramarta, J.E., et al., Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of peripheral arthritis in spondyloarthritis patients without ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013. 72(11): p. 1793-9.
42. Carron, P., et al., Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPE study. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(8): p. 1389-1395.
43. Dougados, M., et al., A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(8): p. 1430-5.
44. O'Rielly, D.D. and P. Rahman, A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018. 14(12): p. 993-1002.
45. McInnes, I.B., et al., Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. 56(11): p. 1993-2003.
46. Mease, P.J., et al., Long-Term Safety and Tolerability of Apremilast Versus Placebo in Psoriatic Arthritis: A Pooled Safety Analysis of Three Phase III, Randomized, Controlled Trials. *ACR Open Rheumatol*, 2020. 2(8): p. 459-470.
47. Kavanaugh, A., et al., Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73(6): p. 1020-6.

48. Mease, P.J., et al., Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(9): p. 1550-1558.
49. Mease, P., et al., Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, 2017. 377(16): p. 1537-1550.
50. McInnes, I.B., et al., Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*, 2013. 382(9894): p. 780-9.
51. Mease, P.J., et al., Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395(10230): p. 1126-1136.
52. Karreman, M.C., et al., The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2017. 11(5): p. 631-642.
53. Rudwaleit, M. and D. Baeten, Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006. 20(3): p. 451-71.
54. Leirisalo-Repo, M., et al., High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(1): p. 23-31.
55. Inman, R.D., Arthritis and enteritis--an interface of protean manifestations. *J Rheumatol*, 1987. 14(3): p. 406-10.
56. De Keyser, F., et al., Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998. 24(4): p. 785-813, ix-x.
57. Rudwaleit, M., et al., The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(1): p. 25-31.
58. Ward, M.M., et al., American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016. 68(2): p. 282-98.
59. Coates, L.C., et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016. 68(5): p. 1060-71.
60. Ward, M.M., et al., 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019. 71(10): p. 1285-1299.
61. Gossec, L., et al., EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(6): p. 700-712.
62. Kerschbaumer, A., et al., Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR

- recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(6): p. 778-786.
63. De Keyser, F., et al., Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. *Inflamm Res*, 2000. 49(2): p. 47-54.
 64. Rispo, A., et al., Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*, 2005. 34(5): p. 387-91.
 65. Herfarth, H., et al., Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(10): p. 2688-90.
 66. Van den Bosch, F., et al., Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*, 2000. 356(9244): p. 1821-2.
 67. Generini, S., et al., Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(12): p. 1664-9.
 68. Ulusoy, B.Ö., et al., Ustekinumab in enteropathic arthritis. *Immunotherapy*, 2023. 15(8): p. 583-592.
 69. Dağlı, P.A., et al., Tofacitinib experience in patients with enteropathic arthritis. *Immunotherapy*, 2023. 15(8): p. 619-626.
 70. Fendler, C., X. Baraliakos, and J. Braun, Glucocorticoid treatment in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2011. 29(5 Suppl 68): p. S139-42.
 71. Ozer, H.T., et al., Evaluation of the Turkish version of the Bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *Clinical rheumatology*, 2006. 25: p. 136-139.
 72. Garrett, S., et al., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*, 1994. 21(12): p. 2286-2291.
 73. Akkoc, Y., et al., A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international*, 2005. 25: p. 280-284.
 74. Durmaz, Y. and İ. İlhanlı, Comparison of ankylosing spondylitis patients with and without fibromyalgia syndrome according to the disease activation scores and response to treatment. *Turk J Phys Med Rehabil*, 2021. 67(4): p. 509-517.
 75. Zhao, S.S., S.J. Duffield, and N.J. Goodson, The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019. 33(3): p. 101423.
 76. Van der Heijde, D., et al., Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *The Journal of rheumatology*, 1997. 24(11): p. 2225-2229.
 77. Jenkinson, T.R., et al., Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of rheumatology*, 1994. 21(9): p. 1694-1698.

78. Yanık, B., et al., Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clinical rheumatology*, 2005. 24: p. 41-47.
79. Gatenby, P., R. Lucas, and A. Swaminathan, Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Current opinion in rheumatology*, 2013. 25(2): p. 184-191.
80. Yocum, D.E., et al., Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. 48(12): p. 3328-3337.
81. Gottenberg, J.E., et al., Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2016. 316(11): p. 1172-1180.
82. Mori, S. and Y. Ueki, Primary lack of efficacy of infliximab therapy for rheumatoid arthritis: pharmacokinetic characterization and assessment of switching to tocilizumab. *Modern Rheumatology*, 2011. 21(6): p. 628-636.
83. Fabbroni, M., et al., Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators of inflammation*, 2014. 2014(1): p. 862969.
84. Bhushan, V., et al., Real-life retention rates and reasons for switching of biological DMARDs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Frontiers in Medicine*, 2021. 8: p. 708168.
85. Gremese, E., et al., Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology*, 2014. 53(5): p. 875-881.
86. Ferrito, M., et al., Retention rate of tumor necrosis factor inhibitors, anti-interleukin 17, and anti-interleukin 12/23 drugs in a single-center cohort of psoriatic arthritis patients. *Reumatismo*, 2023. 75(2).
87. Rubbert-Roth, A., et al., Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*, 2019. 18(12): p. 102398.
88. Papamichael, K., et al., Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert review of clinical immunology*, 2019. 15(8): p. 837-848.
89. Bello, N., et al., Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*, 2016. 18: p. 1-7.
90. Carrasco-Querol, N., et al., Effectiveness and health benefits of a nutritional, chronobiological and physical exercise primary care intervention in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: SYNCHRONIZE + mixed-methods study protocol. *Medicine (Baltimore)*, 2023. 102(17): p. e33637.
91. Kim, S.H., et al., Effectiveness and drug retention of biologic disease modifying antirheumatic drugs in Korean patients with late onset ankylosing spondylitis. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 21555.

92. Zhang, H., et al., Smoking quantity determines disease activity and function in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2018. 37(6): p. 1605-1616.
93. Ward, M.M., et al., Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*, 2005. 53(5): p. 710-717.
94. Iannone, F., et al., Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine*, 2015. 82(3): p. 187-191.
95. Toy, S., D. Ozbag, and Z. Altay, The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *North Clin Istanbul*, 2017. 4(1): p. 52-59.
96. Durcan, L., et al., Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. *The Journal of rheumatology*, 2012. 39(12): p. 2310-2314.
97. Iannone, F., et al., Golimumab effectiveness in biologic inadequate responding patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis in real-life from the Italian registry GISEA. *Joint Bone Spine*, 2021. 88(1): p. 105062.
98. Goupille, P., et al., Real-life golimumab persistence in patients with axial spondyloarthritis: post-hoc results of the prospective observational cohort study, GO-PRACTICE. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2021. 40(7): p. 1352-1360.
99. Jones, A., et al., Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2018. 18(6): p. 641-652.
100. Favalli, E.G., et al., Efficacy and retention rate of adalimumab in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients after first-line etanercept failure: the FEARLESS cohort. *Rheumatology International*, 2020. 40: p. 263-272.
101. Van L m g, P., et al., Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *British Journal of Dermatology*, 2010. 163(4): p. 838-846.
102. Arma an, B., et al., Drug retention rate and predictive factors of drug survival for secukinumab in radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology International*, 2023. 43(1): p. 147-156.
103. Bilgin, E., et al., Predictors of drug retention and treatment response in axial spondyloarthritis patients treated with certolizumab: real-life results from the HURBIO registry. *Clin Exp Rheumatol*, 2019. 6.
104. Jeong, H., et al., Drug survival of tumor necrosis factor α inhibitors in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2018. 33(2): p. 407.
105. GEZER, H.H. and O. Pehlivan, Systemic immune-inflammation index and other inflammatory parameters in patients receiving biological or targeted synthetic DMARDs for inflammatory rheumatic disease. *Marmara Medical Journal*, 2022. 35(3): p. 316-322.

106. Boilard, E., et al., Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*, 2010. 327(5965): p. 580-583.
107. Scapini, P. and M.A. Cassatella, Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014. 124(5): p. 710-719.
108. Kurtul, B.E. and P.A. Ozer, Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review. *International Journal of Ophthalmology*, 2019. 12(12): p. 1951.
109. Gasparyan, A.Y., et al., The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*, 2019. 39(4): p. 345.
110. Asahina, A., et al., Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *The Journal of dermatology*, 2017. 44(10): p. 1112-1121.
111. Wu, J., L. Yan, and K. Chai, Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2021. 35(9): p. e23964.
112. Hao, X., et al., The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 10833.
113. Yang, Z., et al., Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *Apmis*, 2017. 125(10): p. 863-871.
114. Tanacan, E., et al., A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clinical and experimental dermatology*, 2021. 46(2): p. 286-291.
115. Dinçer Rota, D. and E. Tanacan, The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *International Journal of Clinical Practice*, 2021. 75(6): p. e14101.
116. Dincer, A. and S. Sezer, Systemic immune inflammation index as a reliable disease activity marker in psoriatic arthritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*, 2022. 32: p. 773-778.
117. Chen, J.H., et al., Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2017. 23(34): p. 6261-6272.
118. Hu, B., et al., Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(23): p. 6212-22.
119. Jomrich, G., et al., High Systemic Immune-Inflammation Index is an Adverse Prognostic Factor for Patients With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2021. 273(3): p. 532-541.

120. Qin, Z., et al., Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion: A Population-Based Study. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 863640.
121. Tian, B.W., et al., Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis. *Immunotherapy*, 2022. 14(18): p. 1481-1496.
122. He, L., et al., Association of the systemic immune-inflammation index with all-cause mortality in patients with arteriosclerotic cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2022. 9: p. 952953.
123. Li, H., et al., Physical activity attenuates the associations of systemic immune-inflammation index with total and cause-specific mortality among middle-aged and older populations. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 12532.
124. Yang, Y.L., et al., Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European journal of clinical investigation*, 2020. 50(5): p. e13230.
125. Gok, M. and A. Kurtul, A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2021. 55(2): p. 91-96.
126. Li, S., et al., Prognostic value of systemic immune–inflammation index in acute/subacute patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke and vascular neurology*, 2020. 5(4).
127. Kim, J.-W., et al., Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still’s disease. *Clinical Rheumatology*, 2021. 40: p. 661-668.
128. Kim, Y., et al., Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*, 2019. 24(7): p. 711-717.
129. Liu, B., et al., The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. *Arthritis Research & Therapy*, 2023. 25(1): p. 1-10.
130. Tang, Y., et al., Systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2018. *Frontiers in Immunology*, 2022. 13: p. 975400.
131. Yan, J., et al., Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker to monitor ulcerative colitis. *Current Medical Research and Opinion*, 2023. 39(10): p. 1321-1328.
132. Wu, D., et al., Association between Handgrip Strength and the Systemic Immune-Inflammation Index: A Nationwide Study, NHANES 2011-2014. *Int J Environ Res Public Health*, 2022. 19(20).
133. Xie, R., et al., Association between SII and hepatic steatosis and liver fibrosis: A population-based study. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 925690.

134. Wang, J., et al., Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression. *Clin Interv Aging*, 2021. 16: p. 97-105.
135. Tang, Y., et al., Systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2018. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 975400.
136. Kelesoglu Dincer, A.B. and S. Sezer, Systemic Immune Inflammation Index as a Reliable Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022. 32(6): p. 773-778.
137. Yorulmaz, A., et al., Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J*, 2020. 46(4): p. 352-357.
138. Xu, Y., et al., Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clinical Rheumatology*, 2022. 41(7): p. 1989-2000.
139. Song, M., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 464.
140. Lowsby, R., et al., Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J*, 2015. 32(7): p. 531-4.
141. Jiang, J., et al., The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2019. 37(8): p. 1482-1489.
142. Niu, D., et al., Serum biomarkers to differentiate Gram-negative, Gram-positive and fungal infection in febrile patients. *J Med Microbiol*, 2021. 70(7).
143. Li, W., et al., Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, 2021. 12: p. 686983.
144. Lee, M.J., et al., Relation Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*, 2016. 118(9): p. 1323-1328.
145. Adamstein, N.H., et al., The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J*, 2021. 42(9): p. 896-903.
146. Park, J.M., Neutrophil-to-lymphocyte ratio in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017. 82(1): p. 225-226.
147. Lee, P.Y., et al., Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Development of Immune-Related Adverse Events and Outcomes from Immune Checkpoint Blockade: A Case-Control Study. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(6).
148. Fest, J., et al., The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*, 2019. 34(5): p. 463-470.
149. Larosa, D.F. and J.S. Orange, 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(2 Suppl): p. S364-9; quiz S412.

150. Buonacera, A., et al., Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(7).
151. Gasparyan, A.Y., et al., The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*, 2019. 39(4): p. 345-357.
152. Kurtul, A. and M. Duran, The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients. *Biomark Med*, 2017. 11(1): p. 43-52.
153. Liu, X., et al., The lymphocyte-monocyte ratio predicts tumor response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer who received definitive chemoradiotherapy. *Onco Targets Ther*, 2017. 10: p. 871-877.
154. Guo, Y.-H., et al., The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(12): p. 20011.
155. Hu, P., et al., Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One*, 2014. 9(9): p. e108062.
156. Li, Y., et al., Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2017. 7(3): p. e013206.
157. Sierzega, M., et al., Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(3): p. 808-815.
158. Gasparyan, A.Y., et al., Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*, 2011. 17(1): p. 47-58.
159. Şahin, A., et al., Can Mean Platelet Volume Be a Surrogate Marker of Inflammation in Rheumatic Diseases? *West Indian Med J*, 2015. 65(1): p. 165-169.
160. Yuri Gasparyan, A., et al., Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*, 2011. 17(1): p. 47-58.
161. Bitik, B., Acute phase markers in rheumatology practice. *Ulusal Romatoloji Dergisi*, 2019. 11(1): p. 33.
162. Chen, C.-H., D.T.Y. Yu, and C.-T. Chou, Biomarkers in spondyloarthropathies. *Molecular mechanisms of spondyloarthropathies*, 2009: p. 122-132.
163. Wolfe, F., et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Elsevier.
164. Wolfe, F., et al., The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 2010. 62(5): p. 600-610.
165. Organization, W.H., Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.

166. Choe, J.-Y. and S.-K. Kim, Association between hematological indices and disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with janus kinase inhibitors for 24 weeks. *Medicina*, 2022. 58(3): p. 426.



8. EKLER

Ek-1: Benzerlik



TEZ

Yazar : DENİZ ŞAHİNKAYA Sayfa Sayısı : 59 Kelime Sayısı : 11358 Karakter Sayısı : 79245

ORJİNALLİK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%21	-	-	-

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Postmenopozal osteoporotik ve osteopenik kadınlarda kinezyofobi: demografik özellikler, düşme korkusu, öz etkililik-yeterlilik algısı, psikolojik durum ve yaşam kalitesi ilişkisi	<%1
2	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Massachusetts general hospital bilişsel ve fiziksel işlev anketi türkçe versiyonu: bir güvenilirlik geçerlilik çalışması	<%1
3	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Ankilozan spondilit hastalarında beden imajı ve görünüş kaygısı: Benlik saygısı, hastalık algısı, emosyonel durum, iş ve sosyal yaşama katılım ile ilişkisi	<%1
4	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaiskelet kas kütle indeksi: yorgunluk, uyku bozukluğu, yaşam kalitesi ve fonksiyonel performans ile ilişkisi	%2
5	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Covid-19 pandemisi sırasında inflamatuvar romatolojik hastalıklarda ilaç uyumu ve belirleyen faktörler	<%1
6	Bingöl Üniversitesi - Bingöl ekolojik koşullarında bazı nohut (Cicer arietinum L.) çeşitlerinin verim ve kalite özelliklerinin belirlenmesi	<%1

Ek-2: Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/23-

05.02.2024

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Kıvanç Cengiz

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Spondiloartropatilerde tedavi cevabının öngörülmesinde sistemik immün inflamasyon indeksi kullanılabilir mi? başlıklı OMÜ KAEEK 2024/10 Karar nolu nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 17.01.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

