

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞININ**  
**TESPİTİ İLE SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE**  
**ANTI-TNF TEDAVİSİ İLE ETKİLEŞİMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Duygu Güler**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan KILIÇOĞLU**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞININ**  
**TESPİTİ İLE SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE**  
**ANTI-TNF TEDAVİSİ İLE ETKİLEŞİMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Duygu Güler**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan KILIÇOĞLU**

**İSTANBUL**  
**EYLÜL 2024**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Dr. Duygu GÜLER, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Aksiyel Spondiloartropatili Hastalarda Anemi Sıklığının Tespiti İle Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi Ve Anti-TNF Tedavisi İle Etkileşimi ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan Kılıçoğlu .....**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Teoman Aydın .....**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Ozan Volkan Yurdakul .....**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan Kılıçoğlu .....**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Teslim Tarihi:** 06.09.2024

**Savunma Tarihi:** 20.09.2024

**İSTANBUL**  
**EYLÜL 2024**

## TEŞEKKÜR

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda almış olduğum asistanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan anabilim dalı başkanı saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Teoman Aydın'a*,

Asistanlık sürecim boyunca kendisine danıştığım her konuda bana yardımcı olan, mesleki birikimlerinden sayısız defa faydalandığım sayın hocam *Doç. Dr. Ozan Volkan Yurdakul'a*,

Kendisine ulaşmak istediğimde kapısı bana her daim açık olan , tezimi yazdığım süreçte yardımlarıyla bana destek olan tez danışmanım sayın *Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan Kılıçoğlu'na*,

Çalışkanlığını ve yardımseverliğini örnek aldığım , akademik alanda gelişim için bizlere destek konusunda oldukça cömert davranan ve uzmanlık tezime büyük katkılar sağlayan sayın *Doç. Dr. Ebru Yılmaz'a*,

Uzmanlık eğitimimin tamamını onlarla birlikte geçirememiş olmama rağmen birarada bulunduğumuz süre zarfında bana çok verimli bir öğrenme ortamı yaratan kıymetli hocalarımız *Doç. Dr. Okan Küçükakkaş'a* ve *Doç. Dr. Buğra İnce'ye*,

Tez çalışmamın istatistiksel analiz kısmındaki katkılarından dolayı *Doç. Dr. Özge Pasin'e*,

Yapmış olduğum rotasyonlar boyunca farklı branşlara ait birçok bilgi ve deneyimi kazanmamı sağlayan tüm hocalarıma,

İlk gününden son gününe kadar asistanlık sürecimde birarada olmaktan büyük mutluluk duyduğum, hayatımda çok değerli yerler edinen sevgili meslektaşlarım ve arkadaşlarım *Dr. Elif Uğurlu, Dr. Safiye Sayılır, Dr. Nesrin Yılmaz Bayramoğlu, Dr. Delal Öztürk, Dr. Esra Kültür Çamlı, Dr. Mert Kara , Dr. Tuğba Parlakay, Dr. Şeyma Teymur, Dr. Safa El Mardi Alaoui ve Dr. Ali Söker'e*,

Bölümümüze ait servis ve polikliniklerde uyumlu ve huzurlu bir çalışma ortamı olmasını sağlayan tüm fizyoterapist, tekniker, hemşire, sekreter ve yardımcı personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca ve zorlu eğitim dönemlerimdeki her anda hiçbir desteğini benden esirgemeyen başta canım annem olmak üzere tüm aileme

Ve de bir Türk kadını olarak modern dünyanın tüm imkanlarından faydalanarak hekimlik yapabilme hakkını bana sunan ***ulu önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'e***

**Sonsuz teşekkürlerimle ...**

**Dr. Duygu Güler**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezimde yer alan tüm bilgileri akademik kurallar ve etik davranış ilkeleri çerçevesinde uygun şekilde toplayıp sunduğumu, diğer kaynaklardan edindiğim tüm bilgileri metinde ve kaynakça içerisinde eksiksiz şekilde gösterdiğimi, çalışma boyunca davranışlarımın bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olduğunu ve de bu tezin çalışılması ve yazımı esnasında patent ve telif haklarımı ihlal edecek bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Duygu Güler  
İmza



## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>BEYAN</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vi
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	viii
<b>SEMBOLLER</b> .....	x
<b>ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ</b> .....	xi
<b>ÖZET</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Spondiloartropatiler .....	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez .....	4
2.1.4. Tanı Kriterleri .....	6
2.1.5. Spondiloartropatilerin Alt Tipleri .....	10
2.1.5.1. Ankilozan spondilit .....	10
2.1.5.2. Nonradyografik spondiloartropati .....	11
2.1.5.3. Psöriatik artrit .....	12
2.1.5.4. Reaktif artrit .....	13
2.1.5.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit .....	13
2.1.5.6. Farklılaşmamış (andiferansiye) artrit .....	14
2.1.6. Klinik Bulgular .....	15
2.1.6.1. Kas-iskelet sistemi tutulumu .....	15
2.1.6.2. Ekstraartiküler tutulumlar .....	18
2.1.7. Fizik Muayene Bulguları .....	19
2.1.8. Laboratuvar Bulguları .....	21
2.1.9. Görüntüleme Bulguları .....	22
2.1.9.1. Direkt grafi .....	22
2.1.9.2. Ultrasonografi .....	23
2.1.9.3. Manyetik rezonans görüntüleme .....	24

2.1.9.4. Bilgisayarlı tomografi .....	25
2.1.10. Aksiyel Spondiloartritlerde Farmakolojik Tedaviler .....	25
2.1.10.1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar .....	27
2.1.10.2. Kortikosteroidler .....	28
2.1.10.3. Analjezikler .....	28
2.1.10.4. Sentetik DMARD'lar .....	29
2.1.10.5. Biyolojik ilaç tedavileri .....	31
2.1.11. Prognoz .....	38
2.2. Anemi Tanımı ve Anemilerin Sınıflandırılması .....	39
2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi .....	41
2.3. Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi .....	43
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>44</b>
3.1. Katılımcılar ve Veri Toplama .....	44
3.2. İstatistiksel Analiz .....	46
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>72</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>AFR</b>	: Akut Faz Reaktanı
<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>ASA</b>	: Aminosalisilik Asit
<b>ASAS</b>	: Assessment of SpondyloArthritis International Society
<b>ASDAS</b>	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>AxSpA</b>	: Aksiyel Spondiloartropati
<b>BASDAİ</b>	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>BASFI</b>	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CASPAR</b>	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>DMARD</b>	: Disease Modifying AntiRheumatismal Drug
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
<b>ESSG</b>	: European Spondyloarthritis Study Group
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HLA-B27</b>	: Human Lökosit Antijeni B27
<b>İBH</b>	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
<b>IgG</b>	: Immunoglobulin G
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>İBA</b>	: İnflamatuar Bel Ağrısı
<b>JAK</b>	: Janus Kinaz
<b>KHA</b>	: Kronik Hastalık Anemisi
<b>KS</b>	: Kortikosteroid
<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MHC</b>	: Majör Histokompatibilite Kompleksi

<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NLR</b>	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
<b>PEG</b>	: Polietilen Glikol
<b>PLR</b>	: Platelet-Lenfosit Oranı
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PsA</b>	: Psöriatik Artrit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RBC</b>	: Eritrosit
<b>ReA</b>	: Reaktif Artrit
<b>SII</b>	: Sistemik İmmün- İnflamasyon İndeksi
<b>SİE</b>	: Sakroiliak Eklem
<b>SpA</b>	: Spondiloartropati / Spondiloartrit
<b>STAT</b>	: Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>TYK2</b>	: Tirozin Kinaz 2
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	: Lökosit

## SEMBOLLER

p	İstatiksel bir hipotez testinin olasılık değeri
n	Olgu sayısı
r	Korelasyon katsayısı
%	yüzde
$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$\gamma$	gama
mg	miligram
g	gram
kg	kilogram
dl	desilitre
fl	femtolitre
>	büyüktür
<	küçüktür
=	eşittir
x	çarpım işareti
/	bölüm işareti

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Spondiloartropatilerin Sınıflandırılması .....	3
<b>Şekil 1.</b> TNF- $\alpha$ 'nın Doku ve Organlar Üzerindeki Biyolojik Etkileri .....	5
<b>Tablo 2.</b> Modifiye New York Kriterleri , 1984 .....	6
<b>Tablo 3.</b> Spondiloartritler İçin Amor Sınıflama Kriterleri .....	7
<b>Tablo 4.</b> Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) Sınıflama Kriterleri .....	8
<b>Tablo 5.</b> ASAS Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri .....	8
<b>Tablo 6.</b> Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileitin Evrelendirilmesi.....	9
<b>Tablo 7.</b> ASAS Periferel SpA Sınıflandırma Kriterleri .....	9
<b>Tablo 8.</b> PsA için CASPAR Kriterleri .....	13
<b>Şekil 2.</b> Calin İBA Kriterleri .....	16
<b>Şekil 3.</b> ASAS İBA Kriterleri .....	16
<b>Tablo 9.</b> Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi Hedefleri .....	26
<b>Tablo 10.</b> DMARD Grubu İlaçların Sınıflandırılması .....	26
<b>Tablo 11.</b> TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Temel Özellikleri .....	32
<b>Tablo 12.</b> Anti-TNF Moleküller İçin Orijinal ve Biobenzer İlaç Örnekleri .....	35
<b>Tablo 13.</b> AxSpA Yönetimi İçin 2022 Güncellemesi İle ASAS-EULAR Önerileri..	37
<b>Tablo 14.</b> Anemilerin Etyolojik Olarak Sınıflandırılması .....	40
<b>Tablo 15.</b> Anemilerin Morfolojik Olarak Sınıflandırılması .....	40
<b>Şekil 4.</b> Kronik Hastalık Anemisinin Laboratuvar Bulguları .....	42
<b>Şekil 5.</b> Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksi Hesaplama Formülü .....	43
<b>Tablo 16.</b> Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Temel Bilgilerin Özeti .....	47
<b>Şekil 6.</b> Anti-TNF Ajanlara Göre Hasta Sayısının Dağılımı .....	48
<b>Tablo 17.</b> Anti-TNF Tedavisi Öncesi Anemisi Olan ve Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırmalar .....	50
<b>Tablo 18.</b> Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Bütün Hastalar... 51	
<b>Tablo 19.</b> Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Anemisi Olan Hastalar .....	52
<b>Tablo 20.</b> Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Anemisi Olmayan Hastalar .....	53
<b>Tablo 21.</b> Anti-TNF Ajana Göre Ortalama Hemoglobın Değerleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırması .....	54
<b>Tablo 22.</b> Hemoglobın Değişim Oranını Etkileyen Faktörler .....	55

# AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞININ TESPİTİ İLE SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE ANTI-TNF TEDAVİSİ İLE ETKİLEŞİMİ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı aksiyel spondiloartropatili (axSpA) hastalarda anemi sıklığını tespit etmek ve sistemik immün inflamasyon indeksiyle olan etkileşimi ve de anti-TNF tedavisinin uygulanmasıyla oluşan sonuçları değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya ASAS'ın (Assessment of SpondyloArthritis International Society) axSpA kriterlerini karşılayan , 18 yaşından büyük olan , en az bir yıl süreyle düzenli şekilde anti-TNF tedavisine ve takibe devam eden 51'i erkek 51'i kadın olmak üzere toplamda 102 hasta dahil edildi. Tüm hastalar anti-TNF ajanlardan herhangi biriyle tedavi edildi (9 hasta etanersept, 27 hasta adalimumab, 63 hasta sertolizumab pegol, 2 hasta golimumab ve 1 hasta infliksimab). Hastalara ait laboratuvar incelemelerinden C- reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ve eritrosit hacmi (MCV) sayıları, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) değerleri tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 1 yıl sonra bakılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Başlangıçta 34 hastada (8 erkek, 26 kadın) (%33,3) anemi tespit edildi. Anti-TNF tedavisi sonrasında anemi oranı yarı yarıya azaldı (%16,7; 3 erkek, 14 kadın). Kadınlarda anemi görülme sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Anemisi olan hastaların anemisi olmayanlara göre ESH değerleri anlamlı derecede yüksek ( $p=0,002$ ) fakat eritrosit (RBC) , Hct ve MCV değerleri ise anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Hemoglobin değeri ile lökosit (WBC) , nötrofil ve RBC sayısı, Hct ve MCV değerleri arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) ; ancak ESH ile negatif korelasyon vardı ( $p<0,001$ ). SII düzeylerinde anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmada azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0,001$ ) fark saptandı. Anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve eritrosit sayısı dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

**Sonuç:** Anemi, axSpA hastalarında sıklıkla inflamasyona bağlı yaygın bir komorbitedir. Yüksek düzeyde inflamasyon ve uzun süreli hastalık aktivitesi olan durumlar daha şiddetli anemi ile sonuçlanma eğilimindedir. Anti-TNF tedavisi yalnızca hastalık aktivitesini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda anemi durumunu da iyileştirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aksiyel spondiloartropati , kronik hastalık anemisi , anti-TNF tedavisi

## EXPLORING THE FREQUENCY OF ANEMIA IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS: IMPLICATIONS FOR SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX AND ANTI-TNF THERAPY

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the frequency of anemia in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and to evaluate the interaction with systemic immune- inflammation index and the results of anti-TNF treatment.

**Materials and Methods:** A total of 102 patients, 51 males and 51 females, who met ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) criteria for axSpA, were over 18 years of age, who continued regular anti-TNF treatment and follow-up for at least one year were included in the study. All patients treated with any anti-TNF agent (9 patients with etanercept, 27 patients with adalimumab, 63 patients with certolizumab pegol, 2 patients with golimumab and 1 patient with infliximab). From the laboratory examinations of the patients C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and mean erythrocyte volume (MCV) counts, and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and Systemic immune- inflammation index (SII) values were compared before starting therapy and 1 year after the treatment.

**Results:** Anemia was detected in 34 patients (8 men, 26 women) (33.3%) at baseline. After anti-TNF treatment, the rate of anemia was reduced by half (16.7%; 3 men, 14 women). The incidence of anemia in women was significantly higher than in men ( $p<0.001$ ). ESR values of patients with anemia were significantly higher than those without anemia ( $p=0.002$ ), but RBC, Hct and MCV values were significantly lower ( $p<0.001$ ). There was a positive correlation between hemoglobin value and WBC, neutrophil and RBC count, Hct and MCV values ( $p=0.005$ ,  $p=0.008$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively), but there was a negative correlation with ESR ( $p<0.001$ ). A statistically significant difference ( $p<0.001$ ) was found in the decrease in SII levels in the comparison made before and after anti-TNF treatment. There was a statistically significant difference in parameters other than platelet and erythrocyte count before and after anti-TNF treatment.

**Conclusion:** Anemia is a common comorbidity in axSpA patients, often linked to inflammation. Conditions with high levels of inflammation and prolonged disease activity tend to result in more severe anemia. Anti-TNF therapy not only reduces disease activity but can also improve anemia status.

**Keywords:** Axial spondyloarthritis, anemia of chronic disease, anti-TNF therapy

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel spondiloartropati (axSpA), özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, etiyojisi belirsiz, inflamatuvar bel ağrısına ve ilerleyici omurga tutukluğuna sebep olan, kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır [1-3]. AxSpA, özellikle aksiyel iskelette yeni kemik oluşumuna, sindesmofitlere ve eklem ankilozuna yol açan entezlerin inflamasyonu ile karakterize kronik ve ilerleyici olan bir hastalıktır. AxSpA hastalarında sıklıkla omurga ve sakroiliak eklemlerdeki inflamasyon ve yapısal hasara bağlı olarak ağrı, tutukluk ve yaşam kalitesinde azalma görülür [3, 4]. AxSpA hastalarında periferik artrit, entezit, osteoporoz, üveit, psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) gibi eklem dışı tutulumlar da sıklıkla görülmektedir [4].

AxSpA'nın kas-iskelet sistemi semptomlarının ötesinde anemi dahil sistemik belirtileri de olabilir [2]. İnflamasyon anemisi olarak da bilinen kronik hastalık anemisi (KHA); enfeksiyon, kanser ve otoimmün durumlar gibi sistemik hastalık veya inflamasyona yanıt olarak gelişen hipoproliferatif bir anemidir. Proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), eritropoez ve retiküloendotelyal sistemden demir salınımı üzerindeki inhibitör etkisi ile KHA patogeneğinde önemli rol oynamaktadır [2, 3]. Sitokinlerin eritropoez üzerindeki etkileri, karaciğer tarafından sentezlenen ve son yıllarda keşfedilen akut faz proteini hepsidin'e bağlı olabilir [2, 3, 5]. Hepsidin sistemik ve hücrel demir metabolizmasını düzenler ve hepsidin üretimindeki artış, inflamasyon anemisinde tipik olarak azalan makrofaj demir geri dönüşümünü indükler. İnflamatuvar süreci baskılayan tedaviler aynı zamanda normal demir metabolizmasını yeniden düzenleyerek inflamatuvar aneminin hızlı bir şekilde düzelmesini sağlar [5]. Hepsidin ekspresyonunu uyaran ana faktör interlökin (IL)-6 olsa da TNF- $\alpha$  ve IL-17 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin de serum hepsidin düzeylerini artırabildiği gösterilmiştir [6]. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-17 de axSpA patogeneğinde rol almaktadır [2, 5, 6].

Anemi, kırmızı kan hücrelerinin sayısında veya oksijen taşıma yeteneklerinde azalma ile karakterize edilen, yorgunluk, bilişsel işlevlerde bozulma, iştah kaybı, eforla nefes darlığı ve libido kaybı gibi belirti ve semptomlara yol açan bir durumdur [4]. Anemi, romatoid artrit en sık görülen eklem dışı belirtisidir ve anemi

prevalansının romatoid artrit (RA) hastalarının %30 ila %70'i arasında değiştiği tahmin edilmektedir [4, 5]. Anemi axSpA hastalarında da ortaya çıkabilir ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler [2-5].

Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle tam kan sayımı elemanları ve oranlarının hem sistemik inflamasyonun belirlenmesinde hem de hastalık aktivite belirteçleri olarak kullanımı son yıllarda gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bunlar arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi parametreler romatolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır [7-9]. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), 'nötrofil sayısı x trombosit sayısı / lenfosit sayısı' formülüyle hesaplanan benzer bir inflamatuvar belirteçtir ve romatolojik hastalıkların ve tedaviye yanıtın izlenmesinde ve ayrıca birçok solid organ tümörlerinin teşhisinde veya prognozunun tahmin edilmesinde değerli bilgiler sağlar [10].

Bizim planlamış olduğumuz bu çalışmanın amacı axSpA hastalarında anemi sıklığını tespit etmek ve SII ile etkileşimini göstermek ayrıca anti-TNF tedavisinin bu durumlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spondiloartropatiler

#### 2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Spondiloartropati veya spondiloartrit (SpA) tanımı , birtakım ortak klinik bulguları ve HLA (Human lökosit antijeni)-B27 ile ilişkisi olan bir grup hastalığı ifade etmektedir [11]. Bu hastaların klinik özelliklerine bakıldığında ilk planda inflamatuvar karakterde bel ve sırt ağrısı , periferik artrit (sıklıkla alt ekstremitelerde oligoartiküler tutulum olsa da monoartrit tablosu ya da poliartiküler tutulum da görülebilmekte) gibi eklem patolojileri akla gelse de entezit, daktilit, üveit, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi ekstraartiküler bazı ortak özellikleri de mevcuttur [11].

SpA grubu hastalıklar baskın olan klinik özelliklerine göre aksiyel SpA ve periferik SpA olmak üzere ikiye ayrılırlar. Aksiyel ağırlıklı SpA grubunda ankilozan spondilit (AS) ve nonradyografik SpA yer alırken ; periferal ağırlıklı SpA grubu psöriatik artrit (PsA) , reaktif artrit (ReA) , IBH ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış (andiferansiye) SpA hastalıklarını içerir [12] (Tablo 1).

**Tablo 1.** Spondiloartropatilerin Sınıflandırılması

<b>Spondiloartropatiler</b>	
<b>1.Aksiyel ağırlıklı SpA</b>	<b>2.Periferal ağırlıklı SpA</b>
<b>Ankilozan spondilit (radyografik SpA)</b>	<b>Reaktif artrit</b>
	<b>Psöriatik artrit</b>
<b>Nonradyografik SpA</b>	<b>İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit</b>
	<b>Farklılaşmamış (andiferansiye) artrit</b>

[Kaynak: www.asas-group.org]

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Spondiloartritler sıklıkla 20 ila 30'lu yaşlarda başlangıç göstermektedir [13] ancak AS hastalarında semptomların başlangıcından tanı konmasına kadar geçen sürenin ortalama olarak 9 sene gecikmeli olduğunu gösteren çalışmalar vardır [14]. SpA'lar tarih boyunca erkek cinsiyetle daha ilişkili olarak kabul edilmiştir ancak zaman içerisinde kadın erkek oranında, kadın cinsiyet lehine bir artış saptanmıştır ve güncel çalışmalarda erkek-kadın oranı 2-3:1 olarak tespit edilmiştir [15]. Nonradyografik axSpA hastalarına bakıldığında ise kadın erkek oranları benzer olarak görülmüştür [16].

AS ve andiferansiye SpA , SpA grubu hastalıklar içerisinde en sık görülenler olup beyaz nüfusta AS prevalansı % 0,5 ve toplam SpA prevalansı ise % 1,5 olarak saptanmıştır [13]. Prevalansın ırk ve coğrafya faktörlerine göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu değişkenliğin popülasyona ait HLA-B27 pozitiflik oranıyla bir ilişkisi mevcuttur. Örneğin HLA-B27 pozitiflik oranı %1'in altında olan Afrika kökenli Amerikalılarda, AS vakası yok denecek kadar azdır [17]. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada 16 yaş ve üstü popülasyonun SpA prevalansı % 0,46 olarak bulunmuş, yine aynı çalışmada erkeklerde % 0,17 olarak tespit edilen sıklığın kadınlarda % 0,65 olduğu belirlenmiştir [18].

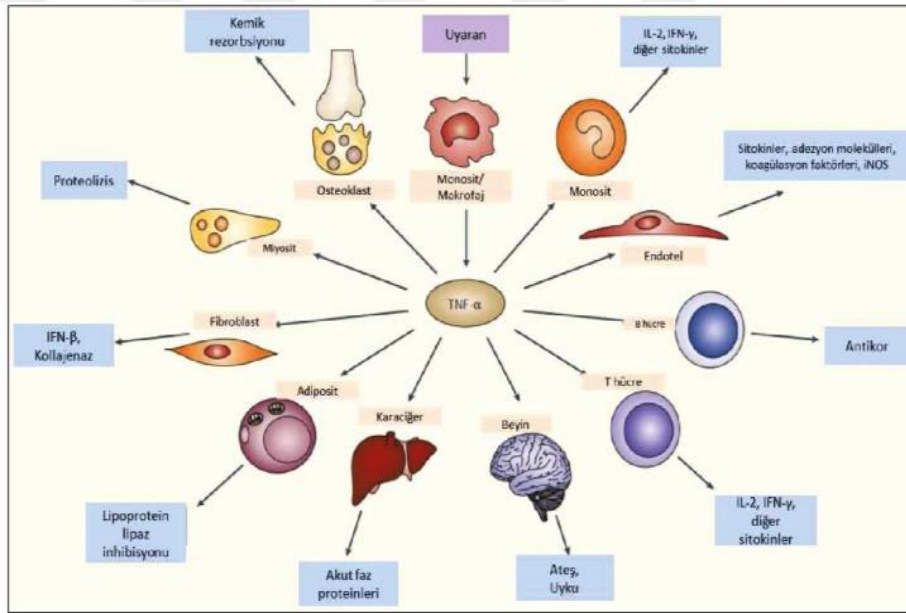
### 2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

SpA patogenezi henüz net olarak açıklığa kavuşmuş değildir, hem genetik faktörlerin hem de çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir [19]. AS gelişiminde pek çok sayıda genetik risk faktörünün olduğu bilinse de bunlar içerisinde en meşhur olanı HLA-B27 genidir ve tek başına tüm genetik yükün yaklaşık 3'te 1'ini taşıdığı gösterilmiştir [20, 21]. HLA-B27 , altıncı kromozoma ait kısa kolda yer alan bir majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 molekülüdür. Tüm AS vakalarında HLA-B27 pozitif olmamakla beraber , HLA-B27 pozitif bireylerin sadece % 5 kadarında AS geliştiği bildirilmiştir [22-25]. Tam anlamıyla netliğe kavuşmuş olmasa da HLA-B27'nin patogenezde CD8+ T lenfositlerine antijen sunmak , doğal öldürücü hücrelerin

uyarılmasını sağlamak gibi rolleri olduğu düşünülmektedir [26].

İnflamasyon içeren lezyon alanlarında artmış olan TNF-  $\alpha$  düzeyi ve SpA hastalarının vertebralarından oluşturulan preparatların histolojik incelemelerine bakıldığında T ve B lenfositlerini içeren lenfositik infiltrasyon alanlarında bu hücrelerin üretmesi sonucu IL-17 birikimi olması , bu sitokinlerin hastalık patogenezinde rol oynayan başlıca proinflamatuvar sitokinler olduğuna işaret etmektedir [27, 28].

IL-1 gen lokusu , IL-23R geni üzerinden AS gelişiminde etkili olur [29]. IL-17 / IL-23 yolağı da axSpA patogenezinde rol oynamaktadır [30]. Patogenezinde yer alan yolakların ve sitokinlerin ayrıntılı şekilde bilinmesi sayesinde tedavi seçeneklerinin gelişeceğine ve daha etkin biçimde kullanılabileceğine inanmaktayız.



Şekil 1. TNF-  $\alpha$ 'nın doku ve organlar üzerindeki biyolojik etkileri [31]

SpA ile ilişkili çevresel faktörler irdelendiğinde ise bazı gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem patojenlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda sağlıklı insan bağırsağında da kolonizasyonu olabilen *Klebsiella pnömoninin* AS patogenezinde yer alabileceği bilgisine ulaşılmış ancak hastalığa tümüyle sebep olabilecek bir mikroorganizma henüz net olarak tanımlanmamıştır [32].

#### 2.1.4. Tanı Kriterleri

SpA grubu hastalıklara tanı koyma sürecinde klinik değerlendirme , görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerinden faydalanırız. AxSpA grubunun prototipi olan AS tanısı için ilk olarak 1961 yılında Roma kriterleri geliştirilmiş , 1966 senesinde ise New York kriterleri yayınlanmıştır [33]. 1977’de geliştirilen Calin kriterleri inflamatuvar tip bel ağrısı ile diğer kronikleşmiş bel ağrılarını ayırt etmeye çalışır [34]. 1984’te yayınlanan ve içeriğinde inflamatuvar tip bel ağrısını bulunduran Modifiye New York kriterleri günümüzde de değerini korumaya devam etmektedir [33]. Modifiye New York kriterleri incelendiğinde AS tanısı koymak için bir adet klinik kriterle beraber tanımlanan bir radyolojik bulgunun varlığı yeterli olmakla beraber bu kriter setinde SpA ile ilgili önemli klinik ipuçlarından olan eklem tutulumu , üveit, daktilit gibi bulguların olmadığı ve HLA-B27 pozitifliğinin de bulunmadığı görülmektedir ( Tablo 2 ).

**Tablo 2.** Modifiye New York Kriterleri , 1984 [33]

<b>Modifiye New York Kriterleri , 1984</b>
<b>Klinik Kriterler</b>
1) Üç aydan uzun süren egzersiz ile azalıp istirahatle geçmeyen bel ağrısı
2) Lomber omurga hareketlerinde sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlılık
3) Yaşa ve cinsiyete uygun normal değerlere göre kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu
<b>Radyolojik Kriterler</b>
1) Bilateral evre 2 veya üzeri sakroileit
2) Unilateral evre 3 veya evre 4 sakroileit
<b>Kesin AS Tanısı:</b> Bir radyolojik kriterle beraber en az bir klinik kriter varlığı

Radyografik bulgular inflamasyonun yol açtığı yapısal hasarı gösterir ancak henüz radyografik sakroileit ortaya çıkmadan yıllar öncesinde de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanabilecek inflamasyon mevcut olabilir. İşte bu inflamatuvar bel ağrısının olduğu hastalarda direkt grafide sakroileit görülmesi de

MRG’de sakroileitin saptandığı hastalık dönemine ‘Nonradyografik AxSpA’ adı verilir [35, 36]. Nonradyografik AxSpA hastalarının bir kısmı radyografik SpA (AS) şeklinde ilerleyiş gösterse de bir kısmı da bu evrede kalmaya devam etmektedir [37]. Tüm bu durumlar ele alındığında SpA grubu hastalıklar için daha kapsayıcı kriterlerin geliştirilmesi gereği ortaya çıkmış ve 1990 yılında Amor kriterleri , ardından Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri ve de ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) tarafından aksiyel SpA ve periferik SpA kriterleri gibi yeni sınıflandırma setleri oluşturulmuştur [38-40].

**Tablo 3.** Spondiloartritler İçin Amor Sınıflama Kriterleri [38]

<b>Spondiloartritler İçin Amor Sınıflama Kriterleri</b>	
<b>A. Klinik Semptomlar / Öykü</b>	<b>Skor</b>
1. Lomber veya dorsal bölgede gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Gluteal ağrı ( tek tarafta ya da gezici )	1-2
4. Daktilit ( sosis parmak )	2
5. Entezit veya topuk ağrısı	2
6. Akut ön üveit	2
7. Artrit başlangıcından önceki bir ay içinde üretrit / servisit	1
8. Artrit başlangıcından önceki bir ay içinde diyare	1
9. Psöriazis , balanit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı	2
<b>B. X-ray</b>	
10. Sakroileit ( bilateral evre 2 veya unilateral evre 3 )	3
<b>C. Genetik Zemin</b>	
11. HLA-B27 pozitifliği veya AS , ReA , üveit , psöriazis veya inflamatuvar bağırsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
<b>D. NSAİİ Yanıtı</b>	
12. NSAİİ ‘a 48 saat içerisinde iyi yanıt veya NSAİİ kesildiğinde 48 saat içerisinde relaps	2
<b>** SpA için total skorun 6 ve üzeri olması gereklidir.</b>	

**Tablo 4.** Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) Sınıflama Kriterleri [40]

<b>Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) Sınıflama Kriterleri</b>
<b>İnflamatuvar Bel Ağrısı</b> <b>Veya</b> <b>Sinovit ( asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede )</b>
Artı aşağıdakilerden en az bir tanesi :
*Entezit ( topuk ) *Pozitif aile öyküsü *Psöriazis *Crohn hastalığı, ülseratif kolit *Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit / servisit veya akut diyare *Kalça bölgesinde ağrı ( sağ ve sol gluteal bölgeler arasında gezici değişebilen ) *Sakroileit

**Tablo 5.** ASAS Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri [41]

<b>ASAS Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri</b>		
<b>İnflamatuvar Karakterde Bel Ağrısı</b> ( 3 aydan uzun süredir olan ve başlangıç yaşı 45'ten önce olan )		
Görüntülemelerde Sakroileit** + ≥1 SpA Bulgusu	Veya	HLA-B27 Pozitifliği + ≥ 2 SpA Bulgusu
<b>SpA Bulguları</b>		
*İnflamatuvar bel ağrısı *Artrit *Entezit ( topuk ) *Üveit *Daktilit *Psöriazis *Crohn hastalığı / ülseratif kolit *NSAİİ' a iyi yanıt *SpA için pozitif aile öyküsü *HLA-B27 *Artmış CRP		
** Görüntülemelerde Sakroileit : MRG' de SpA ile ilişkili sakroileit düşündürülen akut ( aktif ) inflamasyon görülmesi veya Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit varlığı		

Tablo 5’te bahsedilen ‘Modifiye New York Kriterleri’ne göre sakroileitin radyografik olarak nasıl evrelendirildiğini tablo 6’da görmekteyiz.

**Tablo 6.** Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileitin Radyografik Evrelendirmesi [42]

<b>Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileitin Radyografik Evrelendirmesi</b>	
Evre 0 ( Normal )	Eklem sınırları net ve aynı genişlikte, jukstaartiküler skleroz yok.
Evre 1 ( Şüpheli )	Kesin bir anormallik yok, spesifik olmayan ve kuşkulu değişiklikler
Evre 2 (Minimal Sakroileit)	Eklem boşluğunda belirgin bir daralma yok, minimal erozyon ve skleroz alanları mevcut
Evre 3 ( Orta Sakroileit )	Eklem her iki yüzünde belirgin skleroz ve erozyonlar var , eklem aralığında yer yer genişlemeler ve sınırlı ankiloz mevcut
Evre 4 ( Total Ankiloz )	Eklem aralığında tümüyle kapanma

**Tablo 7.** ASAS Periferel SpA Sınıflandırma Kriterleri [41]

<b>ASAS Periferel SpA Sınıflandırma Kriterleri</b>		
Artrit veya Entezit veya Daktilit +		
Aşağıdakilerden birisi	veya	Aşağıdakilerden ikisi
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Üveit</li> <li>*Psöriazis</li> <li>*Crohn veya ülseratif kolit</li> <li>*Yakın zamanda enfeksiyon</li> <li>*HLA-B27</li> <li>*Görüntüleme sakroileit</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>* Artrit</li> <li>* Entezit</li> <li>* Daktilit</li> <li>* İnflamatuar bel ağrısı</li> <li>* SpA için aile öyküsü</li> </ul>

### 2.1.5. Spondiloartropatilerin Alt Tipleri

SpA'ların en belirgin klinik özellikleri inflamatuvar karakterli bel ağrısı olsa da tüm klinik özellikler bir araya toplandığında karşımıza geniş bir tablo çıkmaktadır. Bazı özelliklerin bazı alt tiplerde daha sık görülmesi , bazı belirtilerin çakışması ya da bir klinik özelliğin tüm alt tiplerde görülmesi söz konusu olabilir [43]. Hastalığın erken evresinde klinik prezentasyonun ortak özellikler taşıması sebebiyle SpA alt tipini tayin etmek her zaman kolay olmayabilir. Romatoid faktörün negatifliği ve HLA-B27'nin yüksek oranda pozitif saptanması bu hastalık grubuna ait ortak laboratuvar bulgularını oluştururken yine primer patolojinin 'tendon, ligaman ve eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma alanlarında görülen inflamasyon' şeklinde tanımlanan entezit olması da ortak diğer bir husustur. Eklem dışı tutulan doku ve organların göz, cilt, bağırsak, aort kapağı ve mukozalar olması da benzerlikler kümesinde yer alır [44].

#### 2.1.5.1. Ankilozan spondilit

Ankilozan spondilit (AS) SpA grubunun prototipi olarak geçen, etiyojisi henüz tam olarak netleşmemiş olan, sakroileit ve spondilit kaynaklı inflamatuvar karakterli bel ağrısıyla , sindesmofitlerin sebep olduğu ankilozla ve de periferik artrit, entezit ve akut ön üveit gibi klinik bulgularla birliktelik gösteren kronik, ilerleyici ve sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır [43, 45]. AS, Yunanca kelimeler olan bir eklemdaki sertleşmeyi ifade eden 'ankylos' ile omur sözcüğünün karşılığı olan 'spondylos' bir araya getirilerek türetilmiştir [45]. Başlangıç yaşı hayatın 2. veya 3. dekadına denk gelen bu hastalığın erkek cinsiyette kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir [45]. AxSpA'lardan en sık görülen alt tip olan AS'de en karakteristik bulgu olan ve genelde ortaya ilk çıkan klinik semptom inflamatuvar karakterli bel ağrısıdır. Hastalıktaki temel patoloji ise sakroiliak eklemler ve aksiyel omurgada görülen inflamasyon ve yeni kemik oluşumudur [46]. AS'de semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürede 5 ila 10 yıllık bir gecikme yaşanabilmektedir ve bu gecikmede inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki zorluk, patognomonik bir klinik ya da laboratuvar testin olmayışı, kesin radyografik sakroileit gelişiminin yıllar sürmesi gibi faktörler rol oynamaktadır [47].

Genç erkekleri daha sık etkileyen bu hastalıkta, kadın cinsiyette daha hafif ve atipik bulgularla seyir olduğu ve ağır spinal deformitelerin de erkeklere kıyasla kadınlarda daha az görüldüğü fark edilmiştir. Kadınlarda kronik bel ağrısına sebep olabilecek gebelik, doğum öyküsü gibi faktörlerin de bulunması ayırıcı tanıda daha dikkatli olmayı gerektirmektedir [48].

NSAİİ grubunun bir üyesi olan ve siklooksijenaz 2'yi selektif olarak inhibe eden selekoksibin devamlı kullanılmasıyla AS'de ankilozun etkilendiğini gösteren çalışmaların olması ve hedefe yönelik tedavilerden olan anti-TNF ilaçların SpA tedavisinde elde ettiği büyük başarıların sonucunda bu yolakların hastalık patogenezindeki yerini kavramamız daha kolay hale gelmiştir [46].

### **2.1.5.2. Nonradyografik spondiloartropati**

Nonradyografik aksiyel SpA tanımı, direk radyografide sakroileit bulguları olmadığı için Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısını karşılamayan fakat MRG'de aktif sakroileit göstergesi olan kemik iliği ödeminin tespit edildiği SpA vakalarını kapsar. Tamamı olmasa da bu vakaların bir kısmı ilerleyen süreçte radyografik sakroileit gelişmesiyle beraber klasik AS formuna dönüşüm gösterebilir [49].

Modifiye New York kriterlerine göre axSpA tanısının konması için radyografik sakroileit varlığı gerekliydi (Tablo 2). Yine Amor ve ESSG kriterleri de MRG ile tespit edilen sakroileiti tanı kriterleri arasında içermemekteydi ( Tablo 3 ve 4). Dolayısıyla direk radyografi bulguları olmayan nonradyografik AxSpA'nın , SpA grubu içerisinde tanımlanmasında 'ASAS Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri' önemli bir yere sahiptir ( Tablo 5).

Nonradyografik AxSpA ve AS vakalarının benzer bazı özellikleri olsa da birbirinden farklı yönleri de mevcuttur. Nonradyografik AxSpA'da , kadın prevalansının daha yüksek olması ve CRP düzeylerinin AS'ye göre sıklıkla daha düşük saptanması bu farklara örnektir. CRP seyri yüksek olan , MRG'de aktif inflamasyon şiddeti fazla olan vakalarda klasik AS haline dönüşüm ihtimalinin daha fazla olduğu fark edilmiştir [49].

Nonradyografik AxSpA hakkında ; akut faz reaktanlarının daha düşük olması sebebiyle AS'nin hafif bir formu olduğu , daha kısa hastalık süresi olması sebebiyle AS'nin erken bir formu olduğu , cinsiyet dağılımının farklı oluşu ve AS'nin tersine kadın dominantlığın olması gerekçesiyle AS'den farklı bir hastalık olduğu gibi çeşitli görüşleri içeren hipotezler vardır [50]. Tedavilerinde de ortak birçok ajanı içeren bu iki hastalık için axSpA ortak başlığını kullanmak mümkündür [12].

### **2.1.5.3. Psöriatik artrit**

Psöriatik artrit ( PsA ) ; sıklıkla romatoid faktörün negatif saptandığı , toplumda sık görülen bir hastalık olan psöriasis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir artrittir. İmmunopatolojik özelliklerin , klinik ve radyolojik bulguların ortak olması sebebiyle SpA ailesine ait bir hastalıktır [51, 52]. Genel popülasyonda psöriasis prevalansı % 1-2 iken PsA ise bu tüm psöriasis vakalarının % 20-30 kadarını etkiler [51]. Nedeni henüz tam olarak bilinmeyen bu hastalıkta genetik , immünolojik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. PsA ile ilişkili genetik yatkınlığın temel belirleyicisi olan HLA-B27'nin pozitif saptanma oranı % 40-50 düzeyinde bildirilmiştir [52]. Olgularda sıklıkla cilt bulguları eklem tutulumundan önce ortaya çıksa da vakaların % 15-20'sinde artrit oluşumu cilt lezyonlarından daha öncesinde ortaya çıkabilir [51].

PsA'da eklem tutulumu geniş bir spektruma sahiptir , izole bir monoartrit tablosu olabileceği gibi ciddi eroziv seyir gösteren 'arthritis mutilans' formu da görülebilir. Sadece periferik eklem tutulumu değil aksiyel iskelet etkilenimi de olabilir. Ayrıca PsA vakalarında daktilit , entezit , ekstremitelerde periferik ödem , tırnak tutulumu gibi klinik bulgular karşımıza çıkabilir [52].

PsA için duyarlılık oranı % 91 ve özgüllük oranı % 99 olan 'Classification Criteria for Psoriatic Arthritis ( CASPAR )' kriterleri günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır [53].

**Tablo 8.** PsA için CASPAR Kriterleri [53]

<b>PsA için CASPAR Kriterleri</b>	
İnflamatuvar eklem hastalığı ( periferik eklem, omurga ya da entezlerde ) varlığında aşağıdaki değerlendirmelerden de <b>en az 3 puan</b> gerekir.	
1.Psöriasisin kanıtı	
Mevcut psöriasis	2 puan
Psöriasis için kişisel öykü	1 puan
Psöriasis için aile öyküsü	1 puan
2.Psöriatik tırnak distrofisi : onikoliz , pitting , hiperkeratoz	1 puan
3.Romatoid faktörün negatif olması	1 puan
4.Daktilit	
Mevcut daktilit ya da geçmişte bir romatolog tarafından konulmuş tanı	1 puan
5.El ya da ayak grafilerinde jukstaartiküler yeni kemik formasyonu	1 puan

#### 2.1.5.4. Reaktif artrit

Reaktif artrit (ReA) ; sıklıkla geçirilmiş bir gastrointestinal sistem ya da genitoüriner sistem enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan akut başlangıçlı, steril, süpütatif olmayan , inflamatuvar bir artrit tablosudur. HLA-B27 ile de ilişkili olması sebebiyle SpA grubunun bir üyesidir [54]. ReA’da eklem tutulumu genelde asimetrik oligoartiküler formda olmakta ve ekstraartiküler tutulumlar (entezit, göz tutulumu, mukokutanöz lezyonlar, üretrit gibi ) da görülebilmektedir. Sıklıkla kendi kendini sınırlayan ReA , vakaların %30 ‘unda periferik artrit, sakroileit veya spondilit olarak kronik hale gelebilir veya intermitan ataklar şeklinde seyir gösterebilir [55]. Üzerinde henüz fikir birliği sağlanmış ve çoğunluk tarafından kabul edilmiş bir tanı kriteri olmayan ReA , klasik olarak ‘salmonella, shigella, campylobakter ve yersinia’ gibi bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olsa da başka pek çok farklı enfeksiyon sonrası oluşan vakaların bildirildiği görülmüştür [54, 55].

#### 2.1.5.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile ilişkili artrit ya da enteropatik artrit olarak da bilinen bu hastalık ‘Crohn hastalığı ve ülseratif kolit’ vakalarında ortaya çıkan inflamatuvar bir artrit tablosudur. IBH’da en sık görülen ekstraintestinal bulgu olan

eklem tutulumu % 17 ila %39 arasında değişen bir prevalansa sahiptir. Hem periferik eklem tutulumu hem de aksiyel iskelete ait tutulum görülebilir. Kadın ve erkek cinsiyetin eşit oranda etkilendiği bu hastalıkta başlangıç yaşı genelde 25-45 aralığındadır [56].

IBH ile ilişkili periferik artrit tip 1 oligoartiküler ve tip 2 poliartiküler form olarak ikiye ayrılmaktadır. Oligoartiküler formda sıklıkla alt ekstremiteye ait büyük eklemler tutulur , akut başlangıçlı asimetrik tutulumla kendini sınırlayan bir artrit tablosu olur ve bağırsak hastalığının aktivitesi ile eklem tutulumunun korelasyonu vardır. Poliartiküler form ise genelde üst ekstremitenin küçük eklemlerini etkiler, bu etkilenim geçici , geçici tarzda olsa da nadiren kronik destrüktif hale de gelebilir ve bağırsak hastalığının aktivitesi ile eklem tutulumu arasında bir ilişki beklenmez. Sakroileit ve spondilit şeklinde olan IBH ilişkili aksiyel tutulum ise Crohn hastalarında daha sık görülür. Eklem tutulumu bağırsak hastalığından önce veya yıllar sonra ortaya çıkabilir [56].

#### **2.1.5.6. Farklılaşmamış (andiferansiye) artrit**

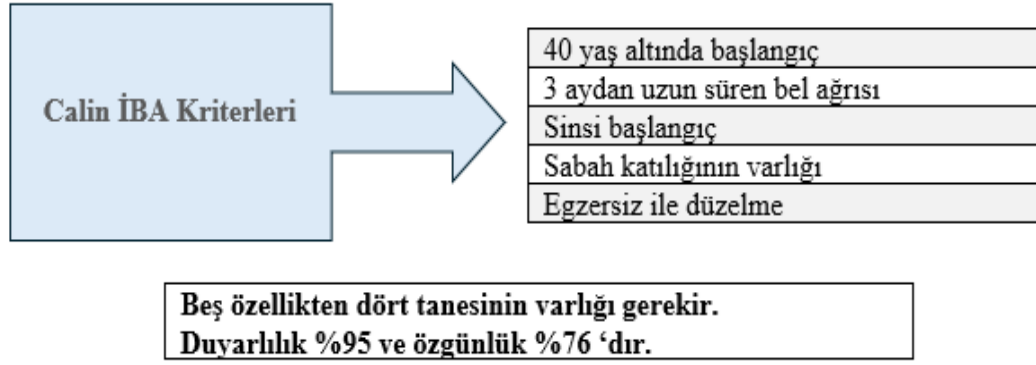
Andiferansiye artrit için netleşmiş bir tanı veya sınıflandırma kriterleri mevcut değildir ancak ESSG veya Amor kriterlerini karşılıyıp spesifik bir SpA alt grubuna uymayan vakalar bu başlığa dahil edilmektedir , bu sebeple prevalansı ve insidansı hakkında da çok az veri mevcuttur [11]. HLA-B27 ile ilişkili olması , entezit ve daktilit saptanabilmesi , RF negatifliği olan oligoartiküler veya poliartiküler bir eklem tutulumu yapması sebebiyle SpA konsepti içerisinde yer alır [57]. Artriti tetikleyici bir enfeksiyon , IBH veya psöriasis ile ilişkisi tespit edilemeyen alt ekstremitte ağırlıklı bir artrit tablosudur [57]. Brezilya'da yapılmış bir çalışmada 111 andiferansiye SpA hastasının 10 yıl boyunca yapılan klinik gözlem sonucunda iğlerinden 27 hastanın AS , 3 hastanın PsA şeklinde farklılaşım gösterdiği ve 25 hastanın remisyona girdiği tespit edilmiştir. HLA-B27 pozitifliği ve kalça ekleminde ağrı olması AS'ye progresyon açısından ilişkili bulunmuştur [11].

## 2.1.6. Klinik Bulgular

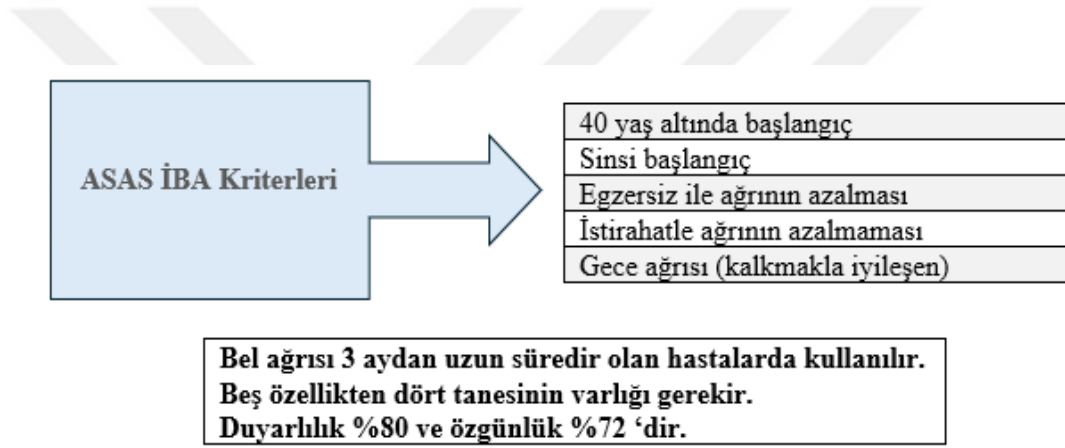
Klinik bulgular açısından çeşitlilik gösteren SpA'ların bu özelliklerini başlıca 'kas-iskelet sistemi tutulumu' ve 'ekstraartiküler tutulumlar' olarak iki başlık altında sınıflandırabiliriz.

### 2.1.6.1. Kas-iskelet sistemi tutulumu

AxSpA hastalığında görülen ana semptom , aksiyel iskeletin tutulumuna bağlı oluşan omurga ağrısıdır. Bu ağrı inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olarak tanımlanır ve hastaların %75 kadarında görülen ilk klinik semptom olarak karşımıza çıkar [58]. Semptom başlangıcında ortalama yaşın 20 civarında olduğu bu İBA , sıklıkla lomber ya da lumbosakral bölgede künt tarzda hissedilen bir ağrı olup sinsi bir başlangıç gösterir ve aylar içerisinde yoğunlaşarak kronik hale dönüşür. İBA'nın karakteristik özelliklerine baktığımızda ilk olarak hareketle olan ilişkisi dikkat çekmektedir. Toplumda daha sık görülen 'mekanik karakterdeki bel ağrısı'ndan farklı olarak İBA hareket etmekle ağrının azaldığı, istirahat halinde ağrının şiddetlendiği bir tablodur [58]. Yine hastanın sabah uyandığında omurga bölgesinde tutukluk hissi yaşaması ve bu tutukluğun genelde yarım saatten fazla sürmesi , NSAİİ kullanımına iyi yanıt vermesi (ağrı şiddetinde %50'den fazla azalma) İBA'nın bilinen diğer özelliklerindedir. İBA'nda inaktivite ile ağrı semptomu tetiklendiği için bazı hastalar gecenin ikinci yarısında ağrı sebebiyle uyanıp kalkıp hareket etme ihtiyacı duyarlar [58]. Bazı vakalarda gluteal bölgede yoğun bir şekilde hissedilen ağrı olup haftalar içerisinde iyileşerek karşı kalçada benzer durum yaşanabilir ki buna da 'yer değiştiren gluteal ağrı' denir. İBA için farklı tanımlama kriterleri mevcut olup bunlardan ilk kez 1977 senesinde tanımlanan Calin kriterleri (Şekil 2) ve en yaygın kullanılanlardan olan ASAS kriterleri (Şekil 3) önemli bir yere sahiptir [58].



**Şekil 2.** Calin İBA kriterleri [58]



**Şekil 3.** ASAS İBA kriterleri [58]

SpA grubunda görülen periferik eklem tutulumuna bakacak olursak sıklıkla diz , ayak bileği gibi alt ekstremitelere ait büyük eklemlerde , oligoartiküler tarzda , asimetrik yerleşimli artrit kliniği görmemiz mümkündür. Bazen de romatoid artrit benzeri küçük eklemleri etkileyen ve simetrik dağılım gösteren artrit vakaları karşımıza çıkabilir ki bu genellikle PsA hastalarında görülmektedir [58]. Kök eklem veya kuşak eklem diye adlandırılan kalça ve omuz eklemlerinin AS vakalarında yaklaşık üçte bir oranda tutulduğu bilinmektedir. Ağrısı kasık bölgesinde hissedilen kalça eklemine tutulumu sıklıkla bilateral olmakta ve sinsi bir ilerleyiş göstermektedir. Yine şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olması ve kötü prognostik bir gösterge olarak da kabul edilmesi kalça eklemine tutulumunun diğer özellikleri iken

yapısal hasara ve deformiteye yol açtığı ve hastaların yaklaşık %5-10 kadarında eklem protezine gereksinim olduğu bilinmektedir [58]. Temporomandibular eklem tutulumu , buna bağlı çene ve baş ağrısı hatta çene eklemine hareket açıklığında kısıtlanma gibi durumlar da bazı vakalarda görülebilir. Sternoklavikular eklem ve kostokondral eklemlerin etkilenimi sebebiyle göğüs ön duvarında ağrı axSpA hastalarında %40 oranında görülmüştür. Hem sinovit hem de entezit gelişimiyle oluşan bu ağrılar kliniğe fonksiyonel olarak göğüs kafesinin hareketlerinde kısıtlanma olarak yansıma yapar [58].

Etkilenen parmağın tamamının şiş ve inflame bir görünüm aldığı daktilit ya da sosis parmak bulgusu , SpA grubu içerisinde en sık PsA ve ReA'da karşımıza çıkmaktadır [58, 59]. Daktilit görünümünün oluşmasında sadece eklemle sınırlı olan bir sinovit değil ; sinovit , entezit , tenosinovit ve yumuşak dokuda olan şişliğin hepsinin bir arada olması etkili olur. Yakın tarihli bir meta-analiz sonucunda AS ve nonradyografik AxSpA vakalarında daktilit sıklığı %6 olarak açıklanmıştır [58].

SpA için önemli bir diğer klinik bulgu olan ve 'tendon, ligaman ve eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma alanlarında görülen inflamasyon' şeklinde tanımlanan entezit , kimi araştırmacılar tarafından hastalığın başlangıç bölgeleri olarak kabul edilir [44, 60]. İskelet sisteminde neredeyse her alanda entezit gelişmesi mümkündür ve SpA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatları boyunca en az bir dönemde entezitle uyumlu klinik semptom yaşanmaktadır [58]. Yapılan bir meta-analizde entezit prevalansı AS hastalarında %30 , nonradyografik AxSpA hastalarında ise % 35 olarak bildirilmiştir [61]. Klinikte entezitle en çok karşılaşılan ve ASAS'ın axSpA sınıflandırma kriterlerinde de yer alan bölgenin topuk olması sebebiyle hem aşil tendonunun hem de plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinin değerlendirilmesi önem arz eder. Özellikle sabah uyanınca olan topuk ağrısı olarak tarif edilebilir. Diğer entezis bölgeleri olarak da göğüs ön duvarı , lateral epikondiller, iliak krest üzeri ve ön tibial tüberkül akılda kalabilir [58].

### 2.1.6.2. Ekstraartiküler tutulumlar

AxSpA hastalarında birçok eklem dışı tutulum hastalık seyri boyunca ortaya çıkabilir ; bunlardan başlıca olanları üveit , İBH ve psöriasis [58]. AS hastalarında da diğer çoğu inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi halsizlik , iştahsızlık , istemsiz kilo kaybı , subfebril ateş gibi sistemik yakınmalar ortaya çıkabilir [62].

Üveit , en sık saptanan ekstraartiküler tutulumdur ; yaklaşık olarak hastaların % 25-40'ında bildirilmektedir [58]. Genelde akut ön üveit olarak görülür. AS hastalarında nonradyografik AxSpA vakalarına göre daha siktir. HLA-B27 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmış ve HLA-B27 negatif olan kişilerde çok daha az oranda (%10) bildirilmiştir. Klinik olarak hastanın gözünde ağrı , kızarıklık ve sulanma şikayeti olur ayrıca fotofobi tariflenebilir. Üveit bu hastalarda genelde tek taraflı olur ancak her atakta aynı göz etkilenmeyebilir. Etkin şekilde tedavi edilmeyen ve tekrarlayıcı seyreden vakalarda sineşiler oluşabilir. AS ve ReA vakalarında sekelsiz iyileşme daha sık iken PsA ve enteropatik artritli hastalarda üveitin kronikleşmesi , çift taraflı tutulum yapması ve gözün posterior kamarasını etkilemesi daha olasıdır [58].

SpA vakalarında bağırsak tutulumunu araştıran çeşitli yayınlar vardır ; örneğin bir çalışmada AS hastalarında %5-10 oranında İBH olduğu tespit edilmiştir [63]. SpA grubunu kapsayan bir başka çalışmada ise endoskopik değerlendirme yapılmış ve elde edilen histolojik preparatların incelenmesiyle hastaların yaklaşık %60-70'inde bağırsak mukozasında kronik inflamasyon tespit edilmiştir [61, 64]. Klinik şikayetler olarak karın ağrısı, kanlı-mukuslu ishal atakları ve kilo kaybı en sık görülen yakınmalardır [58].

Psöriasis , axSpA vakalarının yaklaşık %10'una eşlik edebilir. Bu vakalardan AS ve nonradyografik AxSpA arasındaki sıklıkları da benzer olarak görülmüş ve de HLA-B27 ile net bir ilişki ortaya konamamıştır. Hem cilt tutulumu hem de tırnak tutulumu mümkün olabilir [58].

AS hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin artmış olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Hastalık süresinin , periferik eklem tutulumunun ve HLA-B27 pozitifliğinin kardiyovasküler sistem tutulumu üzerinde etkisi olabilir. Mevcut bir çalışmada AS hastaları ile normal bireylerin kıyaslaması yapılmış olup kardiyovasküler mortalitenin %35 , serebrovasküler mortalitenin ise %60 oranında arttığı söylenmiştir [65]. Kalp ve damar sisteminin çeşitli kompartmanları

etkilenebilmekte olup aort kapak yetmezliği , kalpte iletim defektleri , aortit gelişimi ve aort dilatasyonu , perikardit , miyokard disfonksiyonu bunlardan bazılarıdır. En sık rastlanılanlar olarak aort yetmezliği ve iletim defektleri bilinmektedir [66].

Göğüs kafesi tutulumu , göğüs ekspansiyon kabiliyetinde azalmaya sebep olabilir ki bu durum da ilerleyen safhalarda restriktif akciğer sorunlarına yol açabilir. Daha ileri olgularda akciğerin apikal bölgesinde fibröz doku oluşumu görülebilir ve sonrasında bu bölgede kavite oluşumu ve *Aspergillus* gibi mantar enfeksiyonları gelişebilir [58].

Nörolojik sistem tutulumuna bakacak olursak RA'da görülen atlantoaksiyel subluksasyon SpA vakalarında da görülebilir ancak sıklığı çok daha azdır. Ankiloz gelişimi sebebiyle 'kauda ekuina sendromu' görülebilir ve cerrahi müdahale endikasyonu oluşur [58].

Renal sistem etkilenimi AS hastalarında %10-35 oranında görülmüştür [67]. AS'de oluşan sekonder renal amiloidoz böbrek tutulumunun en sık sebebidir ve nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile böbrek yetmezliğine sebep olur [68]. IgA nefropatisi , tedavide kullanılan NSAİİ ve hastalık modifiye edici ajanların sebebiyet verdiği nefropatiler de AS hastalarında görülen diğer renal problemlerdir [68].

Osteoporoz konusunda AS hastalarının normal bireylere göre daha fazla risk altında olduğu ve bu süreçte hem inflamatuvar sitokinlerin kemik dokusu üzerindeki olumsuz etkilerinin hem de hastalığın ilerleyen yıllarında oluşan ankiloz kaynaklı immobilitenin rol aldığı düşünölmektedir [58]. Bir yandan da omurganın esnekliğinde azalma olan bu hastalarda kırık gelişim riski de artar ve sıklıkla alt servikal bölge ve torasik vertebralarda oluşan hiperekstansiyon kırıkları karşımıza çıkabilir [58]. Travmatik ya da nontravmatik şekilde oluşabilecek olan bu vertebra kırıklarının neticesi parapleji , kuadripleji ve hatta ölüme kadar varabilir.

### **2.1.7. Fizik Muayene Bulguları**

Hastalığın tanı ve takip aşamasında ayrıntılı fizik muayenenin önemi vardır. Sakroiliak eklem (SİE) hassasiyetini değerlendirmek için SİE kompresyon testleri , lomber omurganın hareket kabiliyetini değerlendirmek için fleksiyon (schober testi) ve lateral fleksiyon hareketlerine bakılması ve göğüs ekspansiyonunun değerlendirilmesi önem taşır [14]. Sadece aksiyel iskeleti değerlendirmekle kalmayıp

periferal eklemleri , entezis noktalarını ve hastanın postürünü de ayrıntılı şekilde incelemeye almalıyız.

Schober testi , omurganın öne fleksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Bu test için ilk olarak hasta dik pozisyondayken lumbosakral bileşke ile aynı hizada bulunan venüs gamzelerini birleştiren bir hayali çizginin orta noktası ile bu noktadan 10 cm yukarıdaki ikinci bir noktaya işaretleme yapılır. Hastadan dizini fleksiyona getirmemek şartıyla , eliyle ayak parmaklarına dokunmayı hedef alacak şekilde maksimum miktarda öne doğru eğilmesi istenir. Bu orta hatta işaretlenen iki nokta arasındaki mesafenin artış miktarı 4 cm veya daha az ise testin pozitif olduğu anlamına gelir ki bu da lomber omurganın fleksiyon kabiliyetinde azalma olduğunu ifade eder [69].

SİE'de palpasyon ile hassasiyet varlığı sakroileit düşünmemize sebep olabilir. SİE değerlendirmesinde kullanılan testlerden olan 'Mennel ve Gaenslen testleri', SİE'e uygulanan manevra ile oluşan germe ve basıncın neticesinde eklem üzerinde ağrının tetiklenmesi prensibine dayanmaktadır [62]. Gaenslen testinin uygulanması için hastanın sırt üstü pozisyonda sedye üzerine uzanması gerekir , bu esnada muayenesi yapılacak olan taraftaki bacağın sedyenin kenarından aşağı doğru sarkıtılması sağlanır ve karşı taraftaki bacak ise kalça ve diz ekleminden maksimum fleksiyona getirilerek hasta tarafından elleri yardımıyla göğsüne doğru çekilir. Muayeneyi yapan hekim bir eliyle göğüse doğru çekilen dize , diğer eliyle de masadan aşağı sarkıtılan bacağı doğru kuvvet uygular. Eğer bu esnada muayene edilen yani masadan aşağı sarkıtılan tarafta SİE üzerinde ağrı meydana gelirse testin pozitif olduğu yorumuna varılır [62].

AS hastalığının ileri safhalarında servikal bölgedeki artmış fleksiyon sebebiyle 'antefleksiyon postürü' görülebilmektedir ve bunun objektif olarak değerlendirilebilmesi için dik pozisyonda iken sırtını duvara yaslayan hastadan yapılan 'tragus-duvar ve oksiput-duvar' mesafelerinin ölçümüne bakılmaktadır [62]. Servikal rotasyonda kısıtlılık olup olmadığına bakılmak istenirse de gonyometre ile ölçüm yapılabilir. Göğüs kafesinin hareketliliğini değerlendirmek için göğüs ekspansiyon ölçümü yapabiliriz. Bunun için tercih edilen seviye kadınlarda göğüsün hemen altı iken erkek hastalarda 4. interkostal aralık kullanılır ve kişinin derin bir ekspirasyon ardından da derin bir inspirasyon esnasındaki göğüs çevresi ölçümleri not edilir. Bu iki ölçüm arasındaki farkın 5 cm'den az olması göğüsün ekspansiyonunda azalmaya işaret eder [62, 69].

Spinöz çıkıntılarının üzeri , büyük torakanterler , tüber iskiadikum bölgesi , kostokondral eklemlerin her biri , iliak kanatların üzeri , simfizis pubis ve de topuk bölgesi tek tek palpasyonla muayene edilmeli ve hassas nokta varlığında entezit olabileceği akılda tutulmalıdır [62].

### 2.1.8. Laboratuvar Bulguları

SpA için tanı koydurucu özelliğe sahip spesifik bir laboratuvar testi yoktur. HLA-B27 testinin pozitifliği , akut faz reaktanları (AFR) seviyesinde yükseklik ve ReA olgularında geçirilmiş olan enfeksiyonla ilişkili bulgular tespit edilebilir [70].

HLA-B27'nin pozitif saptanması tek başına AS teşhisi koymak için yeterli değildir, bununla birlikte HLA-B27'nin negatif olması da hastalığı dışlamak anlamına gelmez [71]. Yapılan yayınlarda AS hastaları için HLA-B27 pozitiflik oranı %80-90 olarak bildirilmiş, HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme sıklığı ise %5 olarak yer almıştır [72].

Aktif AS'li vakalara bakıldığında bunlardan %50-70'inde CRP ve ESH değerlerinde yükseklik görülmüştür. AS'nin hastalık aktivitesiyle inflamatuvar belirteçlerin düzeyi arasında korelasyon olmadığı öne sürülmekte ve CRP, ESH artışının daha ziyade periferik eklem tutulumuyla ilişkili olduğu söylenmektedir [14].

Serumda CRP düzeyi yüksek seyreden hastalarda daha fazla omurga hasarının ve sindesmofitin geliştiği , bu yüksek CRP değerlerinin radyografik progresyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca CRP düzeyleri yüksek olan hem AS hem de nonradyografik AxSpA hastalarının anti-TNF tedavilerine yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [72].

RF ve antinükleer antikor pozitiflik oranı normal sağlıklı popülasyon ile benzer düzeylerde tespit edilmiştir [62].

Kronik aktif hastalığa sahip axSpA vakalarında inflamasyonla ilgili olarak hafif düzeyde 'normokrom normositer' formda anemi ve yine inflamasyon derecesiyle ilişkili olarak trombosit sayısında hafif miktarda artış görülebilmektedir ; periferik kan sayımında lökosit sayımı ise genelde normal değerlerdedir [14, 62].

TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$  , IL-6 , IL-7 , IL-17 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlere bakıldığı zaman IL-1 $\beta$  haricinde diğerlerinin serum düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir [73, 74].

### 2.1.9. Görüntüleme Bulguları

SpA tanısında , sınıflamasında , hastalık aktivitesinin tayininde , yapısal hasarların ve prognozun değerlendirilmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir ve bunlar içerisinde SpA için karakteristik bulgular elde edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinin birbirine kıyasla üstün oldukları ya da dezavantajlı kaldıkları alanlar mevcut olabilir.

#### 2.1.9.1. Direkt grafi

SpA tanısında ve izleminde direkt grafi günümüzde önemini korumaya devam etmektedir ancak hasar lezyonlarından olan erozyon ve eklem aralığındaki daralmanın , tamir lezyonlarından olan skleroz ve yeni kemik oluşumu gibi lezyonların direkt grafide görünür hale gelmeleri için sıklıkla birkaç yıl geçmesi gerektiği ve bu bulguların doğrudan inflamasyonu göstermedikleri de kabul edilen bilgiler arasındadır [75].

Sakroiliak eklem görüntülenmesinde ilk basamakta direkt grafinin tercih edilmesi önerilir. Oblik sakroiliak eklem grafileri , Ferguson grafisi gibi özel çekim teknikleri tanımlanmış olsa da hem sakroiliak eklemlerin hem de kalça eklemlerinin birlikte değerlendirilmesine imkan tanıdığı için standart pelvis antero-posterior (AP) grafisinin kullanılması ASAS tarafından da önerilmektedir [75]. Direkt grafi bulgularına göre sakroileit evrelendirmesini ‘Modifiye New York Kriterleri’ne göre yapmaktayız ve buna göre ‘evre 0 normal bir grafi’ anlamına gelirken ‘evre 1’de şüpheli değişiklikler’ olarak adlandırılan net tarifi yapılmamış bulgular vardır. ‘Evre 2 küçük lokalize alanlarda erozyon ve skleroz’ görülmesini tarif eder , ‘evre 3’te ise erozyon ve skleroza eşlik eden eklem mesafesindeki değişiklikler ve parsiyel ankiloz alanları’ mevcuttur. Son evre olan evre 4 ise ‘total ankiloz’ olarak tanımlanmıştır (Tablo 6) [42].

AxSpA vakalarından özellikle de AS hastalarında spinal tutulum da hastalık morbiditesinde rol oynar. Spinal değerlendirme ve yapısal hasar progresyonunu takip için ilk basamakta AP ve lateral grafiler kullanılabilir. İlk tutulum sahasının sıklıkla üst lumbosakral ve torakolomber bileşke olması , ardından orta seviye torakal bölge ve servikal omurganın etkilenimi beklenirken tek başına servikal bölgenin tutulumu çok nadirdir. PsA ve enteropatik artrit vakalarında atlamalı tutulum görülebilir [75].

Vertebra endplatelerinde görülen küçük, lokal, merkezi erozyonlara ‘Andersson lezyonları’ denir. Bir diğer grafi bulgusu olan ‘Romanus lezyonları’ ise genellikle vertebraların ön köşelerinde görülen periferik erozyonlardır ki ilerleyen dönemde bu alanlarda meydana gelecek reaktif sklerozdan dolayı tipik ‘parlayan köşeler’ görünümü oluşacaktır ve vertebra kenarlarında konkavite kaybı ‘kare vertebra’ oluşumuyla sonuçlanacaktır [75].

Direkt grafide dikkat çeken bir diğer önemli bulgu olan sindesmofitler ise SpA alt tipine göre karakteristik farklılıklara sahip olabilir. Örneğin ; AS ve IBH ile ilişkili artritte vertebra köşelerinden (marjinal) , ince ve simetrik olarak tanımlanan sindesmofitler görülürken PsA ve ReA’da genelde nonmarjinal olarak vertebra cisminden başlayan, kaba ve asimetric yerleşimli sindesmofitler görülmektedir [75]. Omurgada meydana gelen tüm bu değişikliklerin sonucunda , progresif olarak sindesmofitlerin büyümesi ve paravertebral yumuşak dokuların da olaya katılması ile intervertebral disk mesafesindeki köprüleşme ile tipik ‘bambu kamışı omurga’ görünümü oluşur [75].

Aksiyel iskelet dışında periferik eklemlerden de etkilenen alanların direkt grafiye yansıyan bulguları tespit edilebilir. AS vakalarında görülebilecek kalça ve diz eklemlerindeki eklem aralığında daralma ve ankiloz , PsA vakalarının el grafilerinde görülebilecek interfalangeal eklemlerde oluşan kemik yıkımı ve yeni kemik oluşumu bulguları , entezit bölgelerindeki kemik korteks düzensizlikleri , erozyonlar ve yumuşak doku kalsifikasyonları bunlara örnek olarak sayılabilir [75].

### **2.1.9.2. Ultrasonografi**

Ultrasonografi (USG) özellikle SpA’ya ait entezit, artrit, daktilit gibi periferik tutulumla ait semptomların tanısında yer alır. SpA’da en sık etkilenen eklemler olan kalça ve omuz eklemi ardından diğer sık tutulan eklemler olan diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde meydana gelen inflamatuvar lezyonlar ve bunlarla ilişkili tendonlardaki , bursalardaki değişiklikler de USG ile incelenebilir [75].

PsA’da sık görülen tenosinovit , tendon kılıfında genişleme olarak görüntüye yansır. Bu genişleme sinoviyal proliferasyon ve/veya tendon kılıfının sinoviyal sıvıyla dolmasına bağlı olabilir ve de tenosinovit üzerinden power doppler aktivitesinin tespiti yapılabilir [75]. Yine SpA için önemli bir klinik bulgu olan

daktilitin USG incelemesinden de ekstrakapsüler inflamasyon hakkında bilgi edinilebilir [75].

USG'nin manyetik rezonans görüntülemeye göre daha ucuz olması kullanımını yaygınlaştıran önemli bir üstünlüğü iken elde edilen görüntünün değerlendirilmesi yapan kişinin tecrübe ve bilgi birikimine bağlıdır.

### **2.1.9.3. Manyetik rezonans görüntüleme**

Günümüzde eklem, tendon, entezis ve kemik iliğinde oluşan inflamatuvar değişiklikleri tanımlamak adına en iyi görüntüleme yönteminin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olduğu kabul edilmektedir [76, 77]. MRG ; tanının erken konması , erken hastalık dönemine ait yapısal hasarların gösterilmesi , tedaviye başlarken inflamasyon bulgularını objektif olarak saptamak ve tedaviye yanıtı izlemek amaçlarına yönelik yaygın bir şekilde kullanımı olan radyolojik tetkiktir [76, 77]. 2009 senesine kadar tanı ve sınıflamada tek görüntüleme aracı olarak direkt grafi yer alırken 'ASAS AxSpA Sınıflandırma Kriterleri'nin tanımlanmasının ardından MRG görüntülemeye önemli bir konuma gelmiştir [39]. AxSpA için MRG yöntemini hem sakroiliak eklem hem de spinal görüntülemelerde tercih edebiliriz.

Sakroiliak eklem MRG ile değerlendirilmesiyle hem kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit, entezit gibi hastalık aktivitesiyle ilişkili inflamatuvar lezyonları hem de erozyon, skleroz, yağlı değişiklikler ve ankiloz gibi yapısal lezyonları saptama imkanı söz konusu olmaktadır [75].

SpA için yapılan spinal görüntülemelerde Romanus lezyonu , erken spinal tutulumu ait en karakteristik bulgudur [78]. Romanus lezyonu sıklıkla vertebra gövdesinin ön köşesinde meydana gelir ve kemikle ligaman birleşiminde yer alması sebebiyle longitudinal kompleksin enteziti gibi kabul edilmektedir [75].

Periferal eklem tutulumu değerlendirilmesi için de sıklıkla kullanılan MRG'ye örneğin kalça eklemi için bakıldığında sinoviyal hipertrofi ve eklem aralığında artmış efüzyon ile karşılaşılabılır [75].

#### **2.1.9.4. Bilgisayarlı tomografi**

Kemik yapılarında meydana gelen en ufak değişiklikleri bile ayrıntılı olarak saptama konusunda bilgisayarlı tomografi (BT) üstün kabul edilen görüntüleme yöntemidir hatta bunun için altın standart tetkik olarak tarif edilmektedir [75]. Ne yazık ki iyonize radyasyon içeriyor olması BT'nin kullanımını sınırlı hale getirmektedir.

Sakroiliak eklem ve omurgadaki yapısal hasarın ortaya konması ve takibi için en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi direkt grafi olsa da , grafinin 2 boyutlu görüntü sağlaması ve süperpozisyonlar sebebiyle oluşan karışıklıkları gidermede BT tercih edilmesi faydalı olabilir. Özellikle son yıllarda gelişen düşük doz BT bu tercihi yaygınlaştırabilir [75]. BT , erozyonların 3 boyutlu değerlendirilmesine ve dejeneratif değişikliklerin de incelenmesine imkan tanır. Spinal görüntüleme için kullanıldığında da sindesmofitlerin yerleşimi , volümü ve genişliği gibi konularda oldukça geniş bilgiler sağlar [79, 80]. Kosta ve akciğer süperpozisyonu sebebiyle torasik bölgedeki sindesmofitlerin değerlendirilmesinde direkt grafide yaşanan zorluğa BT'de rastlanılmaması da avantajlar arasında yer alır. Ayrıca spinal fraktürlerin değerlendirilmesinde de BT'nin önemli katkıları vardır [75].

#### **2.1.10. Aksiyel Spondiloartritlerde Farmakolojik Tedaviler**

AxSpA'da tedavi seçenekleri bir diğer yaygın görülen romatizmal hastalık olan RA'ya kıyasla sınırlı düzeyde kalmıştır ancak son dekadlarda kullanıma giren ve gittikçe daha da yaygın şekilde tercih edilmeye başlanan biyolojik ilaçlar sayesinde medikal tedaviler konusunda hızla bir ilerleyiş gözlenmiştir [58]. Bununla birlikte tüm axSpA'lı hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve egzersiz ağırlıklı fizyoterapi yöntemleri ilk basamak tedavi seçeneklerinde temel unsurlar olma konusunda önemlerini taşımaya devam ediyorlar [81].

AxSpA hastaları için gerek medikal tedaviler gerekse ilaç dışı tedavi seçeneklerini kullanmak suretiyle ulaşmaya çalışılan genel tedavi hedefleri Tablo 9'da özet olarak gösterilmiştir [82-84].

**Tablo 9.** Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi Hedefleri [82-84]

<b>Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi Hedefleri</b>
Başta ağrı ve tutukluk olmak üzere hastalığa ait bulguları tedavi etmek
Fiziksel fonksiyonu artırarak yaşam kalitesini yükseltmek
Yapısal hasar , fraktür gibi komplikasyonların oluşmasına engel olmak
Relapsları önlemek

AxSpA tedavisinde geçmişte yer almış ya da günümüzde de kullanılmaya devam eden majör ilaç grupları NSAİİ'ler , kortikosteroidler , analjezikler ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar [ Disease Modifying AntiRheumatismal Drug (DMARD)] olarak sayılabilir [58]. DMARD grubu ilaçların sınıflandırılması Tablo 10'da görüldüğü gibi yapılabilir [58, 85, 86].

**Tablo 10.** DMARD Grubu İlaçların Sınıflandırılması [58, 85, 86]

<b>Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar ( DMARD'lar )</b>	
<b>Sentetik DMARD ( sDMARD )</b>	<b>Biyolojik DMARD ( bDMARD )</b>
1.Konvansiyonel sentetik DMARD'lar ( csDMARD ) *Metotreksat *Leflunomid *Sulfasalazin *Hidroksiklorokin	1.Biyolojik orijinal DMARD'lar ( boDMARD ) * TNF- $\alpha$ inhibitörleri ( adalimumab , sertolizumab , etanersept , golimumab, infliksimab ) *İnterlökin inhibitörleri ( örn : IL-17A inhibitörleri ; sekukinumab , ixekizumab )
2.Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ( tsDMARD ) *JAK enzim inhibitörleri	2.Biyobenzer DMARD'lar ( bsDMARD )

### 2.1.10.1. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

AxSpA tedavisinde ilk basamakta yer alan NSAİİ'ler ; uzun yıllardır ağrı ve tutukluk şikayetlerinin azaltılması hedeflenerek tercih edilen ilaçlar olmuş , bunların kullanılmasıyla hastalık aktivitesinde azalma ve kişinin fonksiyonelliğinde artış sağlandığı gösterilmiştir [62, 81]. Hem antiinflatuar hem de analjezik etkileri olan NSAİİ'ler ile ilgili ASAS/EULAR kılavuzlarında aktif axSpA hastalarına bir biyolojik DMARD tedavisi başlamadan önce en az 2 farklı NSAİİ grubu ilacın etkin dozla yeterli süre boyunca kullanılması gerektiği önerilmiştir [87]. Medikal tedaviye erken başlamak ile yapısal hasar oluşumunu önlemek veya geciktirmek mümkün olabilir. Hastalığın erken evrelerinde NSAİİ tedavisine karşı olumlu yanıtın da daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir [88]. Ayrıca NSAİİ'ye iyi yanıtın olması 'ASAS Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri'nde de bir madde olarak yer almıştır (Tablo 5) [41]. Persiste eden aktif hastalığa sahip vakalarda optimum dozdaki NSAİİ ile tedavinin sürekli olarak devam ettirilmesi önerilir [88].

Hüresel düzeyde bilinen birçok etkileri olsa da temel olarak NSAİİ'ler için en önemli etki mekanizmasının siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandin sentezini baskılamaları olduğu söylenebilir [89]. İki çeşit COX enziminden COX1 mide, bağırsak , böbrek ve trombositler üzerinde daha çok yer alırken COX2 enzimi ise sıklıkla makrofaj , sinoviyosit ve endotel hücreleri üzerinde bulunmaktadır. Konvansiyonel NSAİİ'ler nonspesifik şekilde her 2 enzimi de inhibe ederken COX2 için selektif olarak inhibisyon yapan selekoksib gibi ajanlar da mevcuttur [89]. Selektif olmayan konvansiyonel NSAİİ'ler için 'naproksen, ibuprofen, ketoprofen, indometazin' gibi ajanlar örnek verilebilir ve bunların hepsi COX enzim blokajıyla ağrı ve inflamasyonu azaltıcı etki gösterirler [81]. NSAİİ'lerin AS üzerindeki etkinliğini değerlendiren birçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur ve farklı çalışmalara ait meta-analizlerde NSAİİ'lerin her birinin plaseboya kıyasla etkinlik konusunda üstün olduğu gösterilmiştir [90-92]. Ancak diğer NSAİİ'lerden belirgin şekilde üstün olduğu görülen bir NSAİİ ajanı henüz açıklanan veriler arasında yoktur. NSAİİ'nin etkinliğinde kişisel farklılıklar etkili olabilir [93].

Radyografik progresyon üzerinde NSAİİ etkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde selekoksibin düzenli kullanımını lüzum hali kullanım ile kıyaslanmış ve devamlı kullanımın radyografik progresyonu daha fazla önlediği

bildirilmiştir [94]. Bir başka çalışmada ise diklofenak etken maddeli ilaç üzerinden yapılan tedavide radyografik progresyonla ilgili anlamlı bir fark oluşmadığı açıklanmıştır [95]. Neticede ise NSAİİ lüzum hali kullanılarak semptomları önlemeye yeterli oluyorsa , sırf radyografik progresyonu önleme hedefiyle devamlı kullanımın olması yerine bu şekilde ihtiyaç halinde içilmeye devam edilmesi önerilir [94]. Böylece ilaca bağlı kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerin oluşma riskini de minimize etmiş olabiliriz.

### **2.1.10.2. Kortikosteroidler**

Romatolojik hastalıklarda çok sık tercih edilen ilaçlar olmasına rağmen axSpA'da kortikosteroid (KS) grubu ilaçların kullanımına yönelik veriler ve öneriler oldukça sınırlıdır [58]. Aktif bir aksiyel hastalıkta düşük ya da orta doz oral KS tedavisinin etkin olmadığını ancak yüksek dozda (50 mg/g prednizolon eş değeri) KS verilen hastalarda hastalığa ait semptomlarda baskılanma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [96]. Yüksek dozda uzun süreli ya da pulse KS tedavileri , oluşması muhtemel ciddi yan etkiler sebebiyle de önerilen uygulamalar arasında yer almaz [82-84]. Topikal ve oral KS kullanımı , üveit ve IBH gibi ekstraartiküler semptomların alevlenmelerinde sıkça tercih edilmektedir [81]. Sistemik kullanım olmaksızın intraartiküler veya lokal KS uygulamaları dirençli enteziti ya da periferik artritli olan hastalarda faydalı olabilir. Ayrıca yeterli doz ve sürede NSAİİ kullanımına rağmen sakroiliak eklemde ağrı şikayeti devam eden seçili vakalarda uygun görüntüleme eşliğinde sakroiliak eklem içine KS enjeksiyon uygulaması yapılabilir [82].

### **2.1.10.3. Analjezikler**

Uygun dozda NSAİİ kullanımına rağmen ağrı şikayeti devam eden hastalarda , NSAİİ kullanımı kontrendike olan hastalarda ya da ortaya çıkan yan etkiler sebebiyle NSAİİ kullanımını tolere edemeyen hastalarda parasetamol ve opioid analjezikler ağrı palyasyonunu sağlamak amacıyla belli süre boyunca kullanılabilirler [97].

#### 2.1.10.4. Sentetik DMARD'lar

DMARD grubu ilaçlar hastalığın aktivitesini kontrol altına almak suretiyle eklem hasarını azaltmak ve eklem fonksiyonlarını korumak konusunda fayda sağlarlar. Etki başlangıcı birkaç ay sürebildiği için bu ilaçlar yavaş etkili olarak değerlendirilebilir [98]. Güncel terminolojiye bakıldığında DMARD'lar öncelikle sentetik ve biyolojik olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Sentetik DMARD ( sDMARD ) grubu ise 'konvansiyonel sentetik DMARD ( csDMARD ) ve hedefe yönelik sentetik DMARD ( tsDMARD )' olmak üzere iki alt grubu içerir [88, 98]. Metotreksat , sulfasalazin ,leflunomid ve hidroklorokin csDMARD grubunda yer alırken tsDMARD kategorisinde janus kinaz (JAK) inhibitörleri bulunur [88, 99].

**Sulfasalazin :** Bağırsakta sulfapiridin ve 5-aminosalisilik asite (ASA) metabolize olarak etki gösteren bu ilacın antiinflamatuvar etkisi sulfapiridine bağlıdır [99]. AxSpA'da en çok tercih edilen csDMARD olmasına rağmen etkinliği konusunda tartışmalı fikirler mevcuttur [58]. Hem metaanalizlere hem de güncel tedavi kılavuzlarına bakılırsa sulfasalazin (SSZ) tedavisinin aksiyel tutulumda kanıtlanmış faydası görülemediğinden , izole aksiyel semptomları olan hastalar için bu tedavi önerilmemektedir [58, 83]. Aksiyel tutulumla eşlik eden periferik artrit , daktilit , IBH ve üveit gibi tutulumlarda etkinliği bildirilmiştir [99]. ACR 2019 AxSpA tedavi önerileri arasında periferik tutulumu olan bir hastaya eğer bir csDMARD tedavisi başlanması planlanıyorsa bunun SSZ olarak tercih edilmesi önerilmektedir [84]. SSZ kullanan hastaların yaklaşık dörtte birinde bulantı-kusma , iştahsızlık , baş ağrısı , cilt lezyonları gibi yan etkiler ortaya çıkmakla beraber kemik iliği supresyonu , karaciğer toksisitesi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi daha ciddi yan etkilerin görülmesi de söz konusu olabilir. Erkeklerde geçici azospermi ya da oligospermi bildirilen yan etkiler arasında yer alır , kadınlarda ise gebelik döneminde folat desteği ile kullanımının güvenli olacağı bildirilmektedir [100].

**Metotreksat :** Folik asit antagonisti olan metotreksatın axSpA'da etkinliğinin olup olmadığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır , çalışmaların sonucunda metotreksatın hem aksiyel hem de periferik semptomlar üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir [101, 102]. Üveit üzerinde kısmi bir faydası olduğu düşünülse de yeterli sayıda çalışma ile kanıtlar oluşturulamamıştır. Sonuç itibarıyla axSpA tedavisinde ,

güncel veriler ışığında metotreksat kullanımı önerilmemektedir [82-84].

**Leflunomid** : Etki mekanizması ‘dihidroorotat dehidrogenaz’ enzimini inhibe ederek pirimidin sentezini engellemektir [99]. AxSpA tedavisinde etkinlik değerlendirmesine yönelik yeteri sayıda çalışma yapılmamıştır ; ancak eldeki veriler ışığında ve uzman görüşleri dahilinde axSpA için leflunomid tedavisinin etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [103, 104]. Yine güncel kılavuz önerileri arasında da leflunomidin axSpA tedavisinde yeri olmadığı belirtilmektedir [82-84].

**Hidroksiklorokin** : Antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkileri olan antimalaryal grubundan bir ilaçtır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus tedavilerinde onaylanmıştır ancak axSpA tedavisinde kullanımı yoktur [98].

**JAK inhibitörleri** : Hücre içi sinyal yollarından önemli birinin JAK/STAT ( janus kinaz/ sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü ) sinyal yolağı olduğu bilinmektedir [105]. Janus kinazlar sitokinlerin hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucunda aktivasyon kazanan hücre içi enzimlerdir [98]. Reseptör-ligand etkileşimi ardından JAK’ların aktive olmasıyla reseptörün tirozin fosforilasyonu ve sonrasında transkripsiyon faktörü olarak STAT’ların da aktive olması meydana gelir [98]. JAK aktivasyonu ile çalışan bu yolak immun ve inflamatuvar yanıtlarda, hematopoez , doku tamiri, apoptoz gibi süreçlerde rol alır [98, 105]. JAK ailesi JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere dört elemandan oluşur [105]. Bunlar ikili ya da üçlü kombinasyonlar oluşturarak farklı kombinasyonların farklı moleküllerin sinyalizasyonunda görev almasına yol açarlar [98]. Sitokinlerin farklı hücrelerde etkilerinin farklı olabilmesi sebebiyle JAK inhibisyonu immunitede görevli birçok hücreyi etkileyebilir [106]. Üç farklı JAK inhibitörü olan tofasitinib , barisitinib , upadasitinib ülkemizde bulunan ve oral yoldan kullanımı olan tablet formunda ilaçlardır. Tofasitinib , başlangıçta JAK3 inhibitörü olarak geliştirilmesine rağmen yapılan çalışmalarda hem JAK1 hem JAK3’ü ve daha düşük selektivite ile JAK2’yi de inhibe ettiği saptanmıştır [107]. Tofasitinibin sitokin yolları üzerinden immun yanıtı baskılayarak inflamasyonu engellediği bilinmektedir [99]. AS patogenezinde önemli rolü olan TNF’nin serumdaki düzeyini düşürmesi ve IL-17’ye karşı antikor üretimi

sağlaması bilinen diğer etkileri arasındadır [108]. Literatüre bakıldığında AS tedavisinde tofasitinibin etkin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ancak radyografik progresyona yönelik etkisi hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır [109-111]. Barisitinib JAK1 ve JAK2 inhibisyonu yapar, RA hastalarında etkinliği ve kullanımı mevcut iken günümüzde axSpA için kullanım endikasyonu yoktur [98]. Upadasitinib ise JAK1 üzerinde yüksek selektivite ile inhibisyon yapan bir ajandır ve AS üzerindeki etkisi buna bağlı ortaya çıkar [99]. Upadasitinib için yapılan 187 aktif AS vakasının alındığı bir çalışmada ASAS40 yanıtına bakıldığında plaseboya kıyasla anlamlı fark elde edilmiştir [112]. Ülkemizde upadasitinib axSpA , PsA , RA , IBH gibi çeşitli hastalıklarda endikasyon olarak tercih edilen bir tedavi ajanı haline gelmiştir.

2022 ASAS-EULAR önerileri arasında biyolojik DMARD kullanan bir hastada yanıtızlık olması halinde bir başka biyolojik DMARD'a (TNF inhibitörü veya IL-17 inhibitörü) ya da bir JAK inhibitörüne geçiş yapılması önerisi yer almaktadır [113].

#### **2.1.10.5. Biyolojik ilaç tedavileri**

Biyolojik DMARD grubu ilaçlar temelde TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve non-TNF biyolojik ilaçlar olarak kategorize edilebilirler. AxSpA tedavisinde yer alan non-TNF biyolojikler sekukinumab ve iksekizumab'tan oluşan IL-17 inhibitörleridir [105]. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve temel özellikleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11.** TNF- $\alpha$  İnhibitörleri ve Temel Özellikleri [105]

<b>TNF-<math>\alpha</math> İnhibitörleri ve Temel Özellikleri</b>			
	<b>Yapısı</b>	<b>Uygulama Yolu</b>	<b>Uygulama Dozu</b>
<b>Etanercept</b>	Füzyon proteini	Subkutan	50 mg , haftada bir
<b>İnfliksimab</b>	Monoklonal şimerik antikor	İntravenöz	3-5 mg/kg , 0-2-6. haftada yükleme ardından 1-2 ayda bir
<b>Adalimumab</b>	Monoklonal antikor	Subkutan	40 mg , 14 günde bir
<b>Golimumab</b>	Monoklonal antikor	Subkutan	50 mg , ayda bir
<b>Sertolizumab Pegol</b>	PEG ile konjuge humanize Fab fragmanı	Subkutan	0-2-4. haftada 400 mg ile başlangıç ardından 200 mg 14 günde bir

TNF- $\alpha$ 'nın AS patogeneğinde yer alan en önemli sitokin olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavilerin hastalığa ait semptomları iyileştirmek , hastalık aktivitesini azaltmak ve MRG'de saptanan inflamasyonu baskılamak gibi birçok faydasının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [105]. Bunlar arasında anti-TNF tedavisine erken dönemde başlanması ve uzun süre kullanılmasıyla radyografik progresyonu yavaşlattığını belirtenler vardır [114]. Bütün TNF inhibitörlerinin hem aksiyel semptomlarda hem de entezit ve daktilit gibi periferik bulgularda etkili olduğu , sakroiliyak eklem ve omurgada MRG ile görülen inflamasyonu iyileştirdiği ve de kandaki CRP düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir [115]. AS hastalarında genç yaşta olmak , erkek cinsiyet , hastalık aktivitesinin başlangıçta yüksek oluşu ( yüksek BASDAİ skoru ve yüksek CRP ) , fiziksel fonksiyon ( BASFI ) skorunun düşük oluşu , entezit olmaması ve HLA-B27'nin pozitif olması anti-TNF tedavisine yanıtın daha iyi olacağına işaret eder [116, 117]. Ayrıca hastalık süresi kısa olanların da iki yıldan fazla hastalık süresi olanlara kıyasla bu tedavilere yanıtının daha iyi olacağı tespit edilmiştir [118]. Biyolojik tedavi kullanılan hastalarda başta tüberküloz olmak üzere diğer fırsatçı enfeksiyonların da görülmesinde risk artışı saptanmıştır. Bu sebeple biyolojik tedavi başlamadan önce kılavuzların önerdiği şekilde tüberküloz taraması yapmak ve gereken hastalarda profilaktik tedavi uygulanması faydalı olacaktır [58]. Ayrıca yapılan taramada viral seroloji de yer almalı , kronik hepatit B virüsü (HBV)

açısından taşıyıcı kişilere antiviral tedavi uygulaması yapılmalı ve HBV teması bulunmayan bireylere de biyolojik tedavi öncesi aşılama programı başlanmalıdır [82]. Bu hastalar için önerilen diğer aşılar da influenza , pnömokok ve COVID-19 aşılarıdır [105]. Anti-TNF tedaviler ve malignite riskinde artış konusunda yapılan çalışmalarda , bu tedaviyi alan hastalarda non-melanom deri kanseri riskinde artış görülmüş olup diğer kanser türlerinde artışa sebep olmadığı bildirilmiştir [119].

**İnfliksımab :** İnsan-fare şimerik monoklonal antikor yapısında olan infliksımab , TNF- $\alpha$  blokörleri içerisinde ilk kullanıma giren ve AS tedavisinde ilk onaylanan biyolojik ajan olma özelliğine sahiptir [99, 120]. Yarı ömrü 7-12 gün arasında olan infliksımab için 5 mg/kg doz ile 0-2-6. haftada intravenöz infüzyon şeklinde ilaç uygulaması yapılır ve ardından 6-8 haftada bir sıklık ile tedaviye devam edilir [99]. Etki başlangıcı hızla olur ve genellikle tedaviye yanıt 2. haftadan itibaren belirgin şekilde gözlenmeye başlar [82]. İnfliksımab kullanımıyla ilişkili en sık bildirilen yan etkiler arasında akut ilaç reaksiyonları , gecikmiş hipersensivite reaksiyonları , diğer alerjik reaksiyon durumları ve enfeksiyon tabloları yer alır [121, 122]. Gebelik kategorisi B olarak bildirilmiş olup 20. gestasyon haftasına kadar kullanımı tercih edilebileceği ve laktasyon döneminde de güvenli olduğu belirtilmektedir [123]. İnfliksımab için AS hastalarında yapılan bir etkinlik ve güvenilirlik araştırmasında tedavi alan grupta fiziksel fonksiyonun , yaşam kalitesinin , eklem hareket açıklıklarının ve hastalık aktivitesinin üzerindeki faydaları ortaya konmuştur [124].

**Etanersept :** Dimerik yapılı bir füzyon proteini olan etanersept , rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir [125]. Yarı ömrü 3-5 gün aralığında olması sebebiyle erişkin yaşta kullanımı için haftalık 50 mg doz ile uygulanması önerilir , subkutan enjeksiyon olarak uygulanır [99]. Hem aksiyel hem de periferel tutulumlar üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur [82]. Hamilelerde 30-32. haftaya kadar kullanılabilir ve emzirme döneminde de güvenli olduğu belirtilmektedir [123]. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine kıyasla etanersept tedavisinin tüberküloz enfeksiyonu için reaktivasyona daha az sıklıkta sebep olduğu gözlenmiştir [126].

**Adalimumab :** İnsan monoklonal antikoru olan adalimumab , TNF- $\alpha$ 'ya bağlanmak suretiyle sitokin aktivitesinde nötralizasyon sağlar [127]. Yarı ömrü ortalama olarak

10-20 gün arasında olduğundan AS hastalarında tedavi 40 mg doz ile 2 haftada bir olacak şekilde önerilir ve ilaç subkutan enjeksiyon halinde uygulanır [99]. Adalimumab tedavisinden sonra bakılan CRP , ESH gibi akut faz reaktanlarında ve sitokin düzeylerinde hızla düşüş olduğu saptanmıştır [128]. Adalimumab için AS hastalarında etkinlik değerlendirmesi yapan çalışmalarda ; aksiyel semptomlarda , periferik artrit ve entezit gibi periferik bulgularda , akut faz cevabı , mobilite ve yaşam kalitesi gibi parametrelerde düzelme sağladığı ve akut ön üveitte de etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir [82]. Tedaviyle ilişkili en sık rastlanan yan etki enjeksiyon reaksiyonları olarak bildirilmiş olup diğer sık görülen advers etkiler arasında dispeptik yakınmalar , yorgunluk , baş ağrısı ve enfeksiyon tabloları yer alır [129]. Gebeler için 20. haftaya kadar kullanımın mümkün olduğu ve emzirme döneminde de güvenli olduğu belirtilmektedir [123].

**Golimumab :** Hem solübl haldeki hem de transmembranöz olan TNF- $\alpha$ 'yı bağlayarak nötralize eden , tümüyle insan anti-TNF IgG1 monoklonal antikorudur [130]. Yarı ömrü yaklaşık olarak 2 hafta olan bu ilacın AS'de 50 mg dozuyla ayda bir sefer uygulanması önerilir , preparatı subkutan enjeksiyon formundadır [99]. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesini baskılamak dışında yaşam kalitesinde artış sağladığı , fonksiyonellikte ve spinal mobilitede iyileşme yarattığı gösterilmiştir [82]. Yan etkisi olarak en sık enfeksiyonlar bildirilmiştir. Diğer yan etkileri arasında ise enjeksiyon alanında lokal cilt reaksiyonları , baş dönmesi , hipertansiyon , konstipasyon gibi durumlar yer almaktadır [131]. Gebelerde kullanımın güvenli olduğuna dair yeterince kanıt olmaması sebebiyle diğer ajanların kullanılması tercih edilmelidir [123].

**Sertolizumab pegol :** İnsan monoklonal antikorundaki Fab fragmanının polietilen glikol (PEG) ile kovalent bağlanması sonucu elde edilen anti-TNF bir ajandır [99]. Yükleme dozu olarak 0-2-4. haftalarda 400 mg verildikten sonra 2 haftada bir 200 mg ya da ayda bir kez 400 mg olarak tedaviye devam edilir , subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır [132]. AS tedavisinde hem spinal hem de ekstraspinal semptomlara yönelik etkili bir ilaçtır [133]. Yapısının PEG ile formda olması antijenik özelliğinin azalmasını sağlar ve sertolizumab pegolü diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden farklılaştırır [134]. Ayrıca sertolizumab pegolün plasental geçişi olmaması sayesinde gebelik süresince ve laktasyon döneminde de kullanımı güvenli

olarak açıklanmıştır [123, 135].

Anti-TNF ajan kullanımıyla ortaya çıkabilecek yan etkiler arasında ; başta tüberküloz olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar ve sepsis tablosu , pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar , lenfoma , demiyelinizan hastalıklar , konjestif kalp yetmezliği yer alır [136]. Tedavi esnasında bu tabloların gelişmesi halinde tedavinin kesilmesi , tedaviden önce mevcut ise anti-TNF tedavilerin tercih edilmemesi daha uygun olacaktır.

Biobenzer ilaçlar hakkında yapılmış çalışmalar bu ilaçların kalite , güvenlik ve etkinlik açısından ‘orijinal anti-TNF’ ajanlar ile neredeyse aynı oldukları kanaatindedir [105]. 2022 ASAS-EULAR önerileri arasında biobenzer ilaç tercihinde maliyet faktörünün etkili olabileceğine değinilmiştir [113]. Tablo 12’de ülkemizde olan biobenzer ilaçlara örnekler verilmiştir.

**Tablo 12.** Anti-TNF Moleküller İçin Orijinal ve Biobenzer İlaç Örnekleri [105]

<b>Anti-TNF Moleküller İçin Orijinal ve Biobenzer İlaç Örnekleri</b>		
<b>Molekül</b>	<b>Orijinal</b>	<b>Biobenzer</b>
İnfliksımab	Remicade	Remsima , İxifi
Adalimumab	Humira	Amgevita
Etanersept	Enbrel	Erelzi

IL-17’nin aksiyel SpA patogeneğinde yer aldığı tespit edildikten sonra IL-17’yi inhibe eden ilaçların da tedavide yer alması kaçınılmaz olmuştur. ASAS-EULAR 2022 önerileri arasında ; NSAİİ yanıtı olmayan hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri ya da IL-17 inhibitörleri (sekukinumab , iksekizumab) birinci basamakta yer almaktadır [105].

**Sekukinumab** : Normal inflamatuvar ve immün süreçlerde yer alan IL-17 sitokin ailesinin bir üyesi de IL-17A’dır. Sekukinumab ise IL17A’ya karşı rekombinant teknoloji ile üretilen insan monoklonal antikorudur [137]. Yarı ömrü yaklaşık olarak 27 gün olan sekukinumab için AS tedavisinde başlangıç gününden itibaren bir hafta

aralıklarla 150 mg olmak üzere ilk bir ay boyunca yükleme tedavisi uygulanır ve ardından ayda bir sefer olmak üzere idame tedaviye geçilir [99]. İlaç subkutan enjeksiyon formundadır ve 150 mg'lık tedaviye yeterli yanıt alınamayan AS hastalarında 300 mg'a çıkacak şekilde doz artışı yapılabilir [105]. Sekukinumabla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda TNF inhibitörü naif ya da dirençli hasta gruplarında bu tedavinin klinik semptom ve bulgular üzerinde etkili olduğu tespit edilmiş ; ayrıca AS hastalarındaki yapısal hasarda da azalma meydana getirebileceği açıklanmıştır [138, 139]. IL-17 inhibitörlerinin inflamatuvar bağırsak hastalığını indüklemesi veya var ise şiddetlendirmesi söz konusu olduğundan hastalar bu açıdan dikkatle izlenmeli , eşlik eden IBH olan kişilerde IL-17 inhibitörlerinin kullanımı tercih edilmemelidir [140]. IL-17 inhibisyonu fungal ve bakteriyel bazı enfeksiyonlarda risk artışı yapabilmektedir , bu nedenle hastaların kandida enfeksiyonları açısından da takibi gerekmektedir [141].

**İksekizumab :** IL-17A'ya selektif olarak bağlanan , humanize edilmiş monoklonal antikor yapısında bir ajandır. AS tedavisinde subkutan enjeksiyon olarak ilk hafta yükleme dozu olan 160 mg'ın verilmesi , ardından idame dozu olan ayda bir kez 80 mg'lık doz ile devam edilmesi şeklinde kullanımı uygundur ve monoterapi olarak kullanılabilmesi gibi csDMARD'larla kombine şekilde de verilebilir [99]. 2019 ACR tedavi kılavuzunda aktif AS hastaları için anti-TNF kullanımı kontrendike olduğu durumlarda ya da TNF- $\alpha$  inhibitörleri için primer yanıtızsızlık söz konusu ise sekukinumab veya iksekizumab tedavilerinden birinin kullanımı önerilmektedir [84]. Yan etkileri içinde enjeksiyon yeri reaksiyonlarına ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına diğerlerine göre daha sık olarak rastlanılmaktadır [99].

Tablo 13'te axSpA yönetimi için 2022 yılında güncellenmesi yapılmış haliyle ASAS-EULAR önerilerini 15 madde şeklinde görmekteyiz.

**Tablo 13.** AxSpA Yönetimi İçin 2022 Güncellemesi İle ASAS-EULAR Önerileri  
[113]

<b>AxSpA Yönetimi İçin 2022 Güncellemesi İle ASAS-EULAR Önerileri</b>	
<b>Öneri 1</b>	AxSpA'lı hastaların tedavisi hastalığın mevcut belirti ve semptomlarına (aksiyel, periferik, kas-iskelet dışı bulgular), komorbiditeler ve psikososyal faktörler dahil olmak üzere kişinin özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.
<b>Öneri 2</b>	AxSpA'lı hastaların hastalık izlemi; hasta tarafından yapılan geri bildirimleri , klinik bulguları, laboratuvar testlerini ve görüntülemeleri içermelidir ve bunların tümü uygun cihazlarla , klinik sunumlarla olmalıdır. İzlem sıklığına semptomlara, şiddete ve tedaviye bağlı olarak bireysel karar verilmelidir.
<b>Öneri 3</b>	Tedavi, önceden tanımlanmış bir tedavi hedefine göre yönlendirilmelidir.
<b>Öneri 4</b>	Hastalar AxSpA hakkında eğitilmeli ve düzenli olarak egzersiz yapmaya , sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir , gereğinde fizyoterapi düşünülmelidir.
<b>Öneri 5</b>	Ağrı ve sertlikten muzdarip hastalar, riskleri ve faydaları göz önüne alarak maksimum doza kadar 1. basamak ilaç tedavisi olarak bir NSAİİ kullanmalıdır. NSAİİ'lere iyi yanıtı olan hastalara, semptomları kontrol etmek için gerekirse sürekli kullanım tercih edilmelidir.
<b>Öneri 6</b>	Parasetamol ve opioid benzeri ilaçlar gibi analjeziklerin, daha önce önerilen tedaviler başarısızsa, kontrendike ise ve/veya tolere edilemiyorsa rezidüel ağrı için kullanılması düşünülebilir.
<b>Öneri 7</b>	Kas-iskelet sistemi iltihabının lokal bölgesine yönelik glukokortikoid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalığı olanlarda sistemik glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi yer almamalıdır.
<b>Öneri 8</b>	Tamamen aksiyel hastalığı olan hastalar normalde csDMARD'larla tedavi edilmemelidir, periferik artritli olanlarda sulfasalazin düşünülebilir.
<b>Öneri 9</b>	Konvansiyonel tedavilere rağmen sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda TNF inhibitörleri , IL-17 inhibitörleri veya JAK inhibitörleri düşünülmelidir. Mevcut uygulama bir TNF inhibitörü veya IL-17 inhibitörü başlatmaktır.

**Tablo 13. (Devamı) AxSpA Yönetimi İçin 2022 Güncellemesi İle ASAS-EULAR Önerileri [113]**

<b>Öneri 10</b>	Tekrarlayan üveit veya aktif IBH öyküsü varsa TNF'ye karşı bir monoklonal antikor tercih edilmelidir. Belirgin sedef hastalığı olanlarda IL-17 inhibitörü tercih edilebilir.
<b>Öneri 11</b>	Tedaviye yanıtın olmaması, tanının yeniden değerlendirilmesini ve komorbiditelerin varlığının değerlendirilmesini gerektirir.
<b>Öneri 12</b>	İlk b/tsDMARD sorununun ardından başka bir bDMARD'a ( TNF inhibitörü veya IL-17 inhibitörü) veya bir JAK inhibitörüne geçiş düşünülmelidir.
<b>Öneri 13</b>	Bir hasta sürekli remisyonda ise bDMARD'ın azaltılması düşünülebilir.
<b>Öneri 14</b>	Total kalça artroplastisi, yaştan bağımsız olarak dirençli ağrısı veya sakatlığı ve radyolojik yapısal hasar kanıtı olan hastalarda düşünülmelidir. Ciddi deformitesi olan hastalarda uzmanlaşmış merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir.
<b>Öneri 15</b>	Hastalığın seyrinde önemli bir değişiklik meydana gelirse omurga fraktürü gibi iltihap dışındaki sebepler düşünülmeli ve görüntüleme de dahil olmak üzere uygun değerlendirmeler yapılmalıdır.

### 2.1.11. Prognoz

Mevcut çalışmalarda , AS hastalarında %25-45 oranında ve nonradyografik AxSpA hastalarında ise %7 oranında iki yıl içinde radyografik progresyon geliştiği tespit edilmiştir. Vertebralarda yapısal hasar gelişmesinde en etkili faktörün hastalık süresi olduğu düşünülmektedir , 10 yıldan az hastalık süresi olan kişilerde radyografik hasar gelişimi %30 sıklıkta iken 20 yıllık hastalık süresine sahip olanlarda bu oran %60'a kadar yükselir [58, 142]. Ancak radyografik progresyon tek bir parametreye bakılarak öngörülemez. Erkek cinsiyet olması, HLA-B27 pozitifliği, sigara içilmesi, kalça ekleminde tutulum varlığı, tanı anında radyografik hasarın mevcut oluşu, akut faz reaktanlarının yüksek seyri, hastalığın 16 yaşından önce başlaması, başlangıçta 'Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)' düzeyinin yüksek oluşu , daktilit veya IBH veya psoriasis varlığı gibi faktörler çeşitli çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak açıklanmıştır [58, 143].

## 2.2. Anemi Tanımı ve Anemilerin Sınıflandırılması

Anemi ; periferik kanda bulunan eritrosit kitlesinin veya hemoglobinin konsantrasyonu ya da hematokrit değerinin yaş , cinsiyet , gebelik gibi faktörlere göre belirlenmiş olan normal değerlerin altında yer alması halidir [144, 145]. Erişkin bireylerde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre erkeklerde hemoglobinin (Hb) değerinin 13 g/dl'nin , kadınlarda ise 12 g/dl'nin (gebelerde bu sınır 11 g/dl'dir) altında olması anemi olarak adlandırılır [146]. Anemi sıklığı hakkında yapılan çalışmalarda tüm dünyadaki erişkinlerde bu oran %24,8 olarak tespit edilmiş olup erkeklerde %12,7 ve kadınlarda ise %30,2 oranında anemi bulunduğu açıklanmıştır [145]. En sık görülen anemi tipi ise , tüm vakaların yarısından fazlasını oluşturan demir eksikliğine bağlı mikrositer anemidir [144, 147].

Anemisi olan bir hastada görülebilecek semptom ve bulgular ; hastanın yaşı , hemoglobinin düzeyi , aneminin ortaya çıkış hızı ve kardiyovasküler sistemin durumu gibi çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin ; kısa sürede oluşan aneminin semptom ve bulguları daha şiddetli iken uzun sürede yavaşça gelişen anemide organizmanın düşük Hb düzeyine adapte olması sayesinde semptom ve bulgular daha silik olabilir [148]. Anemik hastalarda ortaya çıkabilecek bazı semptomlar halsizlik , yorgunluk , baş ağrısı , baş dönmesi , kulak çınlaması , nefes darlığı , çarpıntı , unutkanlık , hafıza ve konsantrasyon problemleri olarak sıralanabilir [149].

Anemilerin sınıflandırılmasında en çok tercih edilen başlıklar etyolojik ve morfolojik sınıflandırma yöntemleridir. Etyolojik sınıflandırmada aneminin sebeplerine göre gruplandırma yapılırken , morfolojik sınıflandırma 'ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volum)' olan MCV değerine göre yapılmaktadır [150-152]. Tablo 14'te aneminin etyolojik sınıflandırmasındaki temel başlıkları ve Tablo 15'te ise aneminin morfolojik olarak nasıl sınıflandırıldığını görmekteyiz.

**Tablo 14.** Anemilerin Etyolojik Olarak Sınıflandırılması [150-152]

<b>Anemilerin Etyolojik Olarak Sınıflandırılması</b>	
<b>1.Kan Kaybı</b>	
*Belirgin kanamalar: Travma , hematemez , menometroraji , meleno *Gizli kanamalar: Malignite , yavaş kanayan ülser *İndüklenmiş kan kayıpları: Aşırı tanısal tetkik , hemodiyaliz , cerrahi müdahale	
<b>2.Eritrosit Yıkımında Artma</b>	
*Hemolitik anemiler	
<b>3.Eritrosit Yapımında Azalma</b>	
*DNA sentezinde bozukluk: B12 vitamin eksikliği , folat eksikliği *Hemoglobin sentezinde bozukluk: Demir eksikliği anemisi , sideroblastik anemi , talasemiler, kurşun zehirlenmesi *Pluripotent kök hücrede bozukluk: Aplastik anemi , lösemi , miyelodisplastik sendrom *Eritroid kök hücrede bozukluk: Saf eritrosit displazisi , konjenital diseritropoetik anemiler, kronik böbrek yetmezliği anemisi *Eritropoetik regülasyonda bozukluk: Hemoglobinopatiler *Multifaktöryel mekanizmalar: Kronik hastalık anemisi , kemik iliği infiltrasyonu , nutrisyonel anemiler	

**Tablo 15.** Anemilerin Morfolojik Olarak Sınıflandırılması [150-152]

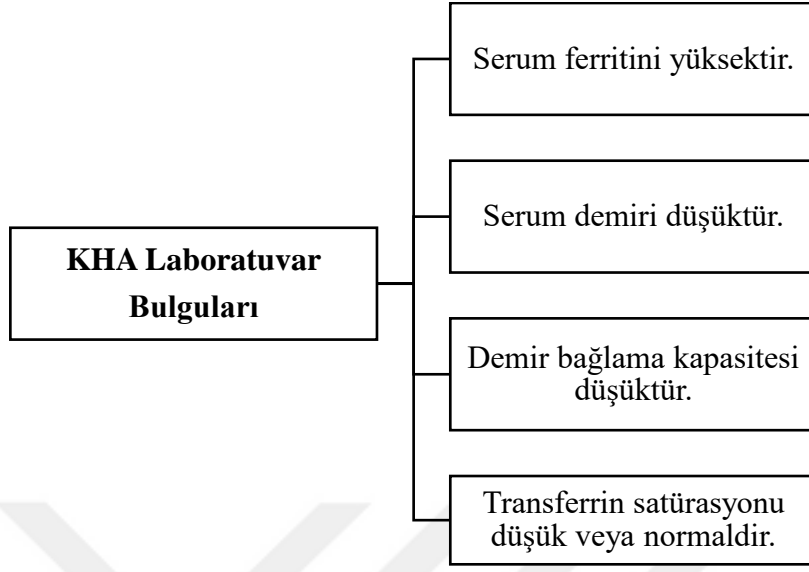
<b>Anemilerin Morfolojik Olarak Sınıflandırılması</b>		
<b>Mikrositer Anemiler ( MCV &lt; 80 fl )</b>	<b>Normositer Anemiler ( MCV 80-100 fl )</b>	<b>Makrositer Anemiler ( MCV &gt; 100 fl )</b>
*Demir eksikliği anemisi *Kronik hastalık anemisi *Talasemiler *Sideroblastik anemi *Kurşun zehirlenmesi	*Kronik hastalık anemisi *Eritropoetin eksikliği *Karaciğer hastalıkları *Hemolitik anemiler *Akut kanama anemisi *Kemik iliği hastalıkları (aplastik anemi vb.) *Alkolizm	*B12 vitamin eksikliği *Folat eksikliği *Mielodisplastik sendrom *Lösemiler *Karaciğer hastalıkları *Hemolitik anemiler *Kemik iliği hastalıkları (aplastik anemi vb.) *Alkolizm *Hipotiroidi

### 2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi (KHA) ya da diğer adıyla kronik inflamasyon anemisi , normokrom normositer tipte hipoproliferatif bir anemidir [153]. Enfeksiyon , malignite , otoimmün hastalıklar , ağır travmalar , diyabetes mellitus , kalp yetmezliği gibi birçok durum KHA'ne sebep olabilir ; inflamasyon yaratan ve 1-2 aydan uzun süren her türlü hastalıkta KHA gelişebilir [153, 154].

Etyolojisi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş olmasa da patogeneizde proinflamatuvar sitokinler olan TNF , IL-1 , IL-6 ve interferonlar ( $\alpha$ -INF,  $\beta$ -INF,  $\gamma$ -INF) önemli bir yere sahiptir [154, 155]. Bu sitokinlerin kemik iliğinde eritropoezi baskıladıkları düşünülmektedir [155]. Farklı hastalıklar sebebiyle ortaya çıkabilse de KHA'nin temelindeki eritroid bozukluklar benzerdir. Eritrosit yapımının azalması ve yaşam süresinde az da olsa bir miktar kısalma meydana gelmesi aneminin gelişmesine sebep olmaktadır [156]. Bu süreçte aktive makrofajların eritrofagositoza devam etmesine rağmen eritropoetine yanıtın azalması söz konusudur.

Son yıllarda keşfedilmiş olan , antimikrobiyal peptid olarak da görülen hepsidin de KHA patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Hepsidin , doğal immünite mediatörü ve demir metabolizmasında regülatör bir peptid olarak rol almaktadır [153]. İnflamasyon sırasında hepsidin sentezini indükleyen ve dolayısıyla inflamasyon hipoferremisine yol açan sitokinin ise IL-6 olduğu ortaya çıkarılmıştır [157]. Sonuçta inflamasyon sırasında düzeyi artan IL-6 , hepsidin düzeyini arttırmış olur ve bu artışla birlikte hepatositlerde , makrofajlarda , duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alınması ve yıkımı uyarılmış olup böylece demir bu hücrelerin içinde kaldığı için plazmaya demir akışı önlenmiş olur. Bu durum da KHA'nin laboratuvar bulgularına serumda demir düzeyinin azalması , demir bağlama kapasitesinin azalması , artmış ferritin düzeyi olarak yansır ve kemik iliğindeki makrofajlarda birikmiş olan demir tespit edilebilir [156]. Şekil 4'te kronik hastalık anemisinin laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

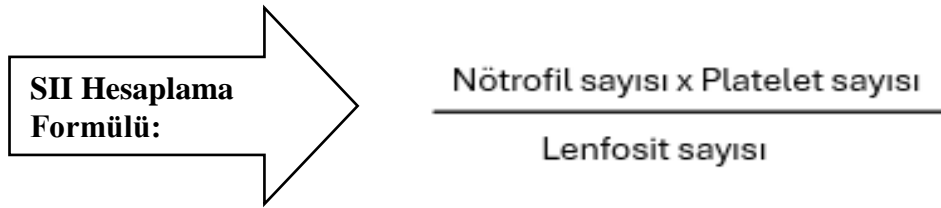


**Şekil 4.** Kronik Hastalık Anemisinin Laboratuvar Bulguları

### 2.3. Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi

Son yıllarda geliştirilmiş olan ve kullanımını gittikçe yaygınlaşan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ; tam kan sayımındaki parametrelerden olan platelet (plt) , nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanır. Formüle göre nötrofil ve platelet sayılarının çarpımı , lenfosit sayısına bölüldüğünde SII değeri elde edilir (SII = plt x nötrofil / lenfosit) [158]. SII tek başına ele alındığında inflamasyonu yansıtmada nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) gibi parametrelerden daha başarılı olabilir. Hemogram test sonuçlarına bakılarak hızlıca hesaplanabilmesi ve ekstra maliyet gerektirmemesi önemli avantajları arasında yer alır [158, 159]. İlk zamanlarda onkolojik hastalıklar için kullanılabilecek bir parametre olarak düşünülse de günümüzde malignitelere ek romatolojik hastalıklar , koroner arter hastalığı , enfektif endokardit , COVID-19 gibi birçok durumda prognozu tayin etmede ve IBH gibi birçok inflamatuvar hastalıkta da hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilecek değerli bir parametre olarak kabul edilir hale gelmiştir [160-165].

Yapılan araştırmaların sonuçları yüksek SII değerinin pek çok hastalık ve maligniteler için hastalığın şiddeti ve kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [10, 166]. Tüm bu veriler ışığında SII için gittikçe popülerite kazanan , daha sık ve daha çeşitli alanlarda kullanılmaya hızla devam edilecek bir indeks olduğu yorumunu yapabiliriz.


$$\text{SII Hesaplama Formülü: } \frac{\text{Nötrofil sayısı} \times \text{Platelet sayısı}}{\text{Lenfosit sayısı}}$$

Şekil 5. Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksi Hesaplama Formülü

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aksiyel Spondiloartropatili hastalarda anemi sıklığını tespit etmek , sistemik immun-inflamasyon indeksi ve anti-TNF tedavisi ile olan etkileşimini analiz etmek amacıyla tasarlanan , retrospektif arşiv taramaları temelinde yürütülen bir çalışmadır. Çalışmaya Mayıs 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na bağlı Eyüp ve Merkez yerleşkelerindeki Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran , axSpA tanısı için Uluslararası SpondiloArtrit Araştırma Derneği (ASAS) tarafından belirlenmiş sınıflandırma kriterlerini karşılayan 102 hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan her hasta için gerekli bilgilendirmeler yapılmış ve yazılı onam formu alınmıştır. Bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış ve 17.05.2023 tarihli etik kurul toplantısından Karar Numarası: 2023/179 olarak onay alınmıştır. Çalışmamız boyunca Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kriterlerine uyulmuştur.

#### 3.1. Katılımcılar ve Veri Toplama

Bu çalışmaya 51'i kadın , 51'i erkek olmak üzere toplamda 102 axSpA tanılı hasta dahil edildi. Hastalara axSpA tanısını koymak için ASAS sınıflandırma kriterleri [41] kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi :

- 1) 18 yaşın üzerinde olmak
- 2) ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterlerine göre axSpA tanısını almış olmak
- 3) AxSpA tanısı ile herhangi bir anti-TNF tedavisini en az 1 yıl boyunca almış olmak
- 4) Başlangıçtan itibaren 1 yıllık süreyi aynı anti-TNF ajanı ile tamamlamış olmak
- 5) BASDAİ değerinin 5,1'in üzerinde olması

Çalışmadan dışlama kriterleri ise şu şekilde belirlendi:

- 1) 18 yaşın altında olmak
- 2) Anti-TNF tedavisini 1 yıldan az süredir kullanıyor olmak
- 3) Gebelik veya emzirme dönemi
- 4) Alkol bağımlılığı
- 5) Malignite
- 6) Zihinsel gerilik , ciddi duygusal bozukluk gibi kooperasyonu engelleyen durumlar
- 7) Böbrek veya karaciğer yetmezliği
- 8) Hematolojik hastalık varlığı ( talasemi vb.)
- 9) Tiroid hastalığı varlığı
- 10) Gastrointestinal sistemde kanama öyküsü olması
- 11) Eşlik eden sekonder romatizmal hastalık olması (Chron hastalığı veya ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları , sedef hastalığı veya psoriatik artrit , reaktif artrit , romatoid artrit gibi)
- 12) Eritropoezi veya demir metabolizmasını etkileyecek ilaç tedavisi alıyor olmak

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanıp kullanmama durumu gibi sosyodemografik özellikleri ; axSpA hastalık tanı süresi ve HLA-B27 pozitif ya da negatif olma durumu ve hangi anti-TNF ajanın kullanıldığıyla ilgili verileri toplandı. Anti-TNF tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 1 yıllık düzenli kullanımıyla olan sürecin tamamlanmasından hemen sonraya ait olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet (Plt) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII) değerleri kayıt altına alındı (bkz. Ek 2. Hasta Kayıt Formu).

Çalışmamızda anemi ; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine uygun olarak kadınlarda hemoglobin düzeyinin 12 g/dl'nin altında olması, erkeklerde ise 13 g/dl'nin altında olması şeklinde tanımlandı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmada nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare analizi ile incelenmiştir. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırması parametrik yöntemlerden bağımsız gruplar t testi (Student t testi) ile, parametrik olmayan yöntemlerden ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımlı gruplarda iki bağımlı grubun ortalamalarını karşılaştırmak için t testi (eşleştirilmiş t testi) kullanıldı ve iki bağımlı grubun medyanlarını karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İki bağımsız gruptan fazlasının medyan karşılaştırması için Kruskal Wallis testi ve çiftler arası karşılaştırmalar için post hoc test olarak Dunn testi kullanılmıştır. Niceliksel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmış ve Windows IBM SPSS İstatistikleri, Versiyon 26 (Armonk, NY, IBM Corp) kullanılmıştır.

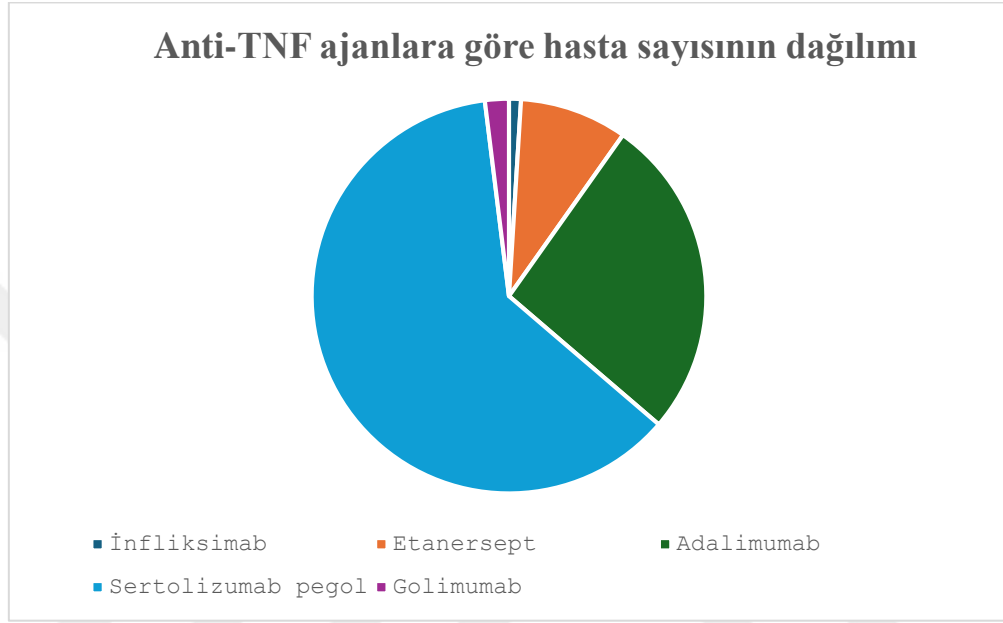
#### 4.BULGULAR

Bu araştırmaya toplamda 102 hasta dahil edilmiştir, hastaların cinsiyet dağılımı %50 kadın (n=51) ve %50 erkek (n=51) şeklinde idi. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 42,97±10,76 yıldı. Tüm hastaların içinde sigara kullananların oranı %28,4 (n=29) iken sigara kullanmayanlar totalin %71,6'sını (n=73) oluşturuyordu. Hastalara ait ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 28,77±5,32 kg/ m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Hastalığa ait ortalama tanı süresi 4,89±4,76 yıl olarak görölmüştür. HLA-B27 test sonuçlarına bakıldığında hastaların %68,6'sında (n=70) HLA-B27 testi pozitif ve %31,4'ünde (n=32) HLA-B27 testi negatif idi. Bahsedilen bu sosyodemografik verilerin ve temel bilgilerin özetini Tablo 16'da görölmektedir.

**Tablo 16.** Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Temel Bilgilerin Özeti

Toplam hasta sayısı :	102
Cinsiyet dağılımı :	%50 kadın (n=51) %50 erkek (n=51)
Yaş ortalaması :	42,97±10,76 yıl
Sigara kullanma durumu :	%28,4 kullanıyor (n=29) %71,6 kullanmıyor (n=73)
Ortalama VKİ :	28,77±5,32 kg/ m <sup>2</sup>
Ortalama tanı süresi :	4,89±4,76 yıl
HLA-B27 test sonucu :	%68,6 pozitif (n=70) %31,4 negatif (n=32)

Hastaların kullandıkları anti-TNF ajanlara göre dağılımları infliksimab 1 kişi (%1), etanersept 9 kişi (%8,8) , adalimumab 27 kişi (%26,5) , sertolizumab pegol 63 kişi (%61,8) ve golimumab 2 kişi (%2) şeklinde idi. Bu yüzdeleri ifade edecek şekilde hazırlanmış pasta grafik Şekil 6’da görülmektedir.



**Şekil 6.** Anti-TNF Ajanlara Göre Hasta Sayısının Dağılımı

Başlangıçta tüm hastalara ait ortalama hemoglobin düzeyi  $13,07 \pm 1,79$  g/dl idi. Hastaların 8 tanesi erkek , 26 tanesi kadın olmak üzere toplamda 34’ünde (%33,3) anemi saptandı. Anemisi olan hastaların tedavi öncesi ortalama hemoglobin düzeyi  $11.19 \pm 0.96$  g/dl iken anemisi olmayan hastalarda bu değer  $14.01 \pm 1.29$  g/dl olarak görülmüştür. Anemi ile sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,251$ ,  $p=0,366$ ) ancak kadınlarda anemi görülme sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Tedavi öncesinde anemisi olan hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri anemisi olmayanlara göre anlamlı derecede ( $p=0,002$ ) yüksek iken eritrosit sayısı (RBC), hematokrit (Hct) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri ise anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ). Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında başlangıçta yaş ortalaması, VKİ, CRP, WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLO, PLO, Sİİ gibi diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz.Tablo 17). Hemogloblin (Hb) değeri ile beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, eritrosit sayısı, Hct ve MCV değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) ; ancak ESH ile negatif korelasyon mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Tablo 17’de anti-TNF tedavisi öncesi anemisi olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırmalar ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

**Tablo 17.** Anti-TNF Tedavisi Öncesi Anemisi Olan ve Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırmalar

Değişkenler	Anemisi olan hastalar	Anemisi olmayan hastalar	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	%25.5 (26)	%24.5 (25)	<b>&lt;0.001</b>
Erkek	%7.8 (8)	%42.2 (43)	
Yaş	45.12±10.54	41.90±10.79	0.155
Vücut kitle indeksi (VKİ)	30.06±6.31	28.12±4.67	0.261
Sigara			
İçen	%6.9 (7)	%21.6 (22)	0.251
İçmeyen	%26.5 (27)	%45 (46)	
Tanı süresi (yıl)	4.71±4.10	4.98±5.08	0.830
HLA-B27			
Pozitif (+)	%20.6 (21)	%48 (49)	0.366
Negatif (-)	%12.8 (13)	%18.6 (19)	
CRP	18.11±27.95	11.01±15.19	0.824
ESH	22.88±17.45	11.88±9.29	<b>0.002</b>
WBC	7.926±1.879	7.974±2.096	0.992
Nötrofil	4.723±1.678	4.792±1.795	0.739
Lenfosit	2.294±0.589	2.298±0.648	0.629
Platelet	292.09±88.32	260.18±70.57	0.135
RBC	4.502±0.589	4.918±0.480	<0.001
Hematokrit (Hct)	35.94±3.16	42.53±3.41	<0.001
MCV	80.55±6.99	86.88±4.10	<0.001
NLO	2.296±1.072	2.212±1.004	0.865
PLO	138.66±66.23	119.85±40.17	0.478
Sİİ	676.90±459.22	600.74±390.65	0.609

p<0.05, anlamlı farklılık. CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; WBC: Beyaz küre sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; PLO: Platelet-lenfosit oranı; Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrasına ait olan karşılaştırmaların bütün hastalara ait olan verileri Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Bütün Hastalar

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
CRP	13.37±20.49	3.21±7.56	<0.001
ESH	15.55±13.56	9.28±7.39	<0.001
WBC	7.958±2.017	7.423±1.652	0.004
Nötrofil	4.769±1.749	3.860±1.246	<0.001
Lenfosit	2.297±0.626	2.771±0.697	<0.001
Platelet	270.81±77.98	254.52±55.01	0.090
RBC	4.779±0.552	4.802±0.493	0.481
Hb	13.07±1.79	13.69±1.69	<0.001
Hct	40.34±4.55	41.52±4.25	<0.001
MCV	84.77±6.01	86.23±7.36	<0.001
NLO	2.240±1.023	1.459±0.616	<0.001
PLO	126.12±50.82	97.47±34.32	<0.001
Sİİ	626.12±414.05	378.24±181.60	<0.001

p<0.05, anlamlı farklılık. CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; WBC: Beyaz küre sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; Hb: Hemogloblin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; PLO: Platelet-lenfosit oranı; Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Tablo 18 incelendiğinde tüm hastalara ait anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası kıyaslamasında eritrosit sayısı (RBC) ve platelet sayısı hariç diğer parametrelerin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (WBC için p=0.004 ve diğer parametreler için p<0.001).

Anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrasına ait olan karşılaştırmaların anemisi olan hastalara ait verileri Tablo 19’da sunulmuştur.

**Tablo 19.** Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Anemisi Olan Hastalar

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
CRP	18.10±27.95	2.97±4.31	0.003
ESH	22.88±17.45	10.44±7.39	<0.001
WBC	7.926±1.879	7.593±1.636	0.344
Nötrofil	4.723±1.678	3.967±1.175	0.010
Lenfosit	2.294±0.589	2.941±0.693	<0.001
Platelet	292.09±88.32	273.32±50.06	0.561
RBC	4.502±0.589	4.651±0.569	0.017
Hb	11.19±0.96	12.36±1.50	<0.001
Hct	35.94±3.16	38.70±3.95	<0.001
MCV	80.55±6.99	84.25±6.44	<0.001
NLO	2.296±1.072	1.353±0.464	<0.001
PLO	138.66±66.23	96.68±26.15	<0.001
Sİİ	676.90±459.22	382.12±149.32	<0.001

p<0.05, anlamlı farklılık. CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; WBC: Beyaz küre sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; Hb: Hemogloblin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; PLO: Platelet-lenfosit oranı; Sİİ: Sistemik immun-inflamasyon indeksi.

Tablo 19’da görüldüğü üzere anemisi olan hastalarda anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada WBC ve platelet sayısı dışındaki diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrasına ait olan karşılaştırmaların anemisi olmayan hastalara ait verileri ise Tablo 20’de sunulmuştur.

**Tablo 20.** Anti-TNF Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Değerler : Anemisi Olmayan Hastalar

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
<b>CRP</b>	11.01±15.20	3.33±8.77	<0.001
<b>ESH</b>	11.88±9.30	8.71±7.38	0.006
<b>WBC</b>	7.974±2.096	7.338±1.666	0.003
<b>Nötrofil</b>	4.792±1.795	3.806±1.285	<0.001
<b>Lenfosit</b>	2.298±0.648	2.686±0.689	<0.001
<b>Platelet</b>	260.18±70.57	245.12±55.31	0.127
<b>RBC</b>	4.918±0.480	4.878±0.435	0.289
<b>Hb</b>	14.01±1.29	14.35±1.37	<0.001
<b>Hct</b>	42.53±3.41	42.92±3.67	0.202
<b>MCV</b>	86.88±4.10	87.22±7.63	0.006
<b>NLO</b>	2.212±1.004	1.511±0.677	<0.001
<b>PLO</b>	119.84±40.16	97.87±37.93	<0.001
<b>Sİİ</b>	600.74±390.65	376.30±196.78	<0.001

p<0.05, anlamlı farklılık. CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; WBC: Beyaz küre sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; Hb: Hemogloblin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; PLO: Platelet-lenfosit oranı; Sİİ: Sistemik immun-inflamasyon indeksi.

Anemisi olmayan hastalarda ise anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrası platelet, RBC ve Hct değerleri dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 18-19 ve 20’de yer alan tüm hastaların verileri ve bunların anemisi olan ve olmayan olarak sınıflandırılmasıyla gösterilmiş sonuçları incelendiğinde hepsinde ortak olarak CRP, ESH, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, Hb değeri, MCV değeri, NLO, PLO ve Sİİ karşılaştırmalarında anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p<0.05).

Araştırmamızda hastaların kullandığı anti-TNF ajana göre hemoglobin (Hb) ortalama değerleri tedavi öncesi ve sonrasına ait sonuçları hesaplanmıştır ancak hasta sayılarındaki dağılım yüzdeleri açısından homojenlik olmaması sebebiyle bu ajanları birbirleriyle kıyaslayamamak adına ayrıntılı istatistiksel analiz yapılamamıştır. Tablo 21’de anti-TNF ajana göre Hb ortalama değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak sunulmuştur.

**Tablo 21.** Anti-TNF Ajana Göre Ortalama Hemoglobin Değerleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırması

<b>Değişkenler</b>	<b>Tedavi Öncesi Hemoglobin</b>	<b>Tedavi Sonrası Hemoglobin</b>
<b>İnfliksımab</b>	14.03	14.17
<b>Etanersept</b>	13.27±2.01	13.96±1.68
<b>Adalimumab</b>	13.86±1.65	14.74±1.49
<b>Sertolizumab pegol</b>	12.65±1.70	13.17±1.58
<b>Golimumab</b>	14.01±2.01	14.30±1.92

Tablo 21’de görüldüğü üzere tüm anti-TNF ajanlarında tedavi sonrası ortalama Hb değerleri, tedavi öncesine göre daha yüksekti.

Hemoglobin değişim oranı ile cinsiyet, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği, yaş, lenfosit sayısı, Hct, MCV ve PLO gibi çeşitli faktörler arasındaki ilişki incelendi. Hemoglobin değişim oranı ile cinsiyet, sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,342$ ,  $p=0,514$ ,  $p=0,084$ ). Hemoglobin değişim oranı ile yaş, lenfosit sayısı, Hct ve MCV arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla  $p=0,037$ ,  $p=0,031$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,004$ ) ancak PLO ile arasında negatif bir korelasyon vardı ( $p=0,010$ ). Hemoglobin değişim oranını etkileyen faktörleri Tablo 22’de görmekteyiz.

**Tablo 22.** Hemoglobin Değişim Oranını Etkileyen Faktörler

Değişkenler	Hemoglobin Değişim Oranı	
	r değeri	p değeri
Yaş	0.206	0.037
Lenfosit (tedavi öncesi)	0.214	0.031
PLO (tedavi öncesi)	-0.253	0.010
Hct (tedavi öncesi)	0.313	0.001
MCV (tedavi öncesi)	0.283	0.004

p<0.05, anlamlı farklılık. r: korelasyon katsayısı ; PLO: Platelet-lenfosit oranı; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi.

## 5. TARTIŞMA

Aksiyel spondiloartropati (axSpA) ; özellikle omurga ve sakroiliyak eklemleri tutan , inflamatuvar karakterde bel ağrısına ve omurgada tutukluğa sebep olan , etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış , kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır [1-3]. AxSpA'nın kas ve iskelet sistemi dışında sistemik belirtileri de olabilmektedir , anemi bunlardan biridir ve axSpA hastalarında sık görülen bir komorbidedir [2]. Anemi ; inflamasyon, demir eksikliği ve ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörlerin bir sonucu olabilir [3]. Kronik hastalıklar , bağışıklık sisteminde aşırı aktivasyon için tetikleyici olabilir. Bu uzun süreli inflamasyon, kronik hastalık anemisinin (KHA) patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Süreç içerisinde anemi gelişmesini tetikleyen mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir [154, 167] :

- 1.Sitokin üretimindeki disregülasyon (Örneğin IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  karaciğerin hepsidin üretimini stimüle eder ve bu da bağırsaklardan demir absorpsiyonunu ve vücuttaki demir depolarından demir salınımını olumsuz yönde etkiler.)
- 2.Demir metabolizmasının bozulması (Artan hepsidin, makrofajlardan demir salınımını engeller ve bağırsaklardaki demir emilimini azaltır; bu nedenle demir kullanılabilirliğinin azalması sonucu kemik iliğinde hemoglobin ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi bozulur.)
- 3.Eritropoezin baskılanması (İnflamatuvar sitokinlerin eritropoietin (EPO) sekresyonunu inhibe etmesi sonucu EPO'nun hematopoietik kök/progenitör hücreler üzerindeki etkileri bloke edilmiş olur ve eritroid öncüllerinin normal işleyişi bozularak kırmızı kan hücresi üretiminin azalması söz konusu olur.)

AxSpA'da anemiye katkıda bulunan birincil mekanizmalardan biri inflamasyondur. AxSpA'nın bir özelliği olan kronik inflamasyon, demirin makrofajlarda tutulmasına yol açabilir ve kırmızı kan hücresi üretimi için demirin salınmasını engelleyebilir. İnflamasyonun neden olduğu anemi tipik olarak CRP ve ESH gibi inflamatuvar belirteçlerdeki artışla karakterize edilir [3]. Ancak CRP ve ESH'in duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle hastalık aktivitesini daha doğru yansıtan yeni göstergeler ortaya çıkmıştır. Günümüzde nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) gibi tam kan sayımından elde edilen parametreler sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII) ise periferik kandaki

nötrofillerin, lenfositlerin ve trombositlerin mutlak sayımlarını dikkate alarak hesaplanan ve sistemik inflamatuvar durumu yansıtan görece yeni bir parametredir [158]. Ayrıca SII tek başına ele alındığında sistemik inflamasyonu yansıtmada NLR ve PLR gibi parametrelerden daha başarılı olabilir. Bu sebeple axSpA dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prognostik bir belirteç olma potansiyeli ile son dönemlerdeki araştırmalarda ön plana çıkmaktadır [163].

Bizim araştırmamız aksiyel spondiloartropati hastalarda anemi sıklığını tespit etmek, sistemik immun-inflamasyon indeksini hesaplamak ve anti-TNF tedavisi öncesi ile sonrası bu değerleri karşılaştırarak anti-TNF tedavisinin anemi ve inflamasyon parametreleri üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemek amacıyla yapılmıştır. Hem anti-TNF tedavi ajanlarının hepsini içermesi, hem inflamasyona ait parametreleri kapsamlıca ele alması hem de tedavi ve takip süresi açısından uzunca bir süreye sahip olması bakımından literatüre zengin içerikli bir çalışma kazandırmak hedeflenmiştir. Daha önce bu konuda yapılmış çalışmalarla ilgili literatür taraması yaptığımızda AS hastalarında anemi sıklığının ; Braun ve ark. tarafından toplamda 256 hastayı dahil ettikleri çalışmada %18,75 (n=48) [168] , Kim ve ark. tarafından 43 hastanın bulunduğu çalışmada %27,9 (n=12) [4] , Niccoli ve ark. tarafından toplam 106 hastada yapılan araştırmada %15 (n=16) [5] , Bes ve ark. tarafından incelenen 100 hastada %28 (n=28) [167] , Tanrıku ve ark. tarafından bakılan 142 hastada %23,2 (n=33) [2] , Önal ve ark. tarafından değerlendirilen 99 hastada %56,5 (n=56) [3] olarak bildirildiğini görmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise toplamda 102 hasta vardı, hesaplanacak olan anemi sıklığı üzerinde cinsiyet faktöründen etkilenme olmaması adına kadın ve erkek hasta sayıları eşit tutulmaya çalışıldı ve başlangıçta anemi oranı %33,3 (n=34) idi. Anti-TNF tedavisinden 1 yıl sonra ise bu anemi sıklığının yarı yarıya azaldığını (%16,7, n=17; 3 erkek,14 kadın) saptamış olduk. Bu tespit bize aneminin axSpA hastalarında nispeten yaygın bir durum olduğunu ve bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Literatürde AS'li hastalarda SII ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran , Wu ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada; AS hastalarında NLR ve PLR'nin yanı sıra SII düzeylerinin de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada Wu ve arkadaşları aktif hastalık döneminde NLR, PLR ve SII düzeylerinin remisyon dönemine göre daha yüksek olduğunu ve de SII ile CRP, ESH ve BASDAI değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiğini de

belirtmişlerdir [163]. Bizim çalışmamızın sonuçları anti-TNF tedavi öncesi ile sonrası arasında yaptığımız kıyaslamada NLR , PLR ve SII değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması ( $p < 0,001$ ) ve tedavi sonrası bu parametrelerin düşüş yönünde değişiklik göstermesi açısından bu çalışmayla uyumluydu.

Anti-TNF tedavisi axSpA hastalarında yaygın olarak kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. İnflamasyonun kontrol altına alınmasında, hastalık aktivitesinin azaltılmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkili olmuştur. Tüm anti-TNF ajanları axSpA semptomlarının tedavisinde benzer etkinliğe sahiptir [167]. Anti-TNF tedavisinin AS hastalarında inflamasyonu azaltarak anemiyi iyileştirdiği düşünülmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın inhibe edilmesi demir tutulumunun azalmasına ve kırmızı kan hücresi üretimi için demir kullanılabilirliğinin artmasına yol açabilir. Üstelik kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin üretimini doğrudan etkileyebilir [6]. Braun ve ark. tarafından yapılan çalışmaya baktığımız zaman ; AS'li hastalarda infliksimabın hemoglobin düzeyleri, fiziksel fonksiyon ve yorgunluk üzerindeki etkilerini incelediklerini ve de sonuçlar arasında 'infliksimab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla hemoglobin düzeyinin önemli ölçüde arttığını ve anemili AS hastalarının oranının önemli ölçüde azaldığını , yine infliksimab ile tedavi edilen ve CRP veya IL-6 seviyeleri yüksek olan hastaların hemoglobin seviyelerinde daha fazla iyileşme olduğunu' belirttiklerini görmekteyiz. Bu sonuçlar çerçevesinde Braun ve ark. hemoglobin seviyelerindeki iyileşmenin bağımsız olarak fiziksel fonksiyon ve yorgunluktaki iyileşmelerle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir [168]. Bu çalışma bizim araştırmamız ile benzer şekilde anti-TNF tedavisi sonrasında hastalarda Hb düzeyinin artış gösterdiğini saptamıştır ; ancak bizim çalışmamız sadece AS hastalarını değil nonradyografik axSpA hastalarını da dahil etmesi, anti-TNF ajanlardan sadece birini değil tümünü içermesi ve de bu çalışmadaki kontrol süresi olan 24 haftadan daha uzun süreli takip yapıp 1 yıllık tedavi süresine sahip olması yönüyle farklılıklara sahiptir. Yine AS hastalarında anemi sıklığını değerlendirmek üzere yapılan bir başka çalışmada; Kim ve ark. AS'de anti-TNF tedavisine başlandığında anemi prevalansını ve anti-TNF tedavisini takiben hemoglobin seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirdiler. Bu araştırmada anti-TNF tedavisiyle Hb düzeylerinde önemli bir iyileşme meydana geldiği ve anti-TNF tedavisinden sonra anemisi olmayan hastalarda bile Hb seviyelerinde anlamlı bir artış olduğu Kim ve ark. tarafından açıklandı [4]. Bizim araştırmamızda da hem anemisi olan hem de anemisi olmayan hastalarda anti-TNF tedavisi sonrasında Hb

seviyelerinde anlamlı düzeyde artış görmemiz sebebiyle bu çalışma ile uyumlu sonuçlar vardı ; ancak bu çalışmada toplam 43 hasta ele alınmış ve kontrol süresi olarak 32. hafta tercih edilmiştir. Niccoli ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise anti-TNF ajanlara ihtiyaç duyan 106 AS hastası dahil edilmiş , bu hastalarda kronik hastalık anemisi (KHA) sıklığı ve anti-TNF tedavisinin KHA'nde neden olduğu değişiklikler incelenmiştir. Niccoli ve ark. 6 aylık anti-TNF tedavisinden sonra hastaların çoğunda (%81) aneminin düzeldiğini ve Hb, MCV, CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı iyileşme olduğunu bulmuşlardır [5]. Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumlu idi , ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak KHA değerlendirmesi için serum demiri , ferritin , total demir bağlama kapasitesi (TDBK) gibi parametrelere de yer verilmiştir ; ancak inflamasyon konusunda bakılan parametreler olarak CRP, ESH seçilmişken bizim incelediğimiz NLR, PLR ve SII gibi biyobelirteçlere bakılmamıştır. Bir başka araştırmada Bes ve ark. AS hastalarının tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar ile biyolojik olmayan ajanların hemoglobin düzeyleri üzerindeki etkilerini incelediler. Bu çalışmada biyolojik tedavi grubu adalimumab, infliksimab ve etanerseptten oluşurken biyolojik olmayan tedavi grubu sülfasalazin, metotreksat ve/veya NSAİİ'lerden oluşmaktaydı [167]. Bes ve ark. tarafından bu çalışmanın sonuçlarında hem biyolojik hem de biyolojik dışı tedavi gruplarının her ikisinde de hastalık aktivitesinin (CRP, ESH, BASDAİ) baskılandığı ancak hemoglobin değerlerinde anlamlı artışın biyolojik tedavi grubunda olurken biyolojik dışı tedavi grubunun hemoglobin üzerinde olumlu bir etki yaratmadığı bildirildi. Ayrıca biyolojik ajanların üçü tek tek irdelendiğinde anlamlı Hb artışının adalimumab veya infliksimab kullanan grupta görüldüğü ancak etanersept kullanan hastalarda ise bu artışın anlamlı olmadığı açıklandı [167]. Etanersept özellikle çözünür TNF-  $\alpha$  'yı bloke eder ; ancak TNF-  $\alpha$  'nın transmembran formuna karşı aktif değildir ve hücre ölümüne neden olmaz. Bu durum etanerseptin anemiyi düzeltme konusunda neden etkisiz kaldığını açıklıyor olabilir [167]. Bizim çalışmamızda ise hastaların tamamı (n=102) biyolojik ajan kullanıyordu, biyolojik dışı tedavi grubu yoktu. Vakalarımızın içerisinde anti-TNF ajanlardan her birini alan hasta mevcuttu ancak bunların sayıları arasında uygun bir dağılım bulunmaması sebebiyle bu ajanların anemi üzerindeki etkileri tek tek incelenememiştir. İnflamasyon değerlendirmesi konusunda ise bu çalışmada yer almayan NLR, PLR ve SII biyobelirteçleri bizim çalışmamızda yer almıştır. Tanrikulu ve ark. da AS hastalarında anemi prevalansını ve anti-TNF tedavisinin

anemi üzerindeki etkilerini incelemek üzere yaptıkları araştırmaya 42 tanesi anti-TNF kullanmak üzere 142 AS hastasını dahil ettiler [2]. Bu çalışmada 6 aylık anti-TNF tedavisi sonrasında kıyaslamalar yapıldı ve sonuçlarda bizim verilerimize benzer şekilde AS'li hastalarda hemoglobin seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığı ve anemi sıklığının azaldığı bulunmuştur [2]. Önal ve ark. ise yaptıkları çalışmada AS'li hastalarda anemi sıklığını ve anti-TNF tedavisi olarak kullanılan adalimumab ve golimumab ile aneminin değişimini değerlendirdiler. Gözlemleri sonucunda adalimumab ve golimumab kullanan her iki grupta da tedavinin 52. haftasında hemoglobin düzeylerinde anlamlı artışla birlikte ESH ve CRP değerlerinde azalma saptadılar [3]. Ayrıca hemoglobin düzeyindeki artış karşılaştırıldığında adalimumab ile golimumab arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir [3]. Yine bu çalışmada da anti-TNF ilaç tercihi 2 ajanla sınırlı kalsa da elde edilen sonuçlar itibariyle bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Özetle; bizim axSpA hastalarında anemi sıklığını araştıran ve anti-TNF tedavisi sonrası ESH ve CRP değerlerinde azalma ve hemoglobin değerlerinde artış tespit eden çalışmamız sonuçları itibariyle yukarıdaki çalışmalara benzerdi. Bunlara paralel olarak anti-TNF tedavisinin anemi üzerindeki olumlu etkilerinin bu ajanların sistemik antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızdaki verilerden bir diğeri olan SII değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrasına ait olan sonuçlar karşılaştırıldığında hem anemisi olan hastaların hem de anemisi olmayan hastaların SII ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma meydana gelmesi de , aneminin düzelmesinde veya Hb düzeyinde artış olmasında sistemik inflamasyonun ortadan kalkması veya azalmasının etkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Son olarak çalışmanın sonuçlarına göre dikkat çekici bir durum da anti-TNF tedavisi sonrası lenfosit sayılarında görülen artıştı. TNF- $\alpha$ 'nın, bağışıklık hücresi gelişimini etkileyen sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimi üzerinde geniş etkileri vardır. Genel olarak, anti-TNF tedavisi bağışıklık homeostazisinin yeniden sağlanmasına yardımcı olarak lenfositlerin daha normal bir şekilde işlev görmesine olanak tanır [169]. Çalışmada lenfosit sayımlarında tedavi sonrası görülen artış, anti-TNF tedavilerinin bağışıklık sistemi üzerinde karmaşık bir etkiye sahip olduğunu ve ilgili ayrıntılı mekanizmaları tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koyuyor.

Çalışmamız kısıtlılıkları açısından değerlendirilecek olursa ; örneklem büyüklüğünün 102 kişi ile sınırlı kalması , ‘serum demiri , demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi’ gibi anemi parametrelerinin bakılmamış olması , eritropoietin ve IL-6 düzeylerinin bulunmaması , hastalık aktivite indekslerinin yer almaması , anti-TNF tedavisine göre hasta sayılarının homojen olarak dağıtılamaması, NSAİİ kullanım sıklığının kaydedilmemesi ve Talasemi taşıyıcılığının değerlendirilememiş olması gibi kısıtlılıklara sahiptir. Ancak bu çalışmanın sonuçları, anti-TNF tedavisinin anemi üzerindeki olumlu etkisinin sistemik anti-inflamatuar etkisinden kaynaklandığını ileri sürmektedir. İnflamatuar aktivitenin yüksek olduğu hastalarda anemi gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Anti-TNF tedavisi yalnızca hastalık aktivitesini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda anemi durumunu da iyileştirebilir. Anti-TNF tedavisi, kemik iliği eritroid hücrelerinin TNF- $\alpha$  kaynaklı hızlandırılmış apoptozunu ve hepsidin üretimini azaltarak anemi gelişimini önleyebilir. Ayrıca çalışmanın bulgularına göre anemisi olmayan hastalarda da hemoglobin düzeyindeki meydana gelen artışlar eritropoezin subklinik olarak baskılandığını da düşündürmektedir. Bu bulgular daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla tutarlı olarak görülmüştür. Daha geniş hasta grupları kullanılarak anti-TNF tedavilerinin homojen dağılımının sağlanmasıyla ve de anemi ve inflamasyona dair daha fazla parametrenin incelenmesiyle yapılacak olan anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası kıyaslamaların hem sistemik inflamasyonun hem de hemoglobin değerlerinin nasıl değiştiğinin saptanması ve inflamasyon ile anemi arasındaki ilişkinin daha net şekilde anlaşılması konusunda faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonucunda axSpA hastalarında aneminin sık rastlanan bir komorbidite olduğu ve anemi vakalarının yarısında anti-TNF tedavi sonrası düzelme meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca anemisi olmayan hastalarda da hemoglobin seviyelerinde yükselme olduğu saptanmıştır. Tüm hastaların ortalamasında CRP , ESH , NLO , PLO ve Sİİ gibi sistemik inflamasyonu yansıtan parametrelerde bir yıllık anti-TNF tedavi sonrasında düşüş yönünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olduğu gözlenmiştir. Hastalık kaynaklı inflamasyonun tedavi edilmesiyle paralel olarak iyileşen anemi vakalarının olması , bu anemi türünün KHA olduğu fikrini desteklemektedir. Dolayısıyla anti-TNF tedavisinin anemiyi de iyileştirme üzerindeki etkisi dikkat çekici olmuştur.

KHA, kronik inflamasyon ve bağışıklık sistemi düzensizliğinden kaynaklanan karmaşık bir patogenezi olan çok yönlü bir durumdur. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, hepsidin kaynaklı demir metabolizmasının bozulması ve baskılanmış eritropoez, KHA gelişiminde anahtar rol oynar [2, 3]. KHA'nin ciddiyeti ve bireyin sağlığı üzerindeki etkisi genellikle altta yatan kronik hastalığa bağlıdır. Yüksek düzeyde inflamasyon ve uzun süreli hastalık aktivitesi olan durumlar daha şiddetli anemi ile sonuçlanma eğilimindedir [5]. Bu durumda KHA için yönetim tipik olarak iltihabı azaltmak için altta yatan kronik hastalığın tedavisine odaklanmayı içerir. Anemi, axSpA hastalarında genellikle inflamasyonla bağlantılı sık görülen bir komorbidite olarak kabul görmektedir [3, 5]. SII, axSpA hastalarında sistemik inflamatuvar durumu ve bunun anemi ile bağlantısını değerlendirmek için son yıllarda kullanımı yaygınlaşmaya başlayan bir biyobelirteç olarak önem kazanmaktadır. Sonuçta ; anti-TNF tedavisinin , inflamasyonu kontrol ederek anemiyi hafifletme konusunda ümit verici olduğu fikrine ulaşmaktayız. Bununla birlikte, anti-TNF tedavisi alan axSpA hastalarında anemiyi yönetmenin kesin mekanizmalarını ve uzun vadeli sonuçlarını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu alanda keşfedilecek her bağlantı ile hastalık yönetim stratejilerinin güncellenmesi axSpA ile yaşayan bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek adına faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Yılmaz, S., *Aksiyel Spondiloartropati Tedavisine Güncel Yaklaşımlar*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. **29**(1): p. 57-64.
2. TANRIKULU, S., et al., *ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞI VE TNF- $\alpha$  İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN ANEMİ ÜZERİNE ETKİSİ*. HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ: p. 104.
3. Onal, A.K. and S. Sarıkaya, *Ankilozan spondilit hastalarında anemi sıklığının belirlenmesi ve biyolojik DMARD tedavisi ile değişimi*. Cukurova Medical Journal, 2021. **46**(3): p. 944-951.
4. Ki-Jo, K. and C. Chul-Soo, *Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy*. Archives of rheumatology, 2012. **27**(2): p. 090-097.
5. Niccoli, L., et al., *Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF $\alpha$  drugs and therapy-induced changes*. International journal of rheumatic diseases, 2012. **15**(1): p. 56-61.
6. Shu, W., et al., *Anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody therapy improves anemia through downregulating hepatocyte hepcidin expression in inflammatory bowel disease*. Mediators of Inflammation, 2019. **2019**.
7. Mercan, R., et al., *The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2016. **30**(5): p. 597-601.
8. Gökmen, F., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio connected to treatment options and inflammation markers of ankylosing spondylitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2015. **29**(4): p. 294-298.
9. Asahina, A., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics*. The Journal of dermatology, 2017. **44**(10): p. 1112-1121.
10. Zhong, J.-H., D.-H. Huang, and Z.-Y. Chen, *Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(43): p. 75381.
11. Stolwijk, C., et al., *Epidemiology of spondyloarthritis*. Rheumatic Disease Clinics, 2012. **38**(3): p. 441-476.
12. Rudwaleit, M., *New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis*. Current opinion in rheumatology, 2010. **22**(4): p. 375-380.
13. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1998. **41**(1): p. 58-67.
14. Sieper, J., et al., *Ankylosing spondylitis: an overview*. Annals of the rheumatic diseases, 2002. **61**(suppl 3): p. iii8-iii18.
15. López-Medina, C. and A. Moltó, *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2018. **32**(2): p. 241-253.
16. Strand, V., et al., *Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis*. Arthritis care & research, 2013. **65**(8): p. 1299-1306.
17. Gran, J.T. and G. Husby. *The epidemiology of ankylosing spondylitis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1993. Elsevier.
18. Tuncer, T., et al., *Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: A nationwide study*. Archives of rheumatology, 2018. **33**(2): p. 128.

19. Dakwar, E., et al., *A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis*. Neurosurgical focus, 2008. **24**(1): p. E2.
20. Taurog, J.D., *The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another*. Arthritis and rheumatism, 2007. **56**(8): p. 2478-2481.
21. Sims, A.-M., et al., *Non-B27 MHC associations of ankylosing spondylitis*. Genes & Immunity, 2007. **8**(2): p. 115-123.
22. Hamersma, J., et al., *Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined?* Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **44**(6): p. 1396-1400.
23. Fallahi, S., et al., *Effect of HLA-B\* 27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients*. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, 2013: p. 321-330.
24. Brown, M.A., et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment*. Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(10): p. 1823-1828.
25. Brophy, S., et al., *Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis?* The Journal of rheumatology, 2004. **31**(9): p. 1775-1778.
26. Calin, A., et al., *Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1983. **26**(12): p. 1460-1464.
27. Ronneberger, M. and G. Schett, *Pathophysiology of spondyloarthritis*. Current rheumatology reports, 2011. **13**: p. 416-420.
28. Bollow, M., et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis—cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging*. Annals of the rheumatic diseases, 2000. **59**(2): p. 135-140.
29. Rahman, P., *Genetics of ankylosing spondylitis: an update*. Current rheumatology reports, 2007. **9**(5): p. 383-389.
30. Tezcan, D., et al., *ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA'NIN ÖNEMİ*. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 2020. **83**(1): p. 42-43.
31. Yardımcı GK, K.Ö., *Romatolojik hastalıkların tedavisinde TNF inhibitörlerinin yeri.*, in *Romatolojik Hastalıklarda Biyolojik Ajanlar ve Kinaz İnhibitörlerine Genel Bakış* Y.B.N. Kaşifoğlu T, Editor. 2022: Ankara : Türkiye Klinikleri. p. 4-9.
32. Long, F., et al., *Association between Klebsiella pneumoniae and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Rheumatic Diseases, 2022. **25**(4): p. 422-432.
33. Linden, S.V.D., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatism, 1984. **27**(4): p. 361-368.
34. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. Jama, 1977. **237**(24): p. 2613-2614.
35. Rudwaleit, M., 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): p. 717-727.
36. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(4): p. 1000-1008.
37. Boonen, A., et al. *The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015. Elsevier.
38. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *Criteria of the classification of spondylarthropathies*. Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires, 1990. **57**(2): p. 85-89.
39. Rudwaleit, M.v., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(6): p. 777-

- 783.
40. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1991. **34**(10): p. 1218-1227.
41. Rudwaleit, M.v., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(1): p. 25-31.
42. Elyan, M. and M.A. Khan, *Diagnosing ankylosing spondylitis*. The Journal of Rheumatology Supplement, 2006. **78**: p. 12-23.
43. Tekeoglu, İ., A. Kamanlı, and G. Koz, *Atypical Inflammatory Back Pain*. Online Turkish Journal of Health Sciences, 2017. **2**(4): p. 28-36.
44. HAZNEDAROĞLU, Ş., *Spondiloartropatiler-Ortak klinik özellikler*. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology, 2004. **4**(1): p. 13-18.
45. Ranjith, M. and R. Divya, *A case of ankylosing spondylitis and discussion of the literature*. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, 2013. **7**(6): p. 1180.
46. Lories, R.J., F.P. Luyten, and K. De Vlam, *Progress in spondylarthrititis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis*. Arthritis research & therapy, 2009. **11**: p. 1-8.
47. Gerdan, V., et al., *Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis*. The Journal of rheumatology, 2012. **39**(10): p. 1996-1999.
48. van der Linden, S. and D. van der Heijde, *Ankylosing spondylitis: clinical features*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1998. **24**(4): p. 663-676.
49. ZİHNİ, F.Y. and G. KESER, *Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartrit Kavramı*. Türkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics, 2015. **8**(1): p. 38-43.
50. Wallis, D., et al., *Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases?* The Journal of rheumatology, 2013. **40**(12): p. 2038-2041.
51. BİLGEN, Ş.A., *Psoriatik artrit*. Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics, 2008. **1**(3): p. 49-54.
52. GEZER, İ.A., F. LEVENDOĞLU, and O.M. OZERBİL, *Psöriasis Hastalarında Psöriatik Artrit Görülme Sıklığı ve Psöriatik Artritin Klinik Özellikleri*. Genel Tıp Dergisi, 2016. **26**(2): p. 58-61.
53. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. **54**(8): p. 2665-2673.
54. Yıldız, F., D.A. Taş, and E. Erken, *Reaktif Artrit*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2013. **22**(3): p. 283-299.
55. DEMİR, B., *Reaktif Artrit*. Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics, 2022. **8**(3): p. 14-17.
56. Çiftkaya, P.Ö. and D. Ofluoğlu, *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkili Eklem Bulguları*. Güncel Gastroenteroloji, 2015. **19**(1): p. 43-47.
57. Schumacher, H.R., et al., *Musculoskeletal signs and symptoms*, in *Primer on the rheumatic diseases*. 2008, Springer. p. 42-93.
58. Sarı, İ., *Aksiyel spondiloartritlerde klinik bulgular, tanı ve tedavi*, in *Klinik Romatoloji*, Kısacık B. , Bes C. , and Koca S. S. , Editors. 2021: Ankara, Türkiye p. 487-504.
59. Sieper, J., et al., *Clinical manifestations of ankylosing spondylitis*. Clinician's Manual on Ankylosing Spondylitis, 2009: p. 13-23.
60. Sari, I. and N. Haroon, *Radiographic progression in ankylosing spondylitis: from prognostication to disease modification*. Current rheumatology reports, 2018. **20**: p. 1-10.
61. de Winter, J.J., et al., *Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-*

- analysis*. Arthritis research & therapy, 2016. **18**: p. 1-11.
62. Arasıl, T., *Ankilozan Spondilit*, in *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Y.G. Kutsal and M. Beyazova, Editors. 2016, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 1833-1852.
  63. Rudwaleit, M. and D. Baeten, *Ankylosing spondylitis and bowel disease*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2006. **20**(3): p. 451-471.
  64. Stolwijk, C., et al., *Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(1): p. 65-73.
  65. Sari, I. and N. Haroon, *Cardiovascular involvement in ankylosing spondylitis*, in *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 2017, Elsevier. p. 383-408.
  66. Ozkan, Y., *Cardiac involvement in ankylosing spondylitis*. Journal of clinical medicine research, 2016. **8**(6): p. 427.
  67. El Maghraoui, A., *Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications*. European journal of internal medicine, 2011. **22**(6): p. 554-560.
  68. Strobel, E. and E. Fritschka, *Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports*. Clinical rheumatology, 1998. **17**: p. 524-530.
  69. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(Suppl 2): p. ii1-ii44.
  70. Ruof, J. and G. Stucki, *Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review*. The Journal of Rheumatology, 1999. **26**(4): p. 966-970.
  71. Brown, M., *Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis*. 2007, Wiley Online Library. p. 739-740.
  72. Lubrano, E., A. De Socio, and F.M. Perrotta, *Unmet needs in axial spondyloarthritis*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2018. **55**: p. 332-339.
  73. Keller, C., A. Webb, and J. Davis, *Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(12): p. 1128-1132.
  74. Bal, A., et al., *Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis*. Clinical rheumatology, 2007. **26**(2): p. 211-215.
  75. Solmaz, D., *Romatolojide Görüntüleme Yöntemleri*, in *Klinik Romatoloji*, Kısacık B. , Bes C. , and Koca S. S. , Editors. 2021: Ankara , Türkiye p. 127-164.
  76. Leone, A., et al., *Computed tomography and MR imaging in spondyloarthritis*. Radiologic Clinics, 2017. **55**(5): p. 1009-1021.
  77. Schueller-Weidekamm, C., et al. *Imaging and interpretation of axial spondylarthritis: the radiologist's perspective—consensus of the Arthritis Subcommittee of the ESSR*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2014. Thieme Medical Publishers.
  78. Barile, A., et al., *Computed tomography and MR imaging in rheumatoid arthritis*. Radiologic Clinics, 2017. **55**(5): p. 997-1007.
  79. Tan, S., et al., *Spatial distribution of syndesmophytes along the vertebral rim in ankylosing spondylitis: preferential involvement of the posterolateral rim*. Annals of the rheumatic diseases, 2016. **75**(11): p. 1951-1957.
  80. Tan, S., et al., *Quantitative syndesmophyte measurement in ankylosing spondylitis using CT: longitudinal validity and sensitivity to change over 2 years*. Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(2): p. 437-443.
  81. Farisoğulları, B. and Ö. Karadağ, *Ankylosing spondylitis treatment*. Ulusal Romatoloji Dergisi, 2020. **12**(Special Issue): p. 32.
  82. Sari, I., M.A. Öztürk, and N. Akkoc, *Treatment of ankylosing spondylitis*. Turkish journal of medical sciences, 2015. **45**(2): p. 416-430.
  83. Van Der Heijde, D., et al., *2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis*. Annals of the rheumatic diseases,

2017. **76**(6): p. 978-991.
84. Ward, M.M., et al., *2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis*. *Arthritis & rheumatology*, 2019. **71**(10): p. 1599-1613.
85. DMARD'ların, R. and R. DMARD'lar, *5. KLİNİK ETKİLİLİK*. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Sentetik Ve Biyolojik Antiromatizmal İlaçlar Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu, 2019: p. 79.
86. Smolen, J.S., et al., *Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014. **73**(1): p. 3-5.
87. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(6): p. 905-908.
88. BODUR, H., *Erken Dönem Aksiyal Spondiloartritlerde Tedavi*. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*, 2014. **7**(3): p. 9-15.
89. Haşçelik, Z., *Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar*. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2001. **10**(1).
90. Escalas, C., S. Trijau, and M. Dougados, *Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis*. *Rheumatology*, 2010. **49**(7): p. 1317-1325.
91. Kroon, F.P., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7).
92. Wang, R., A. Dasgupta, and M.M. Ward, *Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(6): p. 1152-1160.
93. Koopman, W.J., *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, in *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 1997. p. 2 v. 2374-2.
94. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(6): p. 1756-1765.
95. Sieper, J., et al., *Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS)*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(8): p. 1438-1443.
96. Haibel, H., et al., *Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014. **73**(1): p. 243-246.
97. Braun, J.v., et al., *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(6): p. 896-904.
98. Omma, A. and S.C. Sandıkçı, *Tedavi Ajanları in Klinik Romatoloji*, B. Kısacık, C. Bes, and S.S. Koca, Editors. 2021, *Türkiye Klinikleri: Ankara-Türkiye* p. 165-186.
99. Özer, A., H.H. Gezer, and M.T. Duruöz, *Ankilozan Spondilit Tedavisinde Güncel Yaklaşım*, in *Sık Görülen Artritlerde Güncel Tedavi Yaklaşımları* S. Hizmetli and E. Mesci, Editors. 2021, *Türkiye Klinikleri: Ankara-Türkiye* p. 8-18.
100. Dougados, M., et al., *Conventional treatments for ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. **61**(suppl 3): p. iii40-iii50.
101. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis*. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2000. **29**(3): p. 160-162.
102. Chen, J., et al., *Methotrexate for ankylosing spondylitis*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(2).

103. Haibel, H., et al., *Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(1): p. 124-126.
104. Van Denderen, J.C., et al., *Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2005. **64**(12): p. 1761-1764.
105. Şen , N., *Ankilozan Spondilit Medikal Tedavisi in Ankilozan Spondilit*, N. Kotevoğlu, Editor. 2023, Türkiye Klinikleri Ankara-Türkiye p. 43-48.
106. Ghoreschi, K., A. Laurence, and J.J. O'Shea, *Janus kinases in immune cell signaling*. Immunological reviews, 2009. **228**(1): p. 273-287.
107. Meyer, D.M., et al., *Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis*. Journal of inflammation, 2010. **7**: p. 1-12.
108. Ghoreschi, K., et al., *Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550)*. The Journal of Immunology, 2011. **186**(7): p. 4234-4243.
109. Navarro-Compán, V., et al., *Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. RMD open, 2022. **8**(2): p. e002253.
110. Van Der Heijde, D., et al., *Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(8): p. 1340-1347.
111. Deodhar, A., et al., *Tofacitinib for the treatment of adult patients with ankylosing spondylitis: primary analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Arthritis Rheumatol, 2020. **72**(Suppl 10).
112. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial*. The Lancet, 2019. **394**(10214): p. 2108-2117.
113. Ramiro, S., et al., *ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update*. Annals of the rheumatic diseases, 2023. **82**(1): p. 19-34.
114. Haroon, N., et al., *The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(10): p. 2645-2654.
115. Maxwell, L.J., et al., *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(4).
116. Vastesaeger, N., et al., *Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(6): p. 973-981.
117. Maneiro, J.R., et al., *Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis*. RMD open, 2015. **1**(1): p. e000017.
118. Baraliakos, X., et al., *Predictors of clinical remission under anti-tumor necrosis factor treatment in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis from large randomized clinical trials*. The Journal of rheumatology, 2015. **42**(8): p. 1418-1426.
119. Sepriano, A., et al., *Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2020. **79**(6): p. 760-770.
120. Bavbek, S., *TNF-Alfa İnhibitörleri İle Tedavi Seyrinde Gelişen Alerjik Reaksiyonlar*. Ege Tıp Dergisi, 2019. **58**: p. 1-5.
121. Matucci, A., et al., *Hypersensitivity reactions to biologics used in rheumatology*. Expert Review of Clinical Immunology, 2019. **15**(12): p. 1263-1271.
122. Lee, H.H., et al., *Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists*. British Journal of Dermatology, 2007. **156**(3): p. 486-491.
123. Skorpen, C.G., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs*

- before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(5): p. 795-810.
124. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2005. **52**(2): p. 582-591.
  125. Brandt, J., et al., *Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. **48**(6): p. 1667-1675.
  126. Senabre-Gallego, J.M., et al., *Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. Patient preference and adherence*, 2013: p. 961-972.
  127. Bang, L.M. and G.M. Keating, *Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis*. *BioDrugs*, 2004. **18**(2): p. 121-139.
  128. Den Broeder, A., Joosten LAB, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AMM, Frasa WLH, van Tits LJ, Buurman WA, van Riel PLCM, et al. *Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(4): p. 311-318.
  129. Hennigan, S., C. Ackermann, and A. Kavanaugh, *Adalimumab in ankylosing spondylitis: an evidence-based review of its place in therapy*. *Core Evidence*, 2007. **2**(4): p. 295.
  130. Mazumdar, S. and D. Greenwald. *Golimumab*. in *MAbs*. 2009. Taylor & Francis.
  131. Rosman, Z., Y. Shoenfeld, and G. Zandman-Goddard, *Biologic therapy for autoimmune diseases: an update*. *BMC medicine*, 2013. **11**: p. 1-12.
  132. Patel, A.M. and L.W. Moreland, *Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis*. *Expert review of clinical immunology*, 2010. **6**(6): p. 855-866.
  133. Aksu, K., *Ankilozan spondilit tedavisinde sertolizumab pegol*. *RAED Journal/RAED Dergisi*, 2015.
  134. Nesbitt, A., et al., *Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents*. *Inflammatory bowel diseases*, 2007. **13**(11): p. 1323-1332.
  135. Mahadevan, U., et al., *Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013. **11**(3): p. 286-292.
  136. Antoni, C. and J. Braun, *Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002. **20**(6; SUPP/28): p. S-152.
  137. Blair, H.A., *Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis*. *Drugs*, 2019. **79**(4): p. 433-443.
  138. Sieper, J., et al., *Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. **76**(3): p. 571-592.
  139. Baraliakos, X., et al., *Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(2): p. 408-412.
  140. Hohenberger, M., et al., *Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease*. *Journal of Dermatological Treatment*, 2018. **29**(1): p. 13-18.
  141. Mengesha, B.G. and H.R. Conti, *The role of IL-17 in protection against mucosal Candida infections*. *Journal of fungi*, 2017. **3**(4): p. 52.
  142. Sari, I. and N. Haroon, *Disease modification in axial spondyloarthritis*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2018. **32**(3): p. 427-439.
  143. Sari, I., et al., *Factors predictive of radiographic progression in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Care & Research*, 2021. **73**(2): p. 275-281.

144. Kassebaum, N.J., et al., *A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010*. Blood, the Journal of the American Society of Hematology, 2014. **123**(5): p. 615-624.
145. Schrier, S.L., W.C. Mentzer, and S.A. Landaw, *Approach to the adult patient with anemia*. UpToDate, 2016. **2016**: p. 1-33.
146. Eisenstaedt, R., B.W. Penninx, and R.C. Woodman, *Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts*. Blood reviews, 2006. **20**(4): p. 213-226.
147. Schrier, S., *Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult*. UpToDate [Internet], 2014.
148. Harder, L. and L. Boshkov, *The optimal hematocrit*. Critical care clinics, 2010. **26**(2): p. 335-354.
149. Turgut, B., *Anemi Klinisyen İçin Ne Kadar Önemli?* Balkan Medical Journal, 2010. **2010**(1): p. 31-34.
150. *Türk Hematoloji Derneği; Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobulin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Eylül, **2019**.
151. Vohra, R., et al., *Multi-class classification algorithms for the diagnosis of anemia in an outpatient clinical setting*. Plos one, 2022. **17**(7): p. e0269685.
152. Chulilla, J.A.M., M.S.R. Colás, and M.G. Martín, *Classification of anemia for gastroenterologists*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(37): p. 4627.
153. SUBARİ Salih, S.Z.A., GÜNDOĞAN Erdal, YILMAZ Mehmet, , *Kronik Hastalık Anemisi*, in *Türkiye Klinikleri-Hematoloji Özel Konular 2015*. p. 110-115.
154. Madu, A.J. and M.D. Ughasoro, *Anaemia of chronic disease: an in-depth review*. Medical Principles and Practice, 2017. **26**(1): p. 1-9.
155. Burhan, F., *Anemi PDQ Hematoloji*, ed. W.F. Kern. 2005. 49-61.
156. Jurado, R.L., *Iron, infections, and anemia of inflammation*. Clinical infectious diseases, 1997. **25**(4): p. 888-895.
157. Nemeth, E., et al., *IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin*. The Journal of clinical investigation, 2004. **113**(9): p. 1271-1276.
158. Tekeli, A., et al., *Evaluation of systemic immune-inflammation index efficacy in predicting complicated appendicitis in pediatric emergency department*. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery, 2023. **29**(5): p. 566.
159. Fest, J., et al., *Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 10566.
160. Dai, X.-t., et al., *Relationship between increased systemic immune-inflammation index and coronary slow flow phenomenon*. BMC Cardiovascular Disorders, 2022. **22**(1): p. 362.
161. Yang, Y.L., et al., *Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease*. European journal of clinical investigation, 2020. **50**(5): p. e13230.
162. Hu, W., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts embolic events in infective endocarditis*. International Heart Journal, 2022. **63**(3): p. 510-516.
163. Wu, J., L. Yan, and K. Chai, *Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2021. **35**(9): p. e23964.
164. Muhammad, S., et al., *Systemic inflammatory index is a novel predictor of intubation requirement and mortality after SARS-CoV-2 infection*. Pathogens, 2021. **10**(1): p. 58.
165. Xie, Y., et al., *Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients*. Clinica Chimica Acta, 2021. **517**: p. 122-126.
166. Yang, R., et al., *Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis*. Journal of Cancer, 2018. **9**(18): p. 3295.
167. Bes, C., A. Yazici, and M. Soy, *Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate*



- hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatology international*, 2013. **33**(6): p. 1415-1418.
168. Braun, J., et al., *Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. *Arthritis Care & Research*, 2009. **61**(8): p. 1032-1036.
169. Monaco, C., et al., *Anti-TNF therapy: past, present and future*. *International immunology*, 2015. **27**(1): p. 55-62.



## 8. EKLER

### Ek 1. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.08.2024-162479

 T.C. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Teknoloji Transfer Ofisi 

Sayı : E-54022451-050.04-162479 21.08.2024  
Konu : 2024/179 Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan KILIÇOĞLU  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

2024/179 numaralı sorumlu araştırmacısı olduğu "Aksiyel Spondiloadropatili Hastalarda Anemi Sağlığının Tespiti ile Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi ve Anti- TNF Tedavisi ile Etkileşimi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 07.08.2024 tarihli, 13 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Doğrulama Kodu: [B5D4M4U7C] Pa Kodu: 19382 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd/belge/53948e6d-b5d4m4u7c/belge/162479>  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Ünye İlçesi Ünye İl  
Fatih İstikbal Ünye İlçesi Ünye İl  
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Ünye İlçesi Ünye İl  
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: info@bezmialem.edu.tr

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## Ek 2. Hasta Kayıt Formu

### HASTA KAYIT FORMU

AD SOYAD:	
DOSYA NO:	
YAŞ:	
CİNSİYET:	
BOY:	
KİLO:	
VKİ:	
SİĞARA KULLANMA DURUMU:	
HLA-B27 POZİTİF/NEGATİF DURUMU:	
TANI SÜRESİ:	
KULLANILAN ANTI-TNF AJAN:	

BAKILAN PARAMETRE	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
CRP		
ESR		
RBC		
HB		
HCT		
MCV		
WBC		
NÖTROFİL SAYISI		
LENFOSİT SAYISI		
PLATELET SAYISI		
NLR		
PLR		
SII		