

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

SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA SERUM  
NEOPTERİN DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE  
FONKSİYONELLİK İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. AYZA KILIÇ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. FERİDE NUR GÖĞÜŞ

ANKARA  
MAYIS 2025

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA SERUM  
NEOPTERİN DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE  
FONKSİYONELLİK İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYZA KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. FERİDE NUR GÖĞÜŞ**

**ANKARA  
MAYIS 2025**

## TEŞEKKÜR

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim ve tez danışmanlık sürecim boyunca destek ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle daima yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Feride Nur GÖĞÜŞ hocama en içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Tezimin laboratuvar çalışmasını yürütmememde bana destek olan, Gazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi, değerli hocam Prof. Dr. Cemalettin AYBAY'ya teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, meslek hayatımda bana rol model olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ülkü Nesrin DEMİRSOY, Prof. Dr. Belgin KARAOĞLAN, Prof. Dr. Jale MERAY, Prof. Dr. Gülçin KAYMAK KARATAŞ, Prof. Dr. Murat ZİNNUROĞLU, Prof. Dr. Zafer GÜNENDİ, Prof. Dr. Gökhan TUNA, Dr. Öğr. Üyesi Ayça UTKAN KARASU, Dr. Öğr. Üyesi Levent KARATAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Rezan KOÇAK ULUCAKÖY'e teşekkür ederim.*

*Destekleri ve dostluklarıyla yanımda olan asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızda görev yapan tüm fizyoterapist, hemşire ve idari personelimize içtenlikle teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca beni destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem Sona MAMEDOVA, babam Serdar MAMEDOV ve her zaman yanımda olan canım ablam Dinara MAMEDOVA'ya minnettarım.*

*Her koşulda yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle güç veren canım eşim Muhammed KILIÇ'a ve varlıklarıyla kalbimi ısıtan, huzur kaynağım olan güzel kızlarım Eda KILIÇ ve Sude KILIÇ'a sonsuz teşekkür ederim.*

Dr. Ayza KILIÇ

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	vi
RESİMLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Spondiloartropatiler.....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etiyoloji .....	5
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik Bulgular .....	6
2.1.5.1 Radyografik Spondiloartropati.....	6
2.1.5.2. Psöriatik Artrit.....	8
2.1.5.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığına Bağlı Spondiloartropati .....	9
2.1.5.4. Reaktif Artrit .....	9
2.1.6. Tanı ve Sınıflama Kriterleri.....	10
2.1.6.1. Sınıflama Kriterleri .....	10
2.1.6.2. Fizik Muayene.....	11
2.1.6.3. Laboratuvar Bulguları .....	14

2.1.6.4. Görüntüleme Bulguları .....	14
2.1.7. Tedavi .....	17
<b>2.2. Serum Neopterin.....</b>	<b>18</b>
2.2.1. Tanım.....	18
2.2.2. Serum Neopterin Düzeyinin Ölçümü .....	18
2.2.3. Spondiloartropati Hastalarında Serum Neopterin Düzeyi .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>20</b>
3.1. Örneklem Büyüklüğü.....	20
3.2. Olgu seçimi.....	20
3.3. Değerlendirme .....	23
3.4. Neopterin Ölçümü .....	24
3.5. İstatistiksel Yöntemler .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>8. ÖZET .....</b>	<b>60</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>62</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>64</b>
10.1. Ek 1. Olgu rapor formu .....	64
10.2. Ek 2. BASDAİ.....	65
10.3. EK 3. BASFİ .....	66

## TABLÖLAR

Tablo 1. Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu kriterleri .....	11
Tablo 2. Sakroileitin Radyolojik Evrelemesi .....	16
Tablo 3. Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması .....	27
Tablo 4. Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sigara Kullanımı ve Ek Hastalık Varlığı Durumlarına Göre Karşılaştırılması.....	28
Tablo 5. Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol Grupları Hastalık Aktivitesi.....	30
Tablo 6. SpA Hastaları Hastalık Aktivitesi Verileri.....	31
Tablo 7. Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	32
Tablo 8. SpA, Aktif RA ve SK Grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 9. PSpA, Aktif RA ve SK Grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	37
Tablo 10. AksSpA ve pSpA Hastalarında Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ, BASFİ Arasındaki İlişki.....	41
Tablo 11. Aktif RA Hastalarında ve Sağlıklı kontrol Grubunda Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, DAS28 CRP, DAS28, ESH Arasındaki İlişki.....	42

Tablo 12. SpA Hastalarında Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ, BASFİ Arasındaki İlişki ..... 43



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Spondiloartropati alt grupları. ....	4
Şekil 2. Çalışma gruplarının biyolojik DMARD kullanımı .....	29
Şekil 3. Çalışma gruplarının ESH düzeyi için kutu grafiği.....	32
Şekil 4. Çalışma gruplarının serum neopterin düzeyi için kutu grafiği.....	33
Şekil 5. Çalışma gruplarının CRP düzeyi için kutu grafiği.....	34
Şekil 6. SpA, Aktif RA ve SK grupları arasında ESH düzeyi için kutu grafiği.....	35
Şekil 7. SpA, Aktif RA ve SK grupları serum neopterin düzeyi için kutu grafiği...	36
Şekil 8. SpA, Aktif RA ve SK grupları CRP düzeyi için kutu grafiği .....	37
Şekil 9. PSpA, Aktif RA ve SK grubu ESH düzeyi için kutu grafiği .....	38
Şekil 10. PSpA, Aktif RA ve SK grupları CRP düzeyi için kutu grafiği .....	39
Şekil 11. PSpA, Aktif RA ve SK grupları serum neopterin düzeyi için kutu grafiği40	

## RESİMLER

Resim 1. Entez bölgeleri. ....	7
Resim 2. Periferik eklemler.....	8
Resim 3. Radyografik spondiloartropati hastasının postürü. ....	12
Resim 4. Pelvis radyografisi.....	16
Resim 5. Vertebra radyografisi. ....	17

## KISALTMALAR

<b>ACR:</b>	Amerikan Romatoloji Birliği
<b>AksSpA:</b>	Aksiyal spondiloartropati
<b>ASAS:</b>	Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu
<b>ASDAS:</b>	Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru
<b>BASDAİ:</b>	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
<b>BASFI:</b>	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
<b>C:</b>	Servikal
<b>CH:</b>	Crohn hastalığı
<b>CRP:</b>	C Reaktif Protein
<b>DAS28:</b>	Hastalık Aktivite Skoru 28
<b>DİF:</b>	Distal interfalangeal
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMARD:</b>	Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
<b>ELISA:</b>	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi
<b>ESH:</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FABERE:</b>	Fleksiyon, Abdüksiyon, Dış Rotasyon ve Ekstansiyon
<b>FTR:</b>	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
<b>GSD:</b>	Genel Sağlık Durumu
<b>GTP:</b>	Guanozin Trifosfat
<b>HES:</b>	Hassas Eklem Sayısı

<b>HLA:</b>	İnsan Lökosit Antijeni
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>İBH:</b>	İnflamatuvar Barsak Hastalığına
<b>İg:</b>	İmmunglobulin
<b>İL:</b>	İnterlökin
<b>L:</b>	Litre
<b>m<sup>2</sup></b>	Metre kare
<b>Maks:</b>	Maksimum
<b>Mg:</b>	Miligram
<b>Min:</b>	Minimum
<b>MKF:</b>	Metakarpofalangeal
<b>mm:</b>	Milimetre
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>N</b>	Sayı
<b>NK:</b>	Doğal Öldürücü
<b>nmol:</b>	Nanomol
<b>Nr-aksSpA:</b>	Radyografik Olmayan Aksiyal Spondiloartropati
<b>NSAİİ:</b>	Nonsteroid Antiinflamuar İlaç
<b>PIF:</b>	Proksimal İnterfalangeal
<b>PsA:</b>	Psöriatik Artrit
<b>PSpA:</b>	Periferik Spondiloartropatiler
<b>RA:</b>	Romatoid Artrit

<b>R-aksSpA:</b>	Radyografik Aksiyal Spondiloartropati
<b>ReA:</b>	Reaktif Artrit
<b>SK</b>	Sağlıklı Kontrol
<b>ŞES:</b>	Şiş Eklem Sayısı
<b>SpA:</b>	Spondiloartropatiler
<b>Th:</b>	T yardımcı
<b>TK:</b>	Tirozin Kinaz
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktörü
<b>ÜK:</b>	Ülseratif Kolit
<b>VAS:</b>	Vizuel Analog Skala
<b>VEGF:</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA), ortak klinik, radyografik ve genetik özelliklere sahip bir grup inflamatuvar hastalıktır. Spondiloartropatiler, aksiyal spondiloartropatiler (aksSpA) ve periferik spondiloartropatiler (pSpA) olarak iki ana gruba ayrılır (1-3). Aksiyal spondiloartropati grubunun içinde radyografik aksiyal spondiloartropati (r-aksSpA) ve radyografik olmayan aksiyal spondiloartropati (nr-aksSpA) yer alır. Periferik spondiloartropati grubunun içinde ise psöriatik artrit, reaktif artrit ve inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartropati yer alır (2, 4). İnflamatuvar omurga ağrısı ve entezit bu hastalık ailesinin ayrıca özelliğidir. Radyografik spondiloartropati hastalarının aktivasyon evresinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artış olabilir. Ancak laboratuvar bulguları ve hastalık aktivasyonunun ilişkisi sınırlıdır. Radyografik spondiloartritli hastaların %60'ında CRP ve ESH konsantrasyonu hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir (5, 6). Hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi ileride gelişebilecek kalıcı deformiteleri engellemek açısından önemlidir. Mevcut laboratuvar yöntemleri hastalık aktivasyonunun değerlendirmesinde yardımcı olmamaktadır.

Neopterin, özellikle hücrel immün mekanizmaların aktive olduğu patolojilerde bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Kolay ölçülebilir olması ve tanı, prognoz ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli olabilir (7, 8). Neopterin, guanozintrifosfat'tan interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) tarafından aktive edilen T hücrelerin uyarısı ile makrofajlarca üretilir (7-9) Otoimmün hastalıkların

patogenezinde hücrel immün olayların katkısı olduğu düşünölmektedir. Neopterin özellikle otoimmün hastalıkların erken evrelerinde artmaya başlar, dolayısıyla bir biyobelirteç olarak neopterin, otoimmün hastalıkların aktivitesini ve yaygınlığını göstermede kullanılabilir (8, 10, 11). Romatoid artrit (RA) hastalarında yapılan bir çalışma, hastalar ve kontrol grupları arasında serum neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir (12).

Literatüre bakıldığında r-aksSpA serum neopterin düzeyinin hastalık aktivitesini araştıran sadece iki çalışma vardır. Bu çalışmalar hastalar aktif ve inaktif gruba ayrılmıştır, ancak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır (13). Bu nedenle bu alanda farklı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı aksiyal ve periferik SpA hastalarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonellik ile serum neopterin düzeylerinin ilişkisini belirlemektir. Çalışmanın hipotezi spondiloartropati hastalarında serum neopterin düzeyi hastalık aktivitesi ve fonksiyonellik ile ilişkilidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Spondiloartropatiler**

#### **2.1.1. Tanım**

Spondiloartropatiler, ortak klinik, radyografik ve genetik özelliklere sahip bir grup inflamatuvar hastalıktır. Spondiloartropatiler, aksiyal spondiloartropatiler ve periferik spondiloartropatiler olarak iki ana gruba ayrılır (1, 2). AksSpA grubunun içinde radyografik spondiloartropati ve radyografik olmayan spondiloartropati yer alır. Periferik spondiloartropati grubunun içinde ise psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA) ve inflamatuvar barsak hastalığına (İBH) bağlı spondiloartropati yer alır (2, 4), (şekil 1.). Spondiloartropatiler esas olarak inflamatuvar bel ağrısı, omurga ve periferik eklemlerde inflamatuvar tutulum ile eklem hareket kısıtlılıklarına sebep olur. Bununla birlikte bu hastalık grubunda periferik artrit, entezit, daktilit, sakroileit, psöriatik cilt tutulumu, kronik inflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve işitme kaybı görülebilir (14).

# Spondiloartropatiler

Aksiyal Spondilartropati	Periferik Spondiloartropati
1. Radyografik spondiloartropati 2. Radyografik olmayan Aksiyal	1. Psöriatik Artrit 2. İnflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartropati 3. Reaktif artrit

Şekil 1. Spondiloartropati alt grupları.

## 2.1.2. Epidemiyoloji

Spondiloartropatilerin prevalansı popülasyonlara göre farklılık gösterir. R-aksSpA prevalansı insan lökosit antijeni (HLA) B27 pozitifliği ile paraleldir. Avrupa ve doğu Asya kökenlilerde prevalans %0,2-0,7 arasında değişmekte, Japonya ve Afrika kökenlilerde ise daha az görülmektedir (15). ReA sıklığı gelişmiş ülkelerde cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı alınan önlemler ve hijyen kurallarının benimsenmesinden sonra önemli ölçüde azalmıştır (16). Psoriasis prevalansı genel popülasyonda %1-3 oranında görülür. Psoriasis hastalarının %20-30'da psöriatik artrit gelişir (17). PsA kadın/erkek oranı benzerdir, siyah ırkta ve Asyalılarda nadir görülür (18). İBH prevalansı beyaz ırkta %0,1-0,2 arasında görülür, erkek/kadın oranı eşittir. Asya ve Afrika kökenlilerde nadir

görülür (15). Crohn hastalığında (CH) periferik artrit %10-20 görülürken, ülseratif kolitte (ÜK) %5-15 görülür (19).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Otoimmün hastalıkların birçoğunda olduğu gibi spondiloartropatilerin etiyojisinde de genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (2). Yapılan genetik çalışmalarda SpA'lardan özellikle r-aksSpA ve psöriatik artrit HLA-B27 ile güçlü bir ilişkisi bulunmuştur. R-aksSpA'da HLA-B27 pozitifliği %90'a yakındır. Spondiloartropati aile öyküsüne sahip olmak, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, erkek cinsiyet bu hastalıklarla ilişkili bazı risk faktörleridir (20).

### **2.1.4. Patogenez**

Spondiloartropatilerin patofizyolojisinde aktif makrofajlar, nötrofiller, CD4(+) ve CD8(+) T lenfositler, T yardımcı 17 hücresi (Th17), doğal öldürücü hücreler (NK) ve pro-inflamatuar sitokinler rol alır. Aktif makrofaj ve lenfositlerden salınan tümör nekroz faktörü(TNF)- $\alpha$ , interlökin (İL) 1, İL-6, İL-17, İL-23 gibi pro-inflamatuar sitokinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiojenik 2 büyüme faktörleri, tirozin kinaz (TK) ailesinden Janus kinaz sinyal yolağı da patogenezde rol oynamakta (2, 16, 21).

Histopatolojik olarak SpA'da inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu karakteristiktir. Buna karşın RA'da baskın olarak kemik erozyonları görülür. Bunun temel nedeni ise SpA hastalarında sinovyal dokuda nötrofiller, makrofajlar ve damarlanma artışı görülürken, RA'da lenfoid agregatlar, dentritik

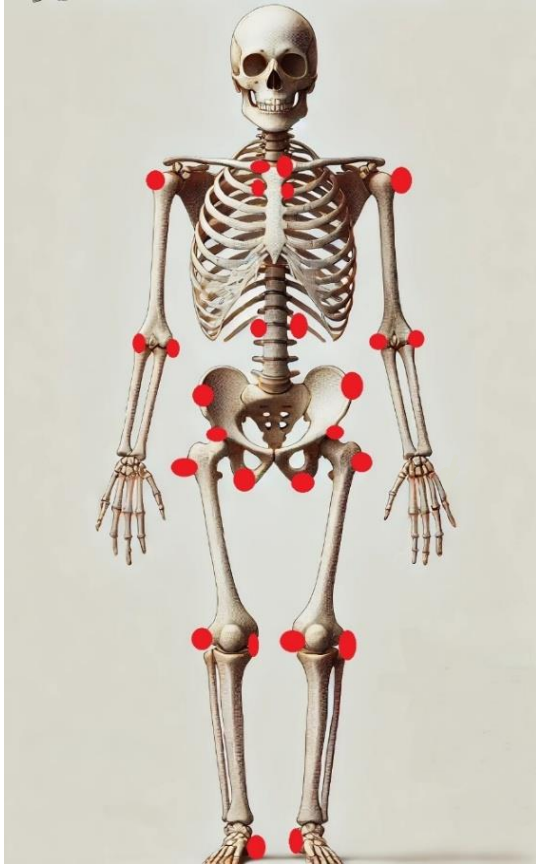
hücreler, hücre hiperplazisi ve sitruline proteinler görülür. Bu farklılığın nedeni SpA hastalığının patogenezinde doğal bağışıklık rol oynarken, RA'da kazanılmış bağışıklık rol almakta (2, 22).

## **2.1.5. Klinik Bulgular**

### **2.1.5.1 Radyografik Spondiloartropati**

Radyografik-aksiyal spondiloartropatinin ilk belirtileri genellikle geç ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde görülür. 45 yaşından sonra ortaya çıkması oldukça nadirdir. Erkek/kadın oranı 3:1'dür (23). R-aksSpA hastalarının genellikle ilk yakınması sırt-bel bölgesinde ağrı ve sabah tutukludur. R-aksSpA'ya bağlı inflamatuvar bel ağrısı sabaha karşı ve istirahat sırasında artan, hareketle azalan ağrı ve eklem sertliği şeklinde tarif edilir. Ağrı genellikle derin gluteal bölgede hissedilir, ilk önce tek taraflıdır sonra ise iki tarafta da hissedilir. Sabah tutukluğu 3 saat sürebilir (24). Tendonların kemiğe yapışma bölgesinde enflamasyonu anlamına genel entezit görülebilir. Kostosternal bileşke, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller, topuklar, aşil tendonu, plantar fasya gibi eklem dışı kemik yapılarında hassasiyete neden olur (Resim 1.). Hastalığın erken evresinde torasik omurgaların tutulumu, kostosternal ve manibrosteral eklemlerin enteziti ile birlikte göğüs ağrısı gelişebilir. Buna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma görülebilir. R-aksSpA'da ekstra aksiyal en sık tutulan eklemler omuz ve kalçadır (25). Ayak bilekleri, dizler ve daha az oranda sternoklaviküler eklem, temporomandibular eklem ve el ve ayakların küçük eklemleri gibi diğer periferik eklemler de

etkilenebilir (26),(Resim 2.). R-aksSpA'da akut ön üveit, asendan aortit, aort kapak yetemezliği, kalp ileti bozuklukları, kardiyomegali, perikardit, akciğerlerin üst loblarında fibrozis, İmmunglobulin A (İg A) nefropatisi, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis gibi kas-iskelet sistemi dışı tutulum görülebilir (27). R-aksSpA'da nörolojik etkilenme genellikle omurga kırığı, atlantoaksiyal subluksasyon veya kauda equina sendromu ile ilişkilidir (24).



**Resim 1.** Entez bölgeleri.

Görsel Chat GPT-4o aracılığıyla oluşturuldu, üzerinde entez bölgeleri işaretlendi



**Resim 2.** Periferik eklemler.

Görsel Chat GPT-4o aracılığıyla oluşturuldu, üzerinde periferik eklemler işaretlendi

### **2.1.5.2. Psöriatik Artrit**

Psöriatik artrit cilt tutulumundan önce, aynı anda veya sonra gelişebilir (17). Psöriazis hastalarının çoğunda deri tutulumu eklem tutulumundan önce gelişir. Psöriatik deri tutulumu olan hastalarının yaklaşık %30'da artrit gelişebilir. Tırnak, saçlı deri, intergluteal bölge tutulumu ve ters fenotipe sahip hastalarda artrit gelişme riski daha yüksektir (28).

Eklemlerin etkilenmesi, asimetrik oligoartiküler, poliartiküler, distal interfalangeal baskın, arteritis mutilans ve aksiyal etkilenme olmak üzere beş grupta sınıflandırılabilir (18). Entezit, akut ve kronik daktilit, tırnakta pitting ve onikoliz, ön üveit, inflamatuvar gibi eklem dışı tutulum görülebilir (29, 30).

### **2.1.5.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığına Bağlı Spondiloartropati**

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit genellikle eroziv değildir ve geri dönüşlü olabilir. Klinik prezentasyona göre 2 tipi tanımlanmıştır. Tip 1: daha çok diz ve ayak bileği eklemlerini tutar, 10 haftadan kısa sürer, HLA-B27 ilişkilidir ve İBH hastalık aktivitesi ile paralel seyrederek. Tip 2: daha çok metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerini tutar, kronik seyirli, barsak hastalığından bağımsızdır ve HLA-B44 ile ilişkilidir (31). Periferik artrit genellikle ÜK aktivitesiyle paralel seyrederek, CH'da ise bu durum görülmez. Total kolektomi yapılan hastaların yarısında artritte remisyon görülmektedir (32). İBH'ya bağlı spondiloartropatide entezopati, daktilit, tendinit, periostit, çomak parmak, granümatöz lezyonlar (eklemlerde ve kemiklerde), osteoporoz ve osteomalazi gibi diğer periartiküler belirtiler de görülebilir (33). İnflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartropatilerde akut ön üveit, aort yetmezliği, kalp iletim bozuklukları, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum gibi eklem dışı tutulumlar görülebilir (31).

### **2.1.5.4. Reaktif Artrit**

Reaktif artrit, genel olarak ürogenital veya gastrointestinal sistem olmak üzere eklem dışı enfeksiyon sonrası 4 hafta içinde ortaya çıkan steril bir

inflatuar sinovittir (34). Ateş, halsizlik ve yorgunluk gibi genel semptomlarla başlayıp ardından asimetrik, monoartiküler inflamatuvar artrit gelişir (16). Alt ekstremitte daha sık tutulur, sakroileit, aşil tendiniti, plantar fasiit ve daktilit görülebilir. Üretrit, servisit, konjonktivit ve mukokutanöz lezyonlar eklem dışı tutulum olarak görülebilir. Reaktif artrit tipik deri belirtisi, avuç içi veya ayak tabanında ağrısız papüloskuamöz döküntü olan keratoderma blennorrhagicum ve glans penisin ağrısız, serpijinöz ülserasyonunu olan sinsiinat balanittir (35).

## **2.1.6. Tanı ve Sınıflama Kriterleri**

### **2.1.6.1. Sınıflama Kriterleri**

Spondiloartropatiler için 2009 yılında Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu

(ASAS), (tablo 1.) sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (36).

**Tablo 1.** Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu kriterleri

<b>Bel ağrısının süresi <math>\geq 3</math> ay ve Başlangıç yaşı <math>&lt; 45</math> yaş olan hastalar</b>	<b>Sadece periferel semptomu olan hastalar</b>
Görüntülemelerde sakroileit artı $\geq 1$ SpA bulgusu veya HLA-B27 pozitifliği artı $\geq 2$ SpA bulgusu	Artit veya entezit veya daktilit artı $\geq 1$ SpA bulgusu veya $\geq 2$ diğer SpA bulguları
<b>SpA Bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• Artrit</li><li>• Entezit(topuk)</li><li>• Üveit</li><li>• Daktilit</li><li>• Psöriazis</li><li>• CH/ÜK</li><li>• NSAİİ iyi yanıt</li><li>• SpA için aile öyküsü</li><li>• HLA-B27</li><li>• Artmış CRP</li></ul>	<b><math>\geq 1</math> SpA bulgusu</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Üveit</li><li>• Psöriazis</li><li>• CH/ÜK</li><li>• Öncül Enfeksiyon</li><li>• HLA-B27</li><li>• Görüntülemelerde sakroileit</li></ul> veya <b><math>\geq 2</math> diğer SpA bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artrit</li><li>• Entezit</li><li>• Daktilit</li><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• SpA için aile öyküsü</li></ul>

SpA: Spondiloartropati, CH: Crohn hastalığı, ÜK: Ülseratif kolit, HLA: İnsan lökosit antijeni, CRP: C reaktif protein

### 2.1.6.2. Fizik Muayene

Spondiloartropati hastalarında fizik muayene ile esas olarak omurganın hareket açıklığı, göğüs ekspansiyonu ve sakroiliak eklem değerlendirilir. Omurga hareket açıklığı için: Schober, modifiye Schober, yer-parmak mesafesi, tragus duvar mesafesi ve oksiput duvar mesafesi ölçülür. Sakroiliak eklem ise sakroiliak

eklem kompresyonu, Gaenslen ve FABERE (fleksiyon, abdüksiyon, dış rotasyon ve ekstansiyon) testleri ile değerlendirilir (2).

Hastalığın ilerlemesi ile hastada bazı postür bozuklukları görülebilir: Lomber lordoz düzleşir, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur ve torakal kifoz gelişmesiyle birlikte anterofleksiyon postürü gelişir (37). Ağırlık merkezi öne doğru kayar bu da artmış diz fleksiyonu ile kompanse edilir. Abdominal solunum ön planda olması nedeniyle hastanın karnı bombeleşir (Resim 3). Periferik eklem tutulumu var ise ilgili eklemlerde ağrı ve hareket kısıtlılığı görülebilir (38).



**Resim 3.** Radyografik spondiloartropati hastasının postürü.

Kaynak: Hidayat İsmailov tarafından çizilmiştir.

Spondiloartropati hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilmiş ölçekler bulunmaktadır. Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) bunların başlıcalarıdır. Ayrıca SpA hastalarında fonksiyonelliği değerlendirmek için de Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir.

Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru, SpA hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için onaylanmış, oldukça ayırt edici ölçek olarak geliştirilmiştir. ASDAS değerlendirilmesinde hastanın sırt ağrısı, hastalık aktivitesi hakkında global değerlendirme, periferik eklem ağrısı ve şişliği, sabah tutukluğunun süresi visual analog skala (VAS) ile değerlendirilir, ayrıca CRP veya ESH değeri not edilir. Tüm değerler bilgisayar programına girilerek hesaplama yapılır (39).

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması olan, SpA hastalarının hastalık aktivitesini değerlendiren ölçektir (40, 41). Altı ana başlık altında hastanın şikayetleri sorgulanır ve VAS'a göre puan verilir.

1. Hastanın genel halsizlik yorgunluk seviyesi
2. Boyun, bel ve kalça ağrısının seviyesi
3. Periferik eklemlerin şişlik ve ağrı seviyesi
4. Vücutta dokunma ve baskı ile oluşan ağrı ve rahatsızlık seviyesi
5. Uyandıktan itibaren hissedilen genel rahatsızlık hissi
6. Sabah uyandığında sabah tutukluğunun süresi

$$\text{Hesaplama BASDAİ} = (1+2+3+4 + (5+6)/2)/5$$

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonelik İndeksi, SpA hastalarının fonksiyonel kapasitesini belirlemek ve izlemek amacıyla tasarlanmış, kolayca uygulanabilir, duyarlı ve güvenilir bir ölçüm aracıdır. Bu indeks, hastaların öne eğilme, uzanma, dik durma, pozisyon değiştirme, merdiven çıkabilme ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yetilerini sorgulayan on maddelik bir ankete dayanır. Her soru VAS kullanılarak değerlendirilir ve elde edilen toplam puanın 10'a bölünmesiyle nihai puan hesaplanır. BASFI'nin Türkçe sürümünün geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (42, 43).

### **2.1.6.3. Laboratuvar Bulguları**

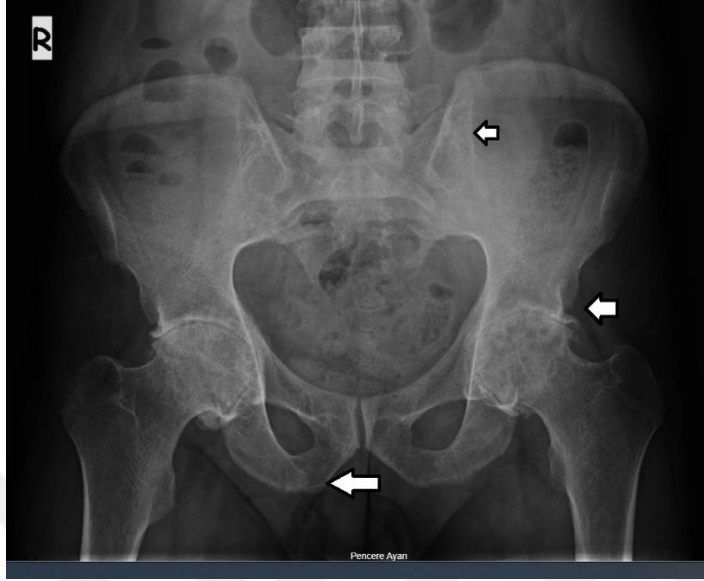
Spondiloartropati hastalarının aktivasyon evresinde ESH ve CRP düzeyinde artış olabilir. Ancak laboratuvar bulguları ve hastalık aktivasyonunun ilişkisi sınırlıdır. R-aksSpA hastalarında CRP ve ESH her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değil (5). ESR ve CRP değerlerinin normal olması aktif hastalığı dışlamaz ve hastalık aktivitesi değerlendirmesine birbirine üstün bulunmamışlar (44). HLA-B27 pozitifliği karakteristik inflamatuvar bel ağrısı varlığında tanı için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (2).

### **2.1.6.4. Görüntüleme Bulguları**

Spondiloartropatiler tanısında direk radyografi ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Erken evresinde sakroiliak eklemlerde eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemik rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zamanla eklemlerde fibrozis, kalsifikasyon, ossifikasyon ve kemik ankilozu gelişir. Sakroileit radyolojik olarak New York kriterlerine göre evrelenir (tablo 2), (38, 45). Direk

radyografi ile entezit bulgusu olarak ligament ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları ve saçaklanma gözlenebilir (Resim 4). Vertebra radyografisinde vertebralarda kareleşme, köşelerinde skleroz artışından kaynaklı parlak beyaz görünüm Romanus lezyonları, annulus fibrozus ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile vertebra cisimleri arasında köprüler oluşur (Resim 5), (38, 46). R-aksSpA ve İBH'ya bağlı spondiloartropatide sindezmozitler bilateral ve simetrik olup, tutulum noktaları birbirini takip eden vertebra cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır. Buna marjinal sindezmozit denir (38). ReA ve psoriatik artritte sindezmozitler asimetrik yerleşimlidir ve vertebra kenarından başlamaz (47). Ön-arka torako-lomber grafide , çok seviyeli, simetrik sindezmozit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu 'bambu kamışı' görünümü ortaya çıkar (46). Apofizer eklemlerin sklerozu, bu eklemlerdeki ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise 'üçlü tren rayı' belirtisi olarak adlandırılır. Kalça ve omuz radyografilerinde ise eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemik düzensizliği ve sklerozu, osteofit oluşumu ve eklem ankilozu görülebilir (38).

Konvansiyonel radyografi hastalığın erken döneminde normal olabilir (48). İnflamatuar bel ağrısının başlangıcından direk radyografide sakroileit bulgusu çıkana kadar geçen süre 10 yılı bulabilmekte, bu nedenle özellikle hastalığın erken evresinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nr-aksSpA tanısında daha faydalıdır (49). MRG ile sakroileit tanısı koymak için subkondral kemik iliği ödemi veya osteit varlığı görülmelidir. MRG'de kronik enflamasyon bulguları, skleroz, erozyon, yağ birikimi ve kemiksi köprüler olarak görülür (46).

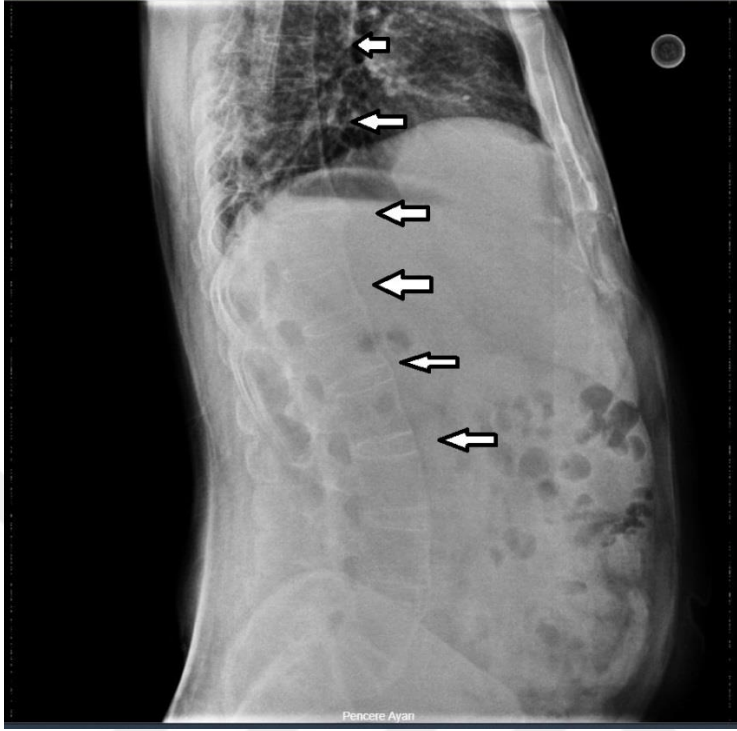


**Resim 4. Pelvis radyografisi.**

Evre 4 sakroileit, entez bölgelerinde saçaklanmalar, kalça eklem aralığında daralma. (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, FTR Anabilim Dalı Arşivi)

**Tablo 2. Sakroileitin Radyolojik Evrelemesi**

Sakroileitin Radyolojik Evrelemesi	
<b>Evre 0</b>	Normal
<b>Evre 1</b>	Şüpheli değişiklikler
<b>Evre 2</b>	Minimal anormallikler: eklem mesafesi normal, küçük erozyon ve skleroz alanları
<b>Evre 3</b>	Belirgin anormallikler: erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz gibi bulgulardan biri veya birkaçının eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit
<b>Evre 4</b>	Şiddetli anormallik: total ankiloz



**Resim 5. Vertebra radyografisi.**

Vertebralarda kareleşme, vertebra cisimleri arasında köprüleşme. (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, FTR Anabilim Dalı Arşivi)

### 2.1.7. Tedavi

Spondiloartropati tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavi hasta eğitimi, fizyoterapi, ilaç tedavisi ve cerrahi yaklaşımları içermektedir. İlaç tedavisi olarak ilk basamak nonsteroid antiinflamuar ilaç (NSAİİ) kullanılmaktadır. Tek başına NSAİİ ile birçok hastada semptomlar ve radyografik ilerleme kontrol altına alınmaktadır (50). Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) arasında sülfasalazin ve metotreksat özellikle periferik eklem tutulumunda tercih edilmektedir. Nr-aksSpA'da apremilast, talidomid ve lenflunomid önerilmemektedir. Apremilast ve abatasept psöriatik artritte etkili iken nr-

aksSpA'da etkisiz bulunmuştur (51). Biyolojik ajan olarak TNF- $\alpha$ , İL-17 ve İL12/23 blokörleri ve janus kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır (50).

## **2.2. Serum Neopterin**

### **2.2.1. Tanım**

Serum neopterin, vücuttaki hücrel immün aktivasyonun bir belirteci olarak kullanılır. Neopterin, guanozin trifosfat'tan biyosentetik olarak türetilen bir pteridin sınıfı bileşiktir ve bağışıklık sisteminin pro-inflamatuar durumu hakkında bilgi verir (9, 10). Neopterin, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) tarafından aktive edilen T-lenfositlerin makrofajlara etki etmesiyle guanozin trifosfat (GTP)'tan üretilir (10). Neopterin, makrofajlardan plazmaya geçerek hem serumda hem de idrarda belirgin ve sabit oranlarda bulunur. Neopterin serum konsantrasyonları çeşitli enfeksiyonlarda, kronik inflammatuar durumlar, otoimmün bozukluklar ve malignitelerde artar (11).

### **2.2.2. Serum Neopterin Düzeyinin Ölçümü**

Serum neopterin düzeylerinin ölçümü genellikle Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile yapılır. Bu işlem, özel antikorlar ve bir enzim reaksiyonunu kullanarak neopterin seviyelerini belirler. İşlem sırasında, serum örnekleri öncelikle uygun plakalara yerleştirilir. Neopterine özgü antikorlar eklenir ve bu antikorlar neopterine bağlanır. Daha sonra, bir enzimle işaretlenmiş ikincil antikor eklenir ve bu antikor, ilk antikora bağlanır. Son adımda, enzim reaksiyonu tetiklenir ve bu reaksiyonun yoğunluğu, neopterin seviyeleri ile

orantılı bir renk değişikliği üretir. Bu renk değişikliği ölçülerek neopterin seviyesi belirlenir. Bu yöntem, hassas ve spesifik bir ölçüm sağlar (52). Sağlıklı erişkinlerde serum neopterin düzeyi 10 nmol/L'nin altında olmalıdır (53).

### **2.2.3. Spondiloartropati Hastalarında Serum Neopterin Düzeyi**

Spondiloartropatilerde akut faz reaktanları her hastada yükselmediği için hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirmede yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Neopterin, daha önce çeşitli otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiş ve iyi bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (54-56). Ancak spondiloartropati hastalarında neopterin düzeyleriyle hastalık aktivitesi arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, SpA hastalarında serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve fonksiyonellik ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, Mart, 2023 ile Eylül, 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dalı Polikliniği ve FTR Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar ile yapıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Karar No: 243, tarih: 08.03.2021). Çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında bilgilendirildikten sonra katılımı kabul eden katılımcılara, çalışmanın detaylarını içeren “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” sunuldu ve imzaları alındı. Araştırma boyunca, Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesi prensiplerine ve İyi Klinik Uygulama Kılavuzu'nun kurallarına riayet edildi.

#### **3.1. Örneklem Büyüklüğü**

Çalışmadaki örneklem büyüklüğü, güç analizi uygulanarak %80 güç ve %5 tip 1 hata ile 84 olarak bulundu. Güç analizi için, serum neopterin düzeyi üzerine benzer bir biyobelirteç çalışması olması nedeniyle, primer Sjögren sendromlu hastalarında neopterin ve interferon gamanın klinik ve histopatoloji ile kolerasyonunu araştıran çalışma baz alındı (57).

#### **3.2. Olgu seçimi**

Çalışma 4 hasta grubu olarak tasarlandı: 1. Grup: ASAS sınıflama kriterlerini karşılayan aksiyal SpA hastaları, 2. Grup: ASAS sınıflama kriterlerini

karşıl原因an periferik SpA hastaları, 3. Grup: Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) sınıflama kriterlerini karşıl原因an RA hastaları ve 4. Grup: Sağlıklı kontrollerden oluşan grup. Her bir grup 21 katılımcı olmak üzere, toplamda 84 katılımcı çalışmaya katıldı. Katılımcılar FTR ve Romatoloji polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden ve uygun kriterleri karşıl原因an hastalar arasından, eşit dağılımlı ve rastgele seçildi.

Dahil edilme kriterleri:

Aksiyal SpA grubu için:

- 18-65 yaş arası erişkin olmak
- ASAS sınıflama kriterlerini karşıl原因amak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Spondiloartropati dışında herhangi bir inflamatuvar romatolojik

hastalığının olmaması.

Periferik SpA grubu için:

- 18-65 yaş arası erişkin olmak
- ASAS sınıflama kriterlerini karşıl原因amak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Spondiloartropati dışında herhangi bir inflamatuvar romatolojik

hastalığının olmaması.

Pozitif kontrol RA grubu için:

- 18-65 yaş arası erişkin olmak

- ACR sınıflama kriterlerini karşılamak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Romatoid artrit dışında herhangi bir inflamatuvar romatolojik

hastalığının olmaması.

Negatif kontrol grubu sağlıklı kontroller için:

- 18-65 yaş arası erişkin olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalığının olmaması.

Dışlama Kriterleri:

Tüm gruplar için:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Akut veya kronik enfeksiyonu varlığı
- Ek romatizmal hastalık varlığı
- Son 3 ay içerisinde cerrahi geçirmiş olmak
- Aktif malignite varlığı
- Gebe olmak ve laktasyon döneminde olmak
- Gastrointestinal, renal, kardiyorespiratuar, hepatik, hematolojik ve

psikiyatrik hastalık teşhisi almış olmak

### 3.3. Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm grupların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, çalışma durumu, sigara kullanımı, ek hastalıkları ve aldıkları tedaviler, kullandıkları ilaçlar, ESH ve CRP değerleri kaydedildi. (EK 1. Olgu Rapor Formu)

Aksiyal ve periferik SpA gruplarında ek olarak ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, BASDAİ (Ek 2.) ve BASFİ (Ek 3.) değerleri, varsa HLA-B27 sonucu ve görüntüleme bulguları not edildi.

ASDAS değerlerine göre:  $\leq 1,3$ - İnaktif hastalık, 1,3-2,1- Düşük hastalık aktivitesi, 2,1-3,5- Yüksek hastalık aktivitesi,  $>3,5$ - Çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

BASDAİ değeri 4 ve üzeri olması aktif hastalık olarak kabul edildi.

Romatoid artrit grubunda ise ek olarak Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28 CRP ve DAS 28 ESH değerleri. DAS28 skoru hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES), ESH ve hastanın VAS ile ölçülen genel sağlık durumu (GSD) göz önüne alınarak aşağıdaki formüle göre veya bilgisayar programı üzerinden otomatik hesaplanır (58). DAS 28 skoru aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{DAS28} = (0.56 \times \sqrt{\text{HES}}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0.70 \times \text{Ln}(\text{ESH})) + (0.014 \times \text{GSD})$$

DAS 28 değerleri:  $\leq 2,6$  – Hastalık remisyonda, 2,6-3,2- Düşük hastalık aktivitesi, 3,2-5,1- Orta hastalık aktivitesi,  $>5,1$ - Yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

### 3.4. Neopterin Ölçümü

Hastaların serum fraksiyonları, oda sıcaklığında 15 dakika boyunca 360xg'de santrifüj ile 1-3 saat içinde ayrıldı. Toplanan numunelerden elde edilen serumlar Eppendorf tüplerine aktarılarak, analiz edilene kadar  $-20^{\circ}$  C derin dondurucuda saklandı. Serum neopterin düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında, Immunoguide markasına ait Neopterin ELISA Kiti (IG-AB501SP) kullanılarak analiz edildi. Bu kitin mikropalakaları, neopterine özgül antikorlarla önceden kaplanmış olarak sağlanmaktaydı. Ölçüm öncesi hazırlık aşamasında; 50  $\mu$ l serum örneği, 100  $\mu$ l enzim konjugatı ve 100  $\mu$ l deney tamponu bir polipropilen tüpte birleştirilerek homojen karışım elde edildi. Bu karışımın 200  $\mu$ l alınarak, monoklonal antikor kaplı ELISA plaka kuyucuklarına aktarıldı. Işıkla etkileşimi önlemek amacıyla plaka siyah yapışkan film ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 90 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon tamamlandıktan sonra, plaka BIOTEK ELx50 (The Agilent BioTek 50 TS washer; BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD), otomatik yıkama cihazı yardımıyla 350  $\mu$ l yıkama solüsyonu kullanılarak dört kez yıkandı. Ardından her kuyucuğa 100  $\mu$ l TMB (Tetrametilbenzidin) substratı eklendi ve plaka 15 dakika boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Reaksiyonun sonlandırılması için durdurucu solüsyon eklenmesiyle,

kuyucuklardaki renk maviden sarıya dönüştü. Optik yoğunluk değerleri mikropilaka Tecan marka (Sunrise Microplate Absorbance Reader; Tecan Group Ltd. Männedorf, İsviçre) okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçülerek değerlendirildi. Sonuçlar litre başına, nano mol olarak sunuldu ve sağlıklı bireylerde 10 nmol/L'nin altındaki serum neopterin düzeyleri normal referans aralığı olarak kabul edildi.

### **3.5. İstatistiksel Yöntemler**

İstatistik analizleri için Statistical Package for the Social Sciences version 29.0.2.0 (SPSS Inc, Chicago, 2023) veri analiz programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımını belirlemek için veri sayısı 50'den az olan değişkenler için Shapiro-Wilk testi, 50'den fazla olan değişkenler için ise Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Demografik özelliklerin değerlendirilmesinde veriler normal dağılmadığı için sürekli değişkenler Kruskal-Wallis testi ile, kesikli değişkenler ise Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizinde normal dağılan veriler için Pearson testi, normal dağılmayan veriler için ise Spearman testi ile analiz yapılmıştır. İstatistiksel verilerin sunumunda sürekli değişkenler arasında normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan veriler için ise median, minimum ile maksimum değerleri, kesikli değişkenler için yüzdeler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışma grupları hastaların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ( $p=0,46$ ) ve eğitim durumu ( $p=0,385$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; cinsiyet ( $p<0,001$ ), VKİ ( $p=0,019$ ) ve çalışma durumu ( $p=0,02$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. AksSpA grubunda erkek katılımcı sayısı daha fazla iken (17 erkek ve 4 kadın), Aktif RA grubunda kadın katılımcılar daha fazla (20 kadın 1 erkek) idi. Aktif RA grubunda VKİ (ortalama= $30,4\pm 3,6$ ) diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Aktif RA grubunda çalışan hastaların diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük sayıda olduğu bulundu ( $p=0,02$ ), bu grupta çalışan hasta sayısı 2 (%9,5) iken çalışmayan sayısı 19 (%90,5) olarak bulundu (Tablo 3).

**Tablo 3.** Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol gruplarının Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Özellikler		pSpA (N=21)	aksSpA (N=21)	Aktif RA (N=21)	SK (N=21)	P
Yaş (yıl), median (min-maks)		47 (24-65)	44 (24-65)	53 (37-65)	44 (24-60)	0,46 <sup>b</sup>
Cinsiyet, n (%)	Erkek	8 (%38,1)	17 (%81)	1 (%4,8)	8 (%38,1)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
	Kadın	13 (%61,9)	4 (%19)	20 (%95,2)	13 (%61,9)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ), ort± SS		28,6±4,6	26,4±4,4	30,4±3,6	28,9±3,7	<b>0,019<sup>b</sup></b>
Çalışma durumu, n (%)	Çalışıyor	11 (%52,4)	13 (%61,9)	2 (%9,5)	12 (%57,1)	<b>0,02<sup>a</sup></b>
	Çalışmıyor	10 (%47,6)	8 (%38,1)	19 (%90,5)	9 (%42,9)	
Eğitim durumu, n (%)	Okuma yazma Bilmiyor	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	<b>0,385<sup>a</sup></b>
	Okur yazar	1 (%4,8)	0 (%0,0)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	
	İlk okul	5 (%23,8)	4 (%19)	12(%57,1)	8 (%38,1)	
	Orta okul	2 (%9,5)	4 (%19)	1 (%4,8)	4 (%19)	
	Lise	6 (%28,6)	5 (%23,8)	3 (%14,3)	6 (%28,6)	
	Ön lisans	1 (%4,8)	2 (%9,5)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
	Lisans	5 (%23,8)	6 (%28,6)	3 (%14,3)	3 (%14,3)	
	Yüksek lisans	1 (%4,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

Gruplar <sup>a</sup> Ki-kare veya <sup>b</sup> Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı; PSpA: periferik spondiloartropati grubu, AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu, Aktif RA: Aktif romatoid artrit grubu, SK: sağlıklı kontrol grubu, min: minimum, maks: maksimum, N: sayı, VKİ: vücut kitle indeksi, kg: kilogram, m: metre.

Çalışma grupları hastaların sigara kullanımı ve ek hastalık durumları bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında sigara kullanım durumu (p=0,15), sigara kullanım miktarı (p=0,43), ek hastalık olarak hipotiroidi (p=0,257), DM (p=0,776) ve İBH (p=0,386) varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PSpA grubunda 10 (%47,6) katılımcıda psöriazis tanısı mevcutken, diğer gruplarda yer alan hastaların hiçbirinin psöriazis tanısı olmadığı

bulundu. Çalışma grupları arasında psöriazis ( $p<0,001$ ) tanısı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Aktif RA grubunda hipertansiyonu (HT), ( $p=0,01$ ) olan hasta sayısı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4).

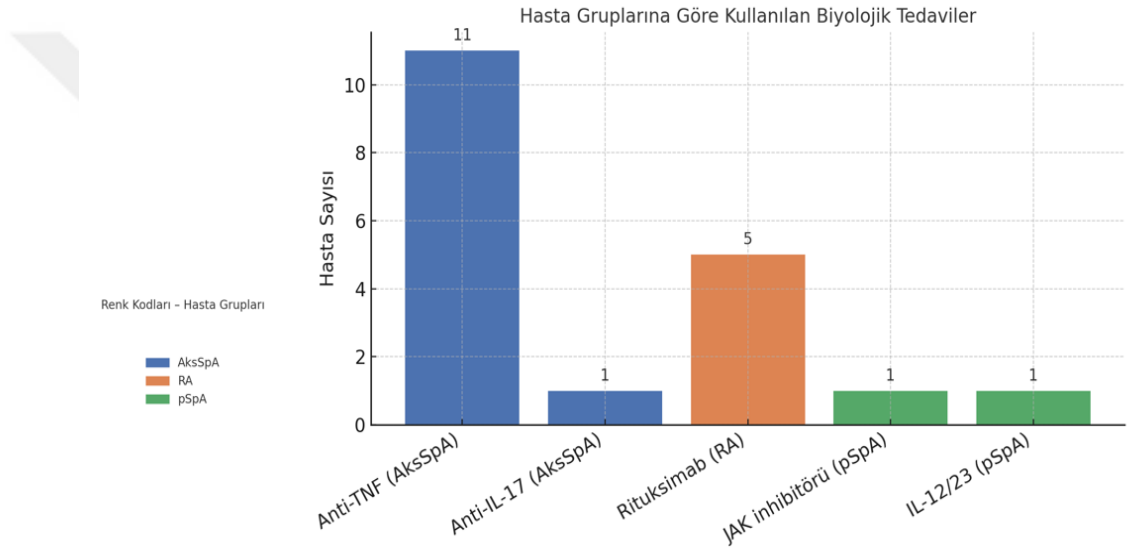
**Tablo 4.** Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sigara Kullanımı ve Ek Hastalık Varlığı Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Özellikler		pSpA (N=21)	aksSpA (N=21)	Aktif RA (N=21)	SK (N=21)	P
Sigara kullanım durumu, n (%)	Aktif kullanıyor	5 (%23,8)	12 (%57,1)	1 (%4,8)	5 (%23,8)	0,15 <sup>a</sup>
	Kullanmıyor	13 (%61,9)	8 (%38,1)	18 (%85,7)	14 (%66,7)	
	Bırakmış	3 (%14,3)	1 (%4,8)	2 (%9,5)	2 (%9,5)	
Sigara kullanım miktarı (Paket-yıl), median (min-maks)		0 (0-35)	3 (0-45)	0 (0-25)	0 (0-30)	0,43 <sup>b</sup>
HT, n (%)		4 (%19)	1 (%4,8)	8 (%38,1)	1 (%4,8)	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Hipotiroidi, n (%)		1 (%4,8)	0 (%0,0)	3 (%14,3)	1 (%4,8)	0,257 <sup>a</sup>
DM, n (%)		2 (%9,5)	2 (%9,5)	3 (%14,3)	1 (%4,8)	0,776 <sup>a</sup>
Psöriazis, n (%)		10 (%47,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
İBH, n (%)		1 (%4,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,386 <sup>a</sup>

Gruplar <sup>a</sup>Ki-kare veya <sup>b</sup>Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı; PSpA: periferik spondiloartropati grubu, AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu, Aktif RA: Aktif romatoid artrit grubu, SK: sağlıklı kontrol grubu, min: minimum, maks: maksimum, N: sayı, paket-yıl: kişinin günde içtiği sigara paketi sayısının sigara içtiği yıl sayısı ile çarpımı, HT: hipertansiyon, DM: Diyabet, İBH: inflamatuvar barsak hastalığı

Periferik spondiloartropati grubunda 13 (%61) hasta, aksSpA grubunda 7 (%33,3) hasta, aktif RA grubunda ise 2 (%9,5) hasta NSAİİ kullanmaktaydı. Aktif RA grubunda 10 (%47,6) hasta hidrosiklorokin kullanmaktaydı. PSpA grubunda 6 kişi (%28,6), aksSpA grubunda 2 kişi (%9,5), aktif RA grubunda 1 kişi (%4,8) sülfasalazin kullanmaktaydı. PSpA grubunda 7 kişi (%33,3), aktif RA grubunda 7

kişi (%33,3), aksSpA grubunda 1 kişi (%4,8) metotreksat tedavisi almaktaydı. Aktif RA grubunda 10 kişi (%47,6), pSpA grubunda ise 2 kişi (%9,5) leflunamid kullanıyordu. Aktif RA grubunda 16 kişi (%76,2), pSpA grubunda ise 4 kişi (%19) prednizolon kullanırken, diğer iki grupta kullanılmamaktaydı.



## Şekil 2. Çalışma gruplarının biyolojik DMARD kullanımı

AksSpA: Aksiyal spondiloartropati, RA: Romatoid artrit, pSpA: periferik spondiloartropati

Çalışma grupları biyolojik DMARD kullanımına baktığımız zaman, aksSpA grubunda 11(%52,4) hasta anti-TNF, 1 (%4,8) hasta anti İL-17 kullanırken, aktif RA grubunda 5 (%23,8) hastanın Rituximab kullandığı bulundu. PSpA grubunda ise 1 (%4,8) hastanın jak inhibitörü ve 1 (%4,8) hastanın ise İL12/23 kullandığı bulundu (Şekil 2).

**Tablo 5.** Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol Grupları Hastalık Aktivitesi

Değişkenler	aksSpA	pSpA	Aktif RA
BASDAİ, median, (min-maks)	2,10 (0-5,30)	3,60 (0,60-9,00)	-
ASDAS CRP, ortalama, ( $\pm$ SS)	2,00 ( $\pm$ 1,23)	2,67 ( $\pm$ 1,20)	-
ASDAS ESH, median, (min-maks) veya ( $\pm$ SS)	1,80 (0-3,20)	2,87 ( $\pm$ 1,22)	-
BASFİ, median, (min-maks)	0,60 (0-9,40)	1,70 (0-8,90)	-
ASDAS CRP, aktif, N, (%)	10 (%47,6)	13 (%61,9)	-
ASDAS ESH, aktif, N, (%)	9 (%42,9)	14 (%66,7)	-
BASDAİ, aktif, N, (%)	6 (%28,6)	9 (%42,9)	-
DAS 28 CRP ortalama, ( $\pm$ SS)	-	-	4,60 ( $\pm$ 0,90)
DAS 28 ESH median, (min-maks)	-	-	5,14 (3,93-7,19)
DAS 28 CRP aktif / inaktif, N, (%)	-	-	21(%100)
DAS 28 ESH aktif / inaktif, N, (%)	-	-	21(%100)

ASDAS CRP  $\geq$ 2,1 aktif, ASDAS CRP<2,1 inaktif, ASDAS ESH  $\geq$ 2,1 aktif, ASDAS ESH <2,1 inaktif, BASDAİ  $\geq$ 4 aktif, BASDAİ <4 inaktif, DAS 28  $\geq$ 32 aktif, DAS 28<32 inaktif; AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu; PspA: periferik spondiloartropati grubu; CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ASDAS: Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; DAS 28: hastalık aktivite skoru 28, min: minimum, maks: maksimum, SS: standart sapma.

Çalışma gruplarının hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde aksSpA grubunda BASDAİ median değer 2,10 (0–5,30) iken, pSpA grubunda 3,60 (0,60–9,00) olarak saptandı, BASDAİ ( $\geq$ 4 aktif) skoruna göre aktif olan hasta oranı aksSpA’da %28,6 (n=6), pSpA’da %42,9 (n=9) olarak bulundu. AksSpA grubunda ortalama ASDAS CRP değeri 2,00 ( $\pm$ 1,23) ve pSpA grubunda 2,67 ( $\pm$ 1,20) idi, ASDAS CRP’ye ( $\geq$ 2,1) göre aktif olan hasta oranı aksSpA’da %47,6 (n=10), pSpA’da %61,9 (n=13) saptandı. ASDAS ESH değeri aksSpA’da 1,80 iken (0–3,20), pSpA grubunda ise ortalama 2,87 ( $\pm$ 1,22) bulundu, ASDAS ESH’ye ( $\geq$ 2,1) göre aktif olan hasta oranı aksSpA’da %42,9 (n=9), pSpA’da %66,7 (n=14) bulundu. BASFİ skorları sırasıyla aksSpA için 0,60 (0–9,40) ve

pSpA için 1,70 (0–8,90) olarak hesaplandı. Aktif RA grubunda ise DAS28-CRP ortalama 4,60 ( $\pm 0,90$ ), DAS28-ESH median değeri 5,14 (3,93–7,19) olarak saptandı. RA grubundaki tüm hastalar DAS28-CRP ( $\geq 3,2$ ) ve DAS28-ESH açısından %100 oranında aktif hastalık bulgusu göstermekteydi (Tablo 5.).

**Tablo 6.** SpA Hastaları Hastalık Aktivitesi Verileri

Değişkenler	SpA N=42
BASDAİ, median, (min-maks)	3,00 (0,00-9,00)
ASDAS-CRP, median, (min-maks)	2,45 (0,00-4,10)
ASDAS-ESH, ortalama, ( $\pm$ SS)	2,25 ( $\pm 1,30$ )
BASFİ, median, (min-maks)	1,40 (0,00-9,40)
ASDAS CRP, aktif, N, (%)	23 (%54,8)
ASDAS-ESH, aktif, N, (%)	23 (%54,8)
BASDAİ aktif, N, (%)	15 (%35,7)

ASDAS CRP  $\geq 2,1$  aktif, ASDAS CRP  $< 2,1$  inaktif, ASDAS ESH  $\geq 2,1$  aktif, ASDAS ESH  $< 2,1$  inaktif, BASDAİ  $\geq 4$  aktif, BASDAİ  $< 4$  inaktif; AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu; PspA: periferik spondiloartropati grubu; CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ASDAS: Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; DAS 28: hastalık aktivite skoru 28, min: minimum, maks: maksimum, SS: standart sapma.

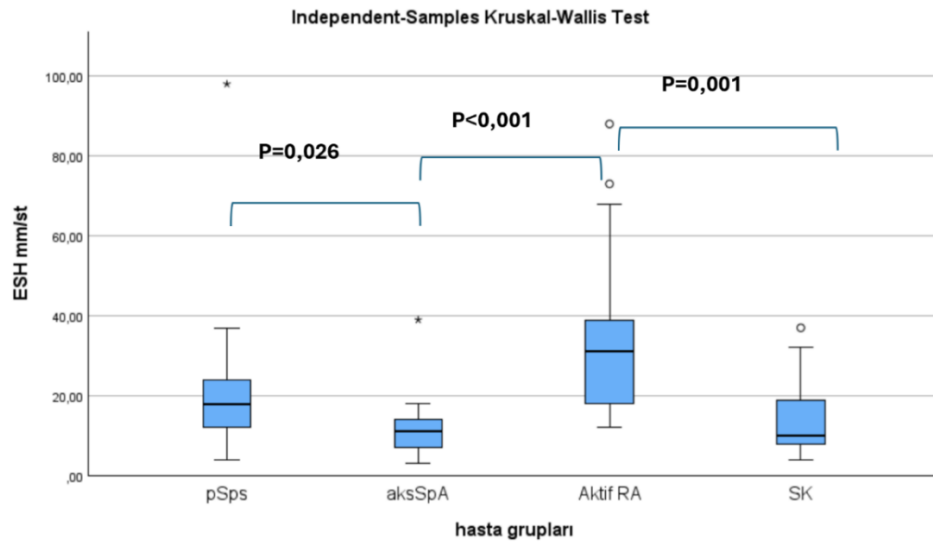
Spondiloartropati hastalarının hepsinin hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde BASDAİ median değeri 3,00 (0,00-9,00) saptandı ve BASDAİ'ye ( $\geq 4$ ) göre aktif hasta oranı %35,7 (N=15), ASDAS CRP median değeri 2,45 (0,00-4,10) olarak saptandı, ASDAS CRP'ye ( $\geq 2,1$ ) göre aktif hasta oranı %54,8 (N=23), ASDAS ESH ortalaması 2,25 ( $\pm 1,30$ ) ve ASDAS ESH'ye ( $\geq 2,1$ ) göre aktif hasta oranı %54,8 (N=23) olarak bulundu (tablo 6.).

**Tablo 7.** Periferik SpA, Aksiyal SpA, Aktif RA ve Sağlıklı Kontrol grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	pSpA (N=21)	aksSpA (N=21)	Aktif RA (N=21)	SK (N=21)	P
Neopterin (nmol/L), median (min-maks)	8,46 (1,90- 58,40)	5,00 (0,97- 17,05)	10,81 (2,60- 28,80)	5,20 (1,95- 23,00)	<b>0,009</b>
CRP (mg/L), median (min- maks)	5,80 (1,30- 48,90)	5,9 (1,60- 31,20)	9,20 (1,00- 76,00)	2,60 (0-5,61)	<b>&lt;0,001</b>
ESH (mm/saat), median (min- maks)	18 (4-98)	11 (3-39)	31 (12-88)	10 (4-37)	<b>&lt;0,001</b>

Gruplar Kruska-Wallis testi ile karşılaştırıldı; PSpA: periferik spondiloartropati grubu, AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu, Aktif RA: Aktif romatoid artrit grubu, SK: sağlıklı kontrol grubu, N: sayı; min: minimum, maks: maksimum, nmol: nano mol, L: litre, mg: miligram, mm: milimetre,

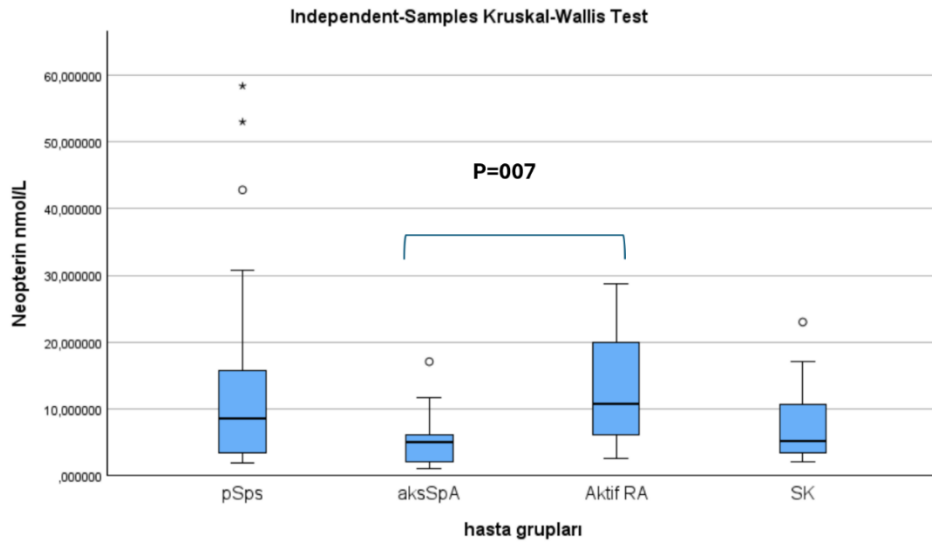
Çalışma grupları arasında serum neopterin ( $p=0,009$ ), CRP ( $p <0,001$ ) ve ESH ( $p <0,001$ ) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 7).



**Şekil 3.** Çalışma gruplarının ESH düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilmesi ile elde edilen p değerleri. ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, mm: milimetre. St: saat, AksSPA: Aksiyal spondiloartropati, RA: Romatoid artrit, pSpA: periferik spondiloartropati, SK: sağlıklı kontrol.

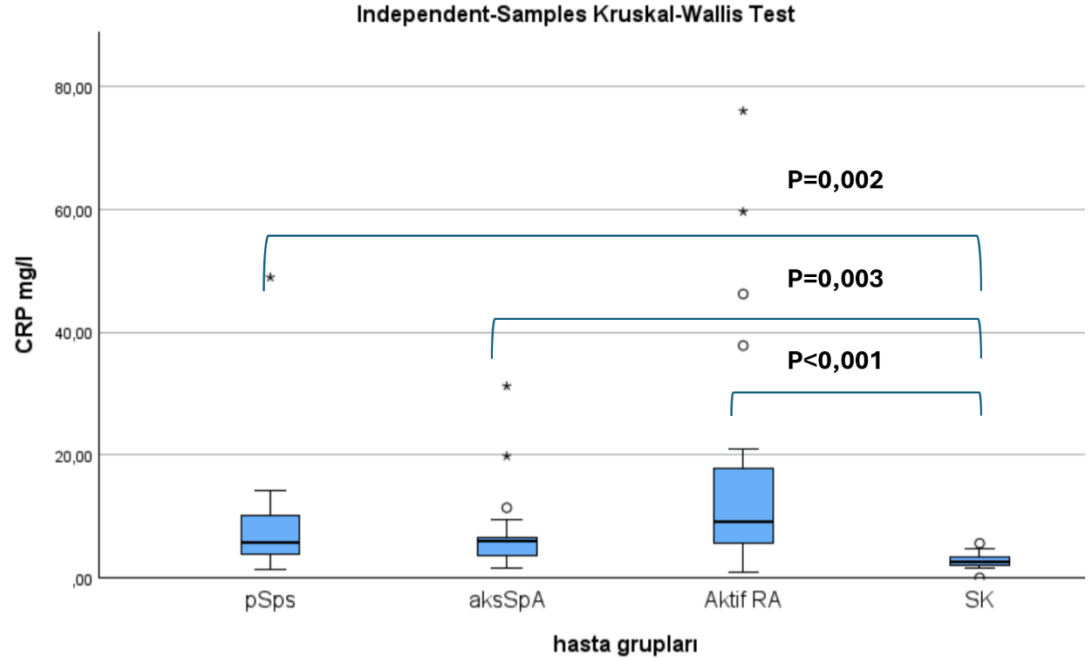
Eritrosit sedimentasyon hızı pSpA grubunda aksSpA grubunda göre daha yüksek tespit edildi (Post-hoc,  $p=0,0026$ ), ayrıca aktif RA grubunda, aksSpA ve SK gruplarına göre de daha yüksek tespit edildi (Post-hoc; sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ), (Şekil 3.).



**Şekil 4.** Çalışma gruplarının serum neopterin düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilmesi ile elde edilen p değerleri. Nmol: nano mol, L: litre, AksSPA: Aksiyal spondiloartropati, RA: Romatoid artrit, pSpA: periferik spondiloartropati, SK: sağlıklı kontrol.

Serum neopterin düzeyi aktif RA grubunda aksiyal aksSpA grubuna göre daha yüksek tespit edildi (Post-hoc,  $p=0,007$ ), (şekil 4.).



**Şekil 5.** Çalışma gruplarının CRP düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilme ile elde edilen p değerleri. CRP: C reaktif protein, mg: miligram, l: litre, AksSPA: Aksiyal spondiloartropati, RA: Romatoid artrit, pSpA: periferik spondiloartropati, SK: sağlıklı kontrol.

C reaktif protein düzeyi sağlıklı kontrol grubunda hem pSpA, hem aksSpA, hem de aktif RA grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Post-hoc; sırasıyla  $p=0,002$ ,  $P=0,003$  ve  $p<0,001$ ), (Şekil 5.)

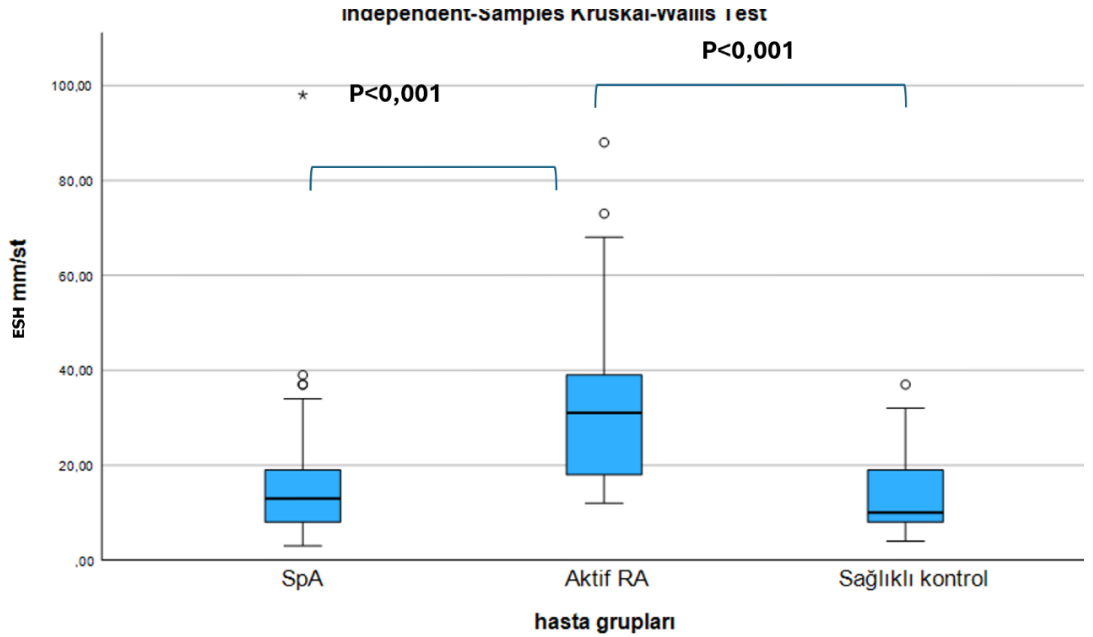
Spondiloartropatili hastaların tamamı, aktif RA ve SK grupları ile yapılan ek analizde gruplar arasında serum neopterin ( $p=0,032$ ), CRP ( $p<0,001$ ) ve ESH ( $p<0,001$ ) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (tablo 8.).

**Tablo 8.** SpA, Aktif RA ve SK Grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	SpA (N=42)	Aktif RA (N=21)	SK (N=21)	P
Neopterin (nmol/L), median (min-maks)	5,36 (0,98-58,40)	10,81 (2,60-28,80)	5,20 (1,95-23,00)	<b>0,032</b>
CRP (mg/L), median (min- maks)	5,84 (1,30-48,90)	9,20 (1,00-76,00)	2,60 (0-5,61)	<b>&lt;0,001</b>
ESH (mm/saat), median (min- maks)	13,00 (3,00-98,00)	31 (12-88)	10 (4-37)	<b>&lt;0,001</b>

Gruplar Kruska-Wallis testi ile karşılaştırıldı; SpA: spondiloartropati grubu, Aktif RA: Aktif romatoid artrit grubu, SK: sağlıklı kontrol grubu, N: sayı; min: minimum, maks: maksimum, nmol: nano mol, L: litre, mg: miligram, mm: milimetre,

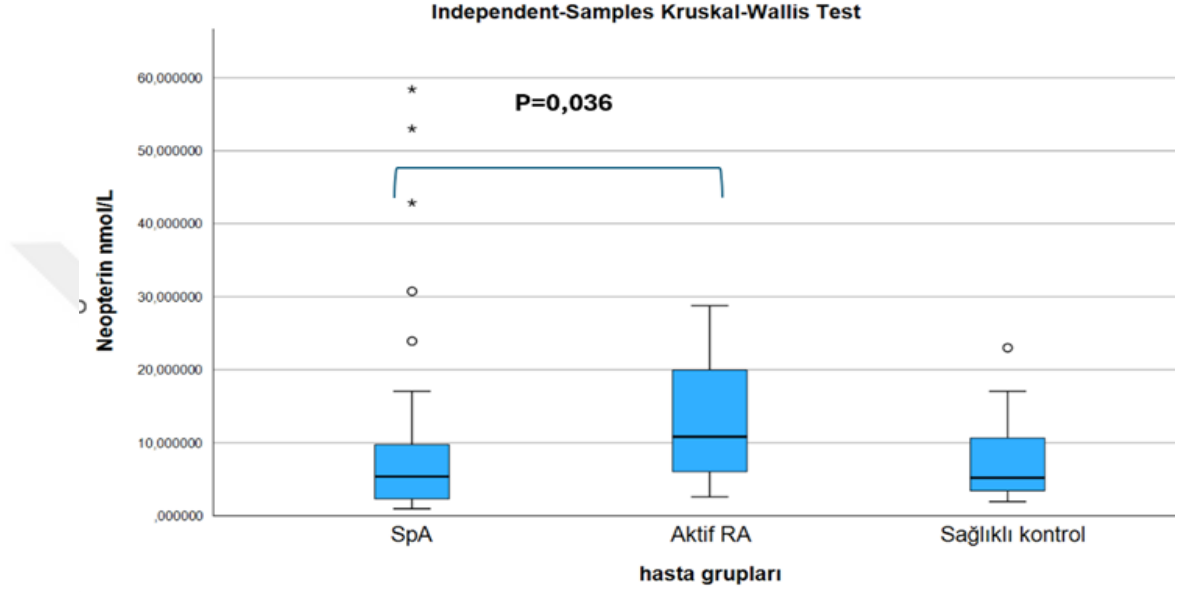
Aktif romatoid artrit grubunda SpA ( $p<0,001$ ) ve SK ( $<0,001$ ) grubuna göre ESH anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 6.).



**Şekil 6.** SpA, Aktif RA ve SK grupları arasında ESH düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilmesi ile elde edilen p değerleri. ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, mm: milimetre. St: saat, SpA: spondiloartropati, RA: Romatoid artrit,

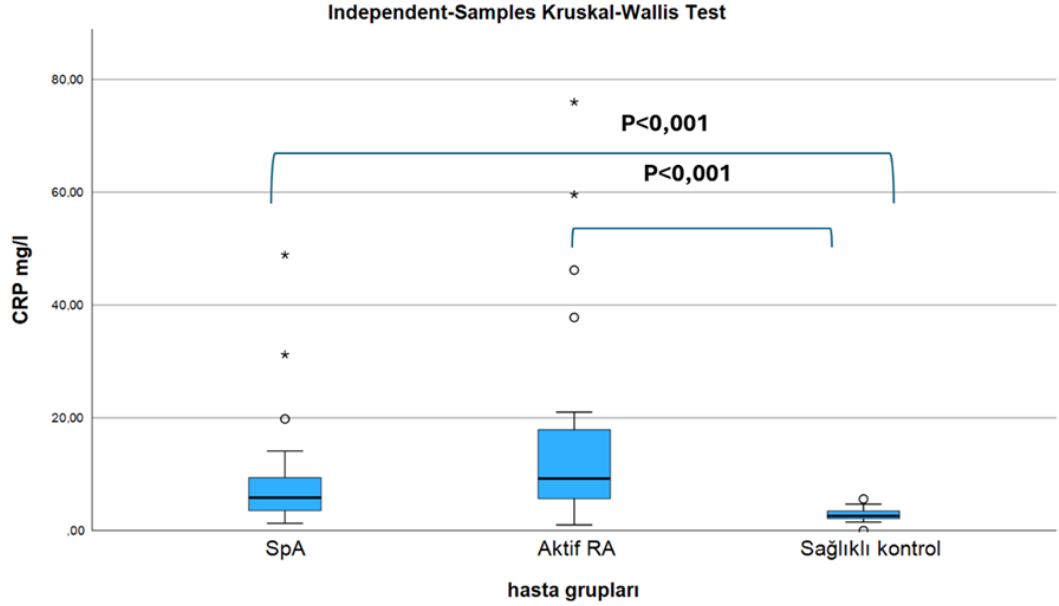
Neopterin düzeyi aktif RA grubunda SpA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Post hoc,  $p=0,036$ ) (Şekil 7.).



**Şekil 7.** SpA, Aktif RA ve SK grupları serum neopterin düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilme ile elde edilen p değerleri. Nmol: nano mol, L: litre, SpA: spondiloartropati, RA: Romatoid artrit,

C reaktif protein düzeyi SpA (Post-hoc,  $p<0,001$ ) ve Aktif RA (Post hoc,  $p<0,001$ ) grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (şekil 8.).



**Şekil 8.** SpA, Aktif RA ve SK grupları CRP düzeyi için kutu grafiği

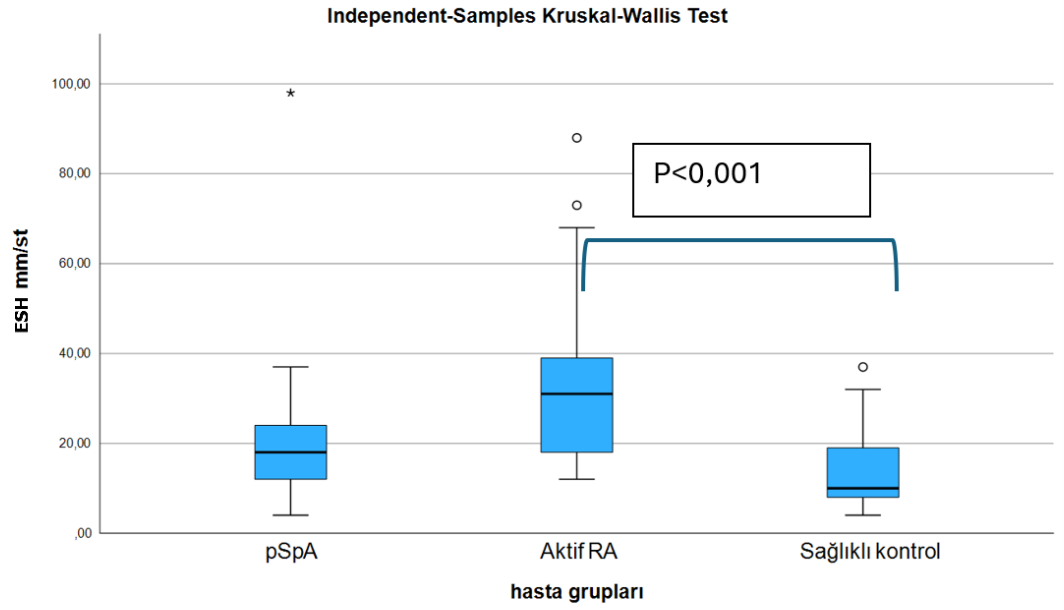
Post-hoc değerlendirilme ile elde edilen p değerleri. CRP: C reaktif protein, mg: miligram, l: litre, SpA: spondiloartropati, RA: Romatoid artrit,

**Tablo 9.** pSpA, Aktif RA ve SK Grupları Arasında Serum Neopterin, CRP ve ESH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	pSpA (N=21)	Aktif RA (N=21)	SK (N=21)	P
Neopterin (nmol/L), median (min-maks)	8,46 (1,90-58,40)	10,81 (2,60-28,80)	5,20 (1,95-23,00)	0,117
CRP (mg/L), median (min- maks)	5,80 (1,30-48,90)	9,20 (1,00-76,00)	2,60 (0-5,61)	<b>&lt;0,001</b>
ESH (mm/saat), median (min- maks)	18 (4-98)	31 (12-88)	10 (4-37)	<b>&lt;0,001</b>

Gruplar Kruska-Wallis testi ile karşılaştırıldı; pSpA: Periferik spondiloartropati grubu, Aktif RA: Aktif romatoid artrit grubu, SK: sağlıklı kontrol grubu, N: sayı; min: minimum, maks: maksimum, nmol: nano mol, L: litre, mg: miligram, mm: milimetre,

Periferik spondiloartropati, aktif RA ve SK gruplarının serum neopterin, CRP ve ESH düzeyini karşılaştıran analizde. Gruplar arasında CRP ( $p<0,001$ ) ve ESH ( $p<0,001$ ) açısından anlamlı fark bulunmuşken, serum neopterin ( $p=0,117$ ) açısından fark bulunmadı (Tablo 9.).



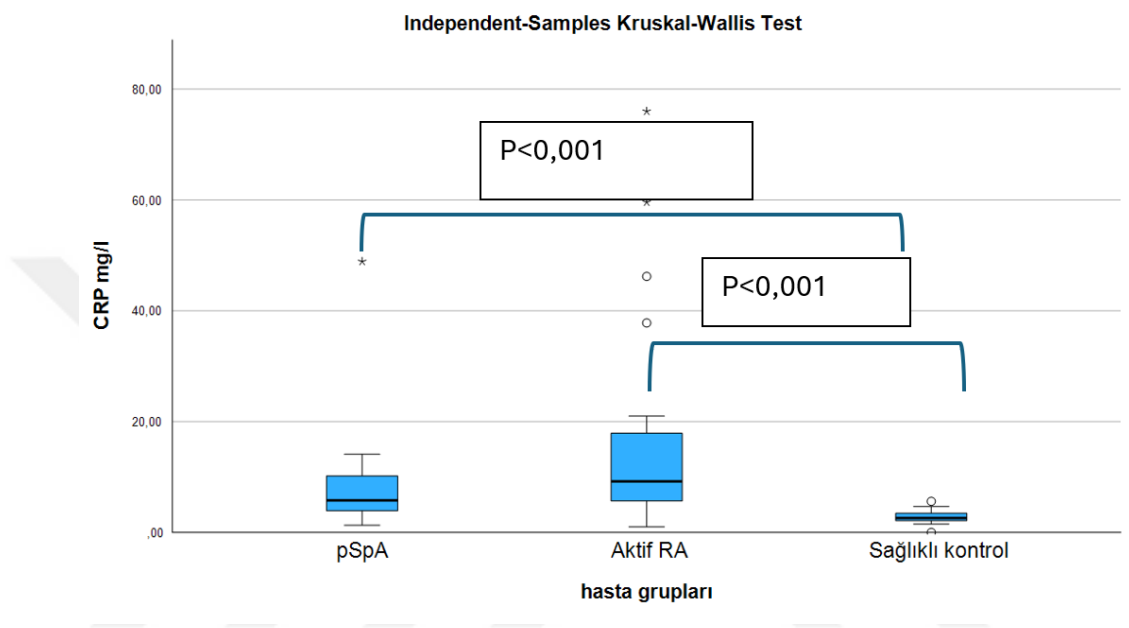
**Şekil 9.** pSpA, Aktif RA ve SK grubu ESH düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilmesi ile elde edilen p değerleri. ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, mm: milimetre. St: saat, pSpA: periferik spondiloartropati, RA: Romatoid artrit,

Aktif romatoid artrit grubunda SK grubuna göre ESH anlamlı olarak yüksek bulundu (Post-hoc,  $p<0,001$ ), (Şekil 9.).

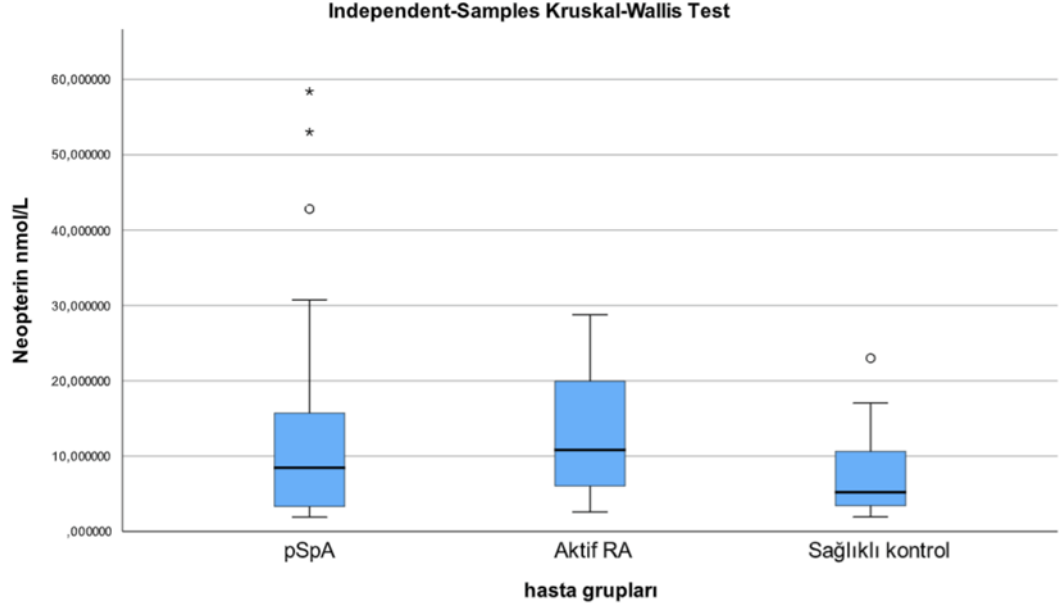
Aktif romatoid artrit (Post-hoc,  $p<0,001$ ) ve pSpA (Post-hoc,  $p<0,001$ ) grubunda SK grubuna göre CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 10.).

Periferik spondiloartropati, aktif RA ve SK grupları arasında neopterin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Şekil 11.).



**Şekil 10.** PSpA, Aktif RA ve SK grupları CRP düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilme ile elde edilen p değerleri. CRP: C reaktif protein, mg: miligram, l: litre, RA: Romatoid artrit, pSpA: periferik spondiloartropati,



**Şekil 11.** PSpA, Aktif RA ve SK grupları serum neopterin düzeyi için kutu grafiği

Post-hoc değerlendirilme ile elde edilen p değerleri. Nmol: nano mol, L: litre, SpA: spondiloartropati, RA: Romatoid artrit,

Aksiyal spondiloartropatili ve pSpA gruplarında VKİ, hastalık süresi, sigara kullanım süresi, CRP, ESH, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ ve BASFİ değerleri ile serum neopterin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. AksSpA ( $r=0,453$ ;  $P=0,039$ ) ve pSpA ( $r=0,53$ ;  $p=0,14$ ) grubunda hasta yaşı ile serum neopterin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 10.).

**Tablo 10.** AksSpA ve pSpA Hastalarında Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ, BASFİ Arasındaki İlişki

Neopterin Değişkenler	aksSpA		pSpA	
	r	P	r	p
Yaş	<b>0,453</b>	<b>0,039*</b>	<b>0,53</b>	<b>0,014*</b>
VKİ	0,470	0,840	0,084	0,716
Hastalık Süresi	0,036	0,877	-0,112	0,628
Sigara kullanım miktarı	0,354	0,115	0,06	0,795
CRP	0,363	0,106	-0,186	0,420
ESH	0,083	0,719	0,276	0,226
ASDAS CRP	0,256	0,263	-0,172	0,455
ASDAS ESR	0,302	0,184	-0,109	0,639
BASDAİ	0,249	0,277	-0,122	0,598
BASFİ	0,228	0,320	-0,239	0,297

Korelasyon analizi Spearman testi ile yapılmıştır; AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu, PSpA: periferik spondiloartropati grubu, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ASDAS: Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

Aktif romatoid artrit grubunda yaş, VKİ, hastalık süresi, sigara kullanım miktarı, CRP, ESH, DAS 28 CRP, DAS 28 ESH değerleri ile serum neopterin düzeyi arasında korelasyon bulunmadı. SK grubunda yaş, VKİ, sigara kullanım miktarı, CRP ve ESH değerleri ile serum neopterin arasında korelasyon saptanmamıştır. SK grubunda yaş, VKİ, sigara kullanım miktarı, CRP, ESH değerleri ile serum neopterin arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 11.** Aktif RA Hastalarında ve Sağlıklı kontrol Grubunda Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, DAS28 CRP, DAS28, ESH Arasındaki İlişki

Neopterin Değişkenler	Aktif RA		SK	
	r	P	r	p
Yaş	-0,016	0,944	-0,10	0,409
VKİ*	-0,282	0,216	-0,131	0,167
Hastalık Süresi	0,097	0,675	-	-
Sigara kullanım miktarı	0,402	0,710	0,109	0,640
CRP	-0,091	0,695	-0,257	0,260
ESH	-0,0197	0,392	-0,361	0,108
DAS28 CRP	-0,284	0,211	-	-
DAS28 ESH	-0,285	0,210	-	-

Korelasyon analizi Spearman veya Pearson\* testi ile yapılmıştır; AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu; PSpA: periferik spondiloartropati grubu; CRP: C reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; DAS 28: hastalık aktivite skoru 28, VKİ: Vücut kitle indeksi

Spondiloartropatili hastalarının tamamı ile yapılan korelasyon analizinde yaş ( $r=0,317$ ;  $p=0,041$ ) ve ESH ( $r=0,336$ ;  $p=0,029$ ) ile neopterin düzeyi arasında zayıf düzeyde, pozitif korelasyon tespit edildi. VKİ, hastalık süresi, sigara kullanım miktarı, CRP, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ ve BASFİ arasında serum neopterin ile anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 12.).

**Tablo 12.** SpA Hastalarında Serum Neopterin İle Yaş, VKİ, Hastalık Süresi, CRP, ESH, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASDAİ, BASFİ Arasındaki İlişki

Değişkenler	SpA	
	r	P
Yaş	<b>0,317</b>	<b>0,041</b> <sup>a</sup>
VKİ	0,029	0,853 <sup>a</sup>
Hastalık Süresi	-0,087	0,583 <sup>b</sup>
Sigara kullanım miktarı	0,037	0,815 <sup>b</sup>
CRP	0,038	0,812 <sup>b</sup>
ESH	<b>0,336</b>	<b>0,029</b> <sup>b</sup>
ASDAS CRP	0,088	0,579 <sup>b</sup>
ASDAS ESR	0,226	0,146 <sup>b</sup>
BASDAİ	0,12	0,45 <sup>b</sup>
BASFİ	0,013	0,934 <sup>b</sup>

Korelasyon analizi: <sup>a</sup> Pearson ve <sup>b</sup> Spearman testi ile yapılmıştır;

AksSpA: aksiyal spondiloartropati grubu, PspA: periferik spondiloartropati grubu, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ASDAS: Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite Skoru, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

## 5. TARTIŞMA

Spondiloartropati sinsi seyirli, ilerleyici, deformitelere sebep olabilen ve tanısı zor bir hastalık grubudur. Maalesef otoimmün hastalıkların tanı ve takibinde günlük pratikte sıkça kullandığımız, CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarının hastalık aktivitesi ile ilişkisi sınırlıdır (59). Bu da hastalığın tanısını, alevlenmelerin takibini, tedaviye yanıt değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Bu durumda hastalığın tanı ve takibi için yeni laboratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır. Son zamanlarda geliştirilen yeni biyobelirteçler umut vaat etmektedir (60). Biz bu çalışmada, son zamanlarda yayınlanan araştırmalara göre pek çok metabolik, otoimmün, enfektif hastalıklarda serum ve idrar düzeyi yüksek bulunan neopterin molekülünü ele aldık (61). Ana amacımız spondiloartropati hastalarında serum neopterin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini belirlemek oldu. İkincil amacımız ise yine serum neopterin düzeyinin SpA hastalarında fonksiyonellik ile ilişkisini belirlemek oldu. Bildiğimiz kadarıyla literatürde periferik SpA hastalarında neopterin ile hastalık aktivitesinin ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Çalışma gruplarımız incelendiğinde, cinsiyet dağılımının eşit olmadığı görülmektedir. Özellikle aksiyal SpA grubunda erkek sayısı daha fazlayken (17 erkek, 4 kadın), aktif romatoid artrit grubunda kadın sayısının baskın olduğu (20 kadın, 1 erkek) tespit edilmiştir. Literatürde aksSpA'nın erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir; ancak 1960'larda bildirilen yaklaşık 10:1'lik

erkek/kadın oranı günümüzde 3:1 düzeyine gerilemiştir. Bu durumun sebepleri arasında, geçmişte hastalığın yalnızca erkeklerde sık görüldüğü düşüncesiyle kadın hastalarda tanının gecikmesi, aksSpA'nın kadınlarda daha sinsi bir klinik seyir göstermesi ve tanı kriterlerinin uzun süre erkek odaklı oluşturulmuş olması olabilir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla benzer olarak erkek/kadın oranımız uyumlu bulunmuştur (14, 62). Çalışmamızda aktif RA grubunda kadın sayısının erkeklere kıyasla belirgin şekilde fazla olması yalnızca RA'nın kadınlarda daha sık görülmesiyle değil, aynı zamanda kadınların remisyona ulaşmasının erkeklere göre daha zor olmasıyla da ilişkili olabilir. Literatürde kadın RA hastalarının daha yüksek hastalık aktivitesi, daha fazla ağrı ve daha düşük remisyon oranları bildirilmiştir, bu nedenle aktif hastalık evresinde daha fazla sayıda kadının yer aldığı gösterilmiştir. Bu durum, çalışmamızda aktif RA grubundaki kadın ağırlığını açıklayan önemli bir faktör olabilir (63, 64).

Çalışmamıza katılan tüm gruplar arasında serum neopterin, CRP ve ESH düzeyleri arasında anlamlı fark saptandığı için gruplara Post-hoc analiz uygulandı.

Çalışmamızda CRP düzeyi pSpA, aksSpA ve aktif RA gruplarının hepsinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Spondiloartrit hastalarında sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak CRP düzeylerinde artış beklenmektedir ve literatürle uyumludur.(5, 6)

Çalışmamızda, ESH düzeylerinin pSpA grubunda, aksSpA grubuna göre, aktif RA grubunda ise hem aksSpA, hem de SK grubuna kıyasla daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, RA'nın sistemik inflamasyonla seyreden bir hastalık olması nedeniyle akut faz reaktanlarının, özellikle ESH'nin, hastalık aktivitesini yansıttığını gösteren literatürle uyumludur (65). Öte yandan, aksSpA hastalarında ESH düzeyleri her zaman hastalık aktivitesini yansıtmayabilir.

Çalışmamızda, serum neopterin düzeyleri aktif RA grubunda aksSpA grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak sağlıklı kontrol ve pSpA gruplarıyla RA grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürde RA hastalarında artmış neopterin düzeylerini bildiren çalışmalarla (12, 66, 67) yalnızca kısmen uyumlu olup, bu durum neopterinin RA'daki inflamatuvar süreçleri yansıtmaya gücünün sınırlı olabileceği gibi, hasta seçimi, örneklem büyüklüğü, biyolojik değişkenlik veya kontrol grubunun özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Spondiloartropatili hastaların tamamını, aktif RA ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığımızda serum neopterin düzeyi, aktif RA grubunda SpA grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur, ancak aktif RA ile SK grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum, makrofaj aktivasyonunu yansıtan neopterin düzeylerinin, RA'da beklendiği kadar güçlü ayırım yapmayabileceğini düşündürmektedir. RA'da hücrel bağışıklığın yoğun şekilde aktive olduğu bilinmesine rağmen, sağlıklı kontrollerin bazı bireylerinde saptanan yüksek neopterin düzeyleri bu farkın istatistiksel olarak anlam kazanmasını engellemiş olabilir. Aynı zamanda SpA hastalarında daha geniş aralıkta neopterin düzeylerinin bulunması da bu grupta hastalık heterojenliğini yansıtan önemli bir bulgudur. Arduino A. Mangoni ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde,

serum ve idrar neopterin düzeylerinin RA, lupus ve benzeri hastalıkları olan bireylerde, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu; ancak bu artışın CRP ve ESH gibi rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanları ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (68). Bizim çalışmamızda benzer olarak, serum neopterin ile CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmamıştır, ancak farklı olarak aktif romatoid artrit grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum neopterin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CRP ve ESH ile anlamlı bir ilişki göstermemesi ise, neopterinin inflamasyonu yeterince iyi yansıtamadığını düşündürmektedir. Bizim hastalarımız uzun süredir immunomodülatör ilaç kullanan, kronik RA hastaları olmaları sebebiyle serum neopterin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmamış olabilir.

Aksiyal spondiloartropatili hasta grubunda, serum neopterin düzeyleri diğer çalışma gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca aksSpA hastalarında serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu bulgular, Yavuz ve arkadaşlarının aksSpA hastalarında yaptıkları çalışmayla kısmen benzerlik göstermektedir. Söz konusu çalışmada, yalnızca aktif ve inaktif hasta grupları karşılaştırılmış ve aktif aksSpA grubunda serum neopterin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada da neopterin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon gösterilememiştir (13). Benzer şekilde, Nergiz ve arkadaşlarının aksSpA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada da serum neopterin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış ve çalışmamızdaki bulgularla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (69)

Periferik spondiloartritli hasta grubu, tüm çalışma gruplarıyla karşılaştırıldığında serum neopterin düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sadece periferik SpA, aktif RA ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması yaptığımızda da gruplar arası anlamlı fark tespit edemedik. Ayrıca, periferik SpA hastalarında serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon da saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla, periferik SpA hastalarında serum neopterin düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen veriler literatürle doğrudan karşılaştırılmamıştır. Ancak mevcut bulgularımıza göre, spondiloartrit hastalık grubu içinde serum neopterin düzeylerinde anlamlı bir yükselme beklenmemelidir. Ayrıca, serum neopterin düzeylerinin SpA hastalarında hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği sonucuna ulaşılmıştır.

Spondiloartrit hastalarında (pSpA ve aksSpA), serum neopterin düzeyleri ile VKİ hastalık süresi, sigara kullanımı miktarı, CRP, ESH ve BASFI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bununla birlikte, hem periferik SpA ve aksiyal SpA ayrıcalıkta, hem de SpA hastalarının tamamı bakıldığında serum neopterin düzeyleri ile yaş arasında zayıf-orta düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç, neopterin düzeylerinin yaşla birlikte artabileceğini düşündürmektedir. Barbara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, serum neopterin düzeylerinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (69). Bu yönüyle çalışmamızın bulguları,

literatürle uyum göstermektedir. Öte yandan, bu pozitif korelasyonun aktif RA grubu ve sağlıklı kontrol grubunda gözlenmemiştir. Dalia El ve arkadaşlarının RA hastalarıyla gerçekleştirdiği çalışmada (70) ve Delnia ve arkadaşlarının 418 RA hastası ve 398 sağlıklı kontrol ile yaptığı daha geniş örneklemlili çalışmada, yaşla birlikte serum neopterin düzeylerinin arttığı ve hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (66). Bu durum çalışmamızdaki bulgularla çelişmektedir.

Aktif romatoid artrit grubunda, serum neopterin düzeyi aksSpA grubuna göre, CRP ve ESH ise sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak korelasyon analizlerinde, serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

D'Agostino ve arkadaşlarının erken evre RA hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada, serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(12), ancak bizim çalışmamızda, aktif RA grubunda serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivitesi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu durumun, çalışmamızda yer alan hastaların erken evre RA hastaları olmamaları ve tamamının immünmodülatör tedavi altında bulunmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavi gören RA hastalarında serum neopterin düzeylerinin daha düşük olabileceğini gösteren Caroline M. Forrest ve arkadaşlarının çalışması, bu görüşü desteklemektedir (71). Ayrıca Alireza Hejrati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, RA hastalarında serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; ancak hastalık

aktivitesi ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (67). Benzer şekilde, Dalia El ve arkadaşlarının tedavi altındaki RA hastalarında yürüttükleri çalışmada da, serum neopterin düzeyleri yüksek saptanmış olmakla birlikte, hastalık aktivitesiyle korelasyon gözlenmemiştir (70). Tüm bu bulgular, tedavi gören RA hastalarında serum neopterin düzeyinin hastalık aktivitesini doğrudan yansıtmayabileceğini ve bu nedenle neopterin yalnız başına hastalık aktivitesi göstergesi olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğini göstermektedir.

Sağlıklı kontrol grubumuz incelendiğinde, serum neopterin düzeylerinde diğer hiçbir çalışma grubuna kıyasla anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ayrıca bu grupta, serum neopterin düzeyleri ile yaş, VKİ, sigara kullanımı, CRP ve ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Oysa Spencer ve arkadaşlarının 426 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdiği çalışmada, serum neopterin düzeylerinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (72) Bu bulgu, bizim çalışmamızda gözlenen sonuçlarla çelişmektedir. Bu farklılığın, bizim çalışmamızdaki sağlıklı birey sayısının görece az olması ve örneklem büyüklüğünün istatistiksel analiz gücünü sınırlamasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, literatürde ilk kez pSpA hastalarında serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Ayrıca, çalışmada hem sağlıklı kontrollerden oluşan negatif kontrol grubunun, hem de aktif RA hastalarından oluşan pozitif kontrol grubunun bulunması çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Hem SpA, hem de aktif RA gruplarındaki hastaların uzun süredir tanı almış ve tedavi altında olan hastalardan seçilmiş olması, kullanılan ilaçların serum neopterin düzeyleri üzerinde etkili olabileceği yönünde bir önyargı oluşturabilir. Bu durum, özellikle hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyleri arasında ilişki kurulamamasında etkili olmuş olabilir. Bu nedenle, yeni tanı almış ve tedaviye başlamamış SpA ve RA hastaları üzerinde yapılacak prospektif ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu bulgular, klinik pratik açısından değerlendirildiğinde, spondiloartrit hastalarında (özellikle periferik SpA ve aksiyal SpA alt gruplarında) serum neopterin düzeylerinin, hastalık aktivitesini veya fonksiyonel durumu yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olarak rutin kullanım potansiyelinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, romatoid artrit hastalarında saptanan yüksek serum neopterin düzeylerinin ise, özellikle tedavi öncesi veya erken evrede değerlendirildiğinde prognostik anlam taşıyabileceği; ancak tedavi altındaki olgularda bu belirtecin hastalık aktivitesini yansıtmayabileceği anlaşılmaktadır. Bu yönüyle çalışma, biyobelirteçlerin hasta alt gruplarına ve hastalık evresine göre farklı şekilde yorumlanması gerektiğini ortaya koyarak, klinisyenlere hasta yönetiminde daha dikkatli bir yaklaşım önermektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, aksiyal ve periferik spondiloartrit hastalarında serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve fonksiyonellikle ilişkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmanın verilerine göre, serum neopterin düzeyleri aksSpA ve pSpA hastalık aktivitesi ve fonksiyonellikle ilişkili değildir. RA hastalarında ise serum neopterin düzeylerinde artış görülebilir ancak bu durum hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Arsl T. Spondiloartropatiler. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2016. p. 1853-63.
2. Rahman RDIaP. Spondyloarthritis. Goldman-Cecil Medicine 2024. p. 1760-7.
3. van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, Braun J, Dougados M, van Gaalen FA, et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(5):547-9.
4. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, van Gaalen F, Hoonhout P, Molto 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):324-31.
5. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):249-53.
6. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatism: official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(3):717-27.
7. Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: a mediator of the cellular immune system. *Pteridines*. 2004;15(3):107-12.
8. Schroecksnadel K, Murr C, Winkler C, Wirleitner B, Fuith LC, Fuchs D. Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- $\gamma$  production. *Pteridines*. 2004;15(3):75-90.
9. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International archives of allergy and immunology*. 1993;101(1):1-6.
10. Çaksen H, Üstündağ H, Çiftçi A. Neopterin ve klinik tanıdaki önemi. *Türk klinikleri pediatri*. 1998;7:206-13.
11. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002;3(2):175-87.

12. D'agostino LE, Ventimiglia F, Verna JA, Colina ADL, Aguirre Y, Arturi A, Capparelli A. Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2013;46(1):44-9.
13. Yavuz F, Kesikburun B, Öztürk Ö, Güzelküçük Ü. Serum chitotriosidase and neopterin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2019;11:1759720X19832321.
14. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2012;38(3):441-76.
15. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis care & research*. 2016;68(9):1320-31.
16. Ridley JDRaLK. Spondyloarthritis. In: Robert R. Rich MD TAFM, Harry W. Schroeder MD, PhD, Cornelia M. Weyand MD, PhD, David B. Corry MD and Jennifer M. Puck MD, editor. *Clinical Immunology*2023. p. 734-53.
17. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102(5S):6-12.
18. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):957-70.
19. Colia R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Annals of medicine*. 2016;48(8):577-85.
20. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clinical rheumatology*. 2021;40:3079-93.
21. Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? *Arthritis research & therapy*. 2009;11:1-6.
22. Crow MK. The Innate and Adaptive Immune Systems. In: LEE GOLDMAN M, MPH, editor. *Goldman-Cecil Medicine*2024. p. 182-91.
23. MD Caplan PhD L. Axial Spondyloarthritis In: Sterling G. West MD M, MACR and Jason Kolfenbach MD, FACR, editor. *Rheumatology Secrets*2020. p. 284-90.
24. Navarro-Compán SRaV. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Marc C. Hochberg MD M, MACP, MACR, Ellen M. Gravalles MD, Josef S. Smolen MD, Désirée van der Heijde MD, PhD, Michael E.

Weinblatt MD and Michael H. Weisman MD, editor. *Rheumatology*2023. p. 1039-44.

25. Sjeff Van Der Linden MB, Lianne S. Gensler, Tony Kenna, Walter P. Maksymowych and William J. Taylor. Ankylosing Spondylitis and Other Forms of Axial Spondyloarthritis. In: Gary S. Firestein MD RCBM, Sherine E. Gabriel MD, MSc, Gary A. Kowitzky MD, PhD, Iain B. McInnes CBE, PhD, FRCP, FRSE, FMedSci and James R. O'Dell MD, MACR, MACP, editor. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*2021. p. 1319-43.e8.
26. Atul A. Deodhar MD MSRKM. Aksiyal Spondiloartrit. In: Rick D. Kellerman MD DPRM, Joel J. Heidelbaugh MD and Ernestine M. Lee MD, MPH, editor. *Conn's Current Therapy*2024. p. 993-6.
27. López-Medina C, Molto A, Claudepierre P, Dougados M. Clinical manifestations, disease activity and disease burden of radiographic versus non-radiographic axial spondyloarthritis over 5 years of follow-up in the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(2):209-16.
28. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):736-40.
29. Elewaut D, Braun J, Anderson JK, Arikian D, Chen S, Hojnik M, et al. Low incidence of inflammatory bowel disease adverse events in adalimumab clinical trials across nine different diseases. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(2):289-95.
30. Gossec L. Clinical features of psoriatic arthritis. In: Marc C. Hochberg MD M, MACP, MACR, Ellen M. Gravallese MD, Josef S. Smolen MD, Désirée van der Heijde MD, PhD, Michael E. Weinblatt MD and Michael H. Weisman MD, editor. *Rheumatology*2023. p. 1092-9.
31. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91.
32. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013.
33. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2003;29(3):513-30.

34. MD IQA. Reactive Arthritis. In: Sterling G. West MD M, MACR and Jason Kolfenbach MD, FACR, editor. Rheumatology Secrets2020. p. 298-307.
35. Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2021;51(3):288-97.
36. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis. Zeitschrift für Rheumatologie. 2009;68:591-3.
37. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(6):770-4.
38. Arasıl T. Ankilozasn Spondilit In: Yeşim Gökçe Kutsal MB, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon2016. p. 1833-52.
39. ASDAS [Available from: <https://trasdonline.org/hesaplayicilar.php?type=asdas>].
40. Calin A, Nakache J-P, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology. 1999;38(9):878-82.
41. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. Rheumatology international. 2005;25:280-4.
42. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J rheumatol. 1994;21(12):2281-5.
43. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the bath ankylosing spondylitis functional index: Reliability and validity. Clinical rheumatology. 2005;24:123-8.
44. Spoorenberg A. van der HD, de KE, Dougados M, de VK, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 1999;26(4):980-4.
45. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 1984;27(4):361-8.

46. Amrami KK. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *Radiologic Clinics of North America*. 2012;50(4):841-54.
47. Leczinsky C. The incidence of arthropathy in a ten years series of psoriasis cases. *Acta Dermato Venereol*. 1948;28:483-7.
48. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clinical rheumatology*. 2000;19:51-7.
49. Bakker P, Moltó A, Etcheto A, Van den Bosch F, Landewé R, van Gaalen F, et al. The performance of different classification criteria sets for spondyloarthritis in the worldwide ASAS-COMOSPA study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-8.
50. Dubreuil M, Yu D, Khan M, Haroon N, Borenstein D, Wang R, 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 and Rheumatology*. 2019;71(10).
51. Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, Burmester GR, Mease PJ, Crofford L, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):88-93.
52. Choo JAaS. Laboratory Investigations In: Ross E. Petty MD P, DSc (Hon), FRCP, Ronald M. Laxer MDCM, FRCP, Carol B. Lindsley MD, Lucy R. Wedderburn MD, MA, PhD, FRCP, Elizabeth D. Mellins MD and Robert C. Fuhlbrigge MD, PhD, editor. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 2021. p. 127-42.
53. Zheng B, Cao K-Y, Chan CP, Choi JW, Leung W, Leung M, et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clinical Immunology*. 2005;116(1):18-26.
54. Lim K, Jones A, Brown N, Powell R. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(6):429-35.
55. Fredrikson S, Link H, Eneroth P. CSF neopterin as marker of disease activity in multiple sclerosis. *Acta neurologica scandinavica*. 1987;75(5):352-5.

56. Kemeriz F, Gönül M, Cengiz FP, Emiroğlu N, Cemil BÇ. Evaluation of neopterin level and disease severity in patients with psoriasis vulgaris treated with narrowband UVB. *Indian Journal of Dermatology*. 2019;64(6):447.
57. Sfriso P, Ostuni P, Botsios C, Andretta M, Oliviero F, Punzi L, Todesco S. Serum and salivary neopterin and interferon- $\gamma$  in primary Sjögren's syndrome Correlation with clinical, laboratory and histopathologic features. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2003;32(2):74-8.
58. DAS 28 [Available from: <https://trasdonline.org/hesaplayicilar.php?type=das28>].
59. Brown MA, Li Z, Cao K-AL. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(8):448-63.
60. Liu D, Xie Y, Tu L, Wen X, Lv Q, Liu B, et al. A guideline on biomarkers in the diagnosis and evaluation in axial spondyloarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1394148.
61. Heneberk O, Wurfelova E, Radochova V. Neopterin, the cell-mediated immune response biomarker, in inflammatory periodontal diseases: A narrative review of a more than fifty years old biomarker. *Biomedicines*. 2023;11(5):1294.
62. Leung YY. Gender differences in disease activity and impact in axial spondyloarthritis. *The Journal of Rheumatology*; 2021. p. 1498-500.
63. Liao KP. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Marc C. Hochberg MD M, MACP, MACR, Ellen M. Gravalles MD, Josef S. Smolen MD, Désirée van der Heijde MD, PhD, Michael E. Weinblatt MD and Michael H. Weisman MD, editor. *Rheumatology2023*. p. 749-55.
64. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11:1-12.
65. Lane SK, JOSEPH W GRAVEL J. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *American family physician*. 2002;65(6):1073-81.
66. Arshadi D, Nikbin B, Shakiba Y, Kiani A, Jamshidi AR, Boroushaki MT. Plasma level of neopterin as a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients: association with gender, disease activity and anti-CCP antibody. *International Immunopharmacology*. 2013;17(3):763-7.

67. Hejrati A, Taghadosi M, Alizadeh-Navaei R, Hosseinzadeh S, Bashash D, Esmaili M, Zafari P. Neopterin serum level does not reflect the disease activity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *IUBMB life*. 2020;72(12):2563-71.
68. Mangoni AA, Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of neopterin in rheumatic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.
69. Frick B, Schroecksnadel K, Neurauter G, Leblhuber F, Fuchs D. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clinical biochemistry*. 2004;37(8):684-7.
70. El-Lebedy D, Hussein J, Ashmawy I, Mohammed AM. Serum level of neopterin is not a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients. *Clinical Rheumatology*. 2017;36:1975-9.
71. Forrest CM, Kennedy A, Stone TW, Stoy N, Gail Darlington L. Kynurenine and neopterin levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis during drug treatment. *Developments in tryptophan and serotonin metabolism*. 2003:287-95.
72. Spencer ME, Jain A, Matteini A, Beamer BA, Wang N-Y, Leng SX, et al. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(8):858-65.

## 8. ÖZET

**Kılıç, A. Spondiloartropati hastalarında serum neopterin düzeyinin hastalık aktivitesi ve fonksiyonellik ile ilişkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2025.**

**Amaç:** Spondiloartropati hastalarında inflamasyonu erken dönemde baskılayarak deformiteleri önlemek, hastalık aktivitesini doğru şekilde değerlendirmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, serum neopterin düzeylerinin aksiyal spondiloartrit (aksSpA) ve periferik spondiloartrit (pSpA) hastalarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonellik ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Metod:** Romatoloji polikliniğine başvuran 21 aksSpA, 21 pSpA, 21 aktif romatoid artrit (RA) ve 21 sağlıklı kontrol (SK) çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar parametreleri kaydedilmiştir. SpA grubunda hastalık aktivitesi Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite İndeksi c reaktif protein (ASDAS-CRP), Aksiyal Spondiloartropati Hastalık Aktivite İndeksi eritrosit sedimentasyon hızı (ASDAS-ESH) ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI); fonksiyonellik Bath aksiyal Spondiloartropati Fonksiyonellik İndeksi (BASFI) ile, RA grubunda ise hastalık aktivitesi Hastalık Aktivite Sokoru 28

Eklem (DAS28) ile değerlendirilmiştir. Serum neopterin düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemiyle ölçülmüştür.

**Bulgular:** Gruplar arasında serum neopterin, C reaktiv protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla  $p=0,009$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). AksSpA ve pSpA gruplarında serum neopterin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmamıştır. Hiçbir grupta serum neopterin düzeyleri ile hastalık aktivitesi veya fonksiyonellik arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Serum neopterin düzeylerinin aksSpA, pSpA ve RA hastalarında hastalık aktivitesini yansıtmadığı; spondiloartrit hastalarında fonksiyonel durumla da ilişkili olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Neopterin, Spondiloartrit, Romatoid artrit

## 9. SUMMARY

**Kılıç, A. The Relationship Between Serum Neopterin Levels, Disease Activity and Functionality in Patients with Spondyloarthropathy, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, 2025.**

**Objective:** In patients with spondyloarthropathy, there is a need for new biomarkers to suppress inflammation in the early period, prevent deformities, and accurately assess disease activity. This study aimed to investigate the relationship between serum neopterin levels, disease activity, and functionality in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA).

**Methods:** A total of 84 participants, including 21 patients with aksSpA, 21 with pSpA, 21 with active rheumatoid arthritis (RA), and 21 healthy controls (HC), were included in the study. Sociodemographic characteristics, comorbidities, medications, and laboratory parameters of the participants were recorded. Disease activity in the SpA group was assessed using Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score - C-reactive protein (ASDAS-CRP), Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score - erythrocyte sedimentation rate (ASDAS-ESR), and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); functionality was evaluated with Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). In the RA group, disease activity was

assessed using Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28). Serum neopterin levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

**Results:** Serum neopterin, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels showed statistically significant differences among the groups ( $p = 0.009$ ,  $p < 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively). Serum neopterin levels were not significantly elevated in the aksSpA and pSpA groups. No significant correlation was found between serum neopterin levels and disease activity or functionality in any of the groups.

**Conclusion:** Serum neopterin levels did not reflect disease activity in axSpA, pSpA, or RA patients, nor were they associated with functional status in spondyloarthritis

**Keywords:** Neopterin, Spondyloarthritis, Rheumatoid arthritis

## 10. EKLER

### 10.1. Ek 1. Olgu rapor formu

#### Spondiloartropatili Hastalarda Serum Neopterin Düzeyinin Hastalık Aktivitesi ve Fonksiyonellik ile ilişkisi

Ad Soyad(baş harfleri):

Tarih:

Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Protokol no:

Kilo:

Boy:

VKİ:

Meslek:

Eğitim Düzeyi:

Özgeçmiş:

Kullanılan ilaçlar:

Hastalık süresi:

Aldığı tedaviler:

CRP:

ESR:

Neopterin:

HLA B27:

ASDAS CRP:

BASFi:

DAS 28:

## 10.2. Ek 2. BASDAİ

Adı-Soyadı:

Tarih:

### BASDAİ

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



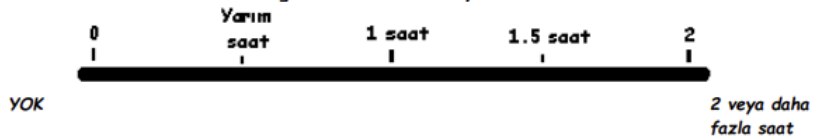
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



### 10.3. EK 3. BASFI

BASFI

Adı-Soyadı:

Tarih:

1

### BASFI

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

\*\* Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.

ÖRNEK:



1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek



2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek



3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak



4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak



5. Sirt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak



6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak



TOPLAM: I \_ I \_ I , I \_ I