



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ TAKİBİNDE
SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
KULLANILABİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdurrahman AYKUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan TURGUTALP**

Mersin 2022



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ TAKİBİNDE
SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
KULLANILABİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdurrahman AYKUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan TURGUTALP**

Mersin 2022

TEŞEKKÜR

Tıp bilgisi, uygulaması ve hekim olma süreci büyük bir deniz. Tıp fakültesi ve ardından asistanlık süreci boyunca, bu denizden elimden geldiği sürece avucumun içine su almaya çalıştım. Bu süreçte başta tüm problemlerimde yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esen AKBAY ve tezimin sorumlu öğretim üyesi Prof Dr. Kenan TURGUTALP hocalarıma,

En başından beri tez sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen, beni her zaman güleryüzü, inceliği ve kibarlığıyla karşılayan Dr. Öğr. Üyesi Nurdan ORUÇOĞLU hocama,

Eğitim sürecimde katkısı olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma,

Samimiyetleri ve arkadaşlıklarıyla hep yanımda olan zorlu süreçte birlikte çalıştığım başta Dr. Ramazan Aytaç Olacak, Dr. Hüseyin Ekinci ve Dr. Çağrı Çelik olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Onlarla geçirmem gereken zamanlarından fedakarlık etmemi anlayışla karşılayan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Asistanlık sürecine başlangıç dönemimden itibaren her zaman yanımda olup, desteğini ve güvenini bir babaymış gibi hissettiren; çok erken dönemde hayatımızdan ayrılan bizi mutlaka izlediğine emin olduğum değerli hocam Prof. Dr. Abdullah CANATAROĞLU'nu saygı ve rahmetle anıyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ ve AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. İsimlendirme ve Sınıflandırma	9
2.2. Epidemiyoloji	10
2.3. Aksiyel Spondiloartrit Şüphesi ve Değerlendirilmesi	11
2.4. Öykü	11
2.5. Fizik Muayene	12
2.7. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.7.1. Direkt Grafi	17
2.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme:	19
2.7.3 Entezitin Görütülenmesi:	22
2.8. Tanı	22
2.9. Tedavi	25
2.9.1. Nonfarmakolojik Tedavi Seçenekleri	26
2.9.2. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar	27
2.9.3. NSAİ'lere Yetersiz Yanıt Olan Hastalarda Tedavi	28
2.10. Tedavi Değerlendirmesi ve İzlem	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	34
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	34
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36

5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7.KISALTMALAR	61
8.ŞEKİLLER DİZİNİ.....	63
9.RESİMLER DİZİNİ	64
10.TABLolar DİZİNİ	65
11.KAYNAKLAR	66



ÖZET

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS), genellikle 45 yaşından önce kronik sırt ağrısı olarak ortaya çıkan, omurganın inflamatuvar bir artritidir. Bu çalışmada anti-tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ilaç tedavisi alan AS hastalarında Sistemik İmmün Yanıt İndeksi (Sİİ) değerinin hastalığın tanı sürecine katkısı ve tedavi takibinde kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğinde takipli, 01.01.2011 - 31.12.2021 tarihleri arasında AS tanısı olan ve anti-TNF ilaç tedavisi alan 45 hasta ve 45 sağlıklı grup olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Hasta ve sağlıklı bireylerin yaş, cinsiyet, demografik verileri, hemogram (nötrofil, lenfosit, trombosit), Sedimantasyon (ESH), C-Reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri ile hastalık aktivite düzeyleri Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) ile retrospektif olarak taranarak kayıt edildi. Hastaların anti-TNF ilaç tedavisi altındaki başlangıç (0.ay), 3.ay ve 6. aylarında bakılan Sİİ ölçümleri değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun tedaviye başlangıç dönemindeki Sİİ değeri; sağlıklı gruba göre yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Anti-TNF ilaç başlanan AS hastalarının, tedaviye başlangıç sırasındaki verilerinin sağlıklı grup üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi Sİİ değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu modele göre hasta grubunun tedaviye başlamadan önce ölçülen Sİİ değerinin sensitivitesi %68,9 ve spesifitesi %86,7 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası 3. ve 6.ayda ölçülen Sİİ değeri, başlangıca göre önemli ölçüde düşüktü ($p<0.001$). Sİİ'nin CRP ve ESH ile pozitif yönde bir ilişkisinin olduğu saptandı.

Sonuç: Sİİ AS'li hastaların tanı ve takibi için güvenilir ve kolay erişilebilir bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Hastalık aktivitesi, Sistemik immün inflamasyon indeksi

ABSTRACT

Objective: Ankylosing Spondylitis (AS) is an inflammatory arthritis of the spine that usually presents as chronic back pain before the age of 45. In this study, we aimed to investigate the contribution of the Systemic Immune Response Index (SII) value to the diagnosis process of the disease and its usability in the follow-up of treatment in AS patients receiving anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α) drug therapy.

Methods: A total of 90 patients, 45 patients with AS who were diagnosed between 01.01.2011 and 31.12.2021 and were followed up in Mersin University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Rheumatology Outpatient Clinic, and 45 healthy subjects were included in the study. Age, gender, demographic data of patients and healthy individuals, inflammation markers such as hemogram (neutrophil, lymphocyte, thrombocyte), sedimentation (ESR), C-Reactive protein (CRP), and disease activity levels were scanned, evaluated, and recorded retrospectively with the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI). SII measurements of the patients at baseline (0 months), 3 months, and 6 months under anti-TNF drug therapy were evaluated.

Results: SII value of the patient group at the beginning of the treatment; was found to be higher than the healthy group ($p < 0.001$). Receiver Operating Curve (ROC) analysis of the success of the SII value in classification separating power of AS patients who were started on anti-TNF drugs against the healthy group was statistically significant ($p < 0.001$). According to this model, the sensitivity of the SII value measured before the start of treatment in the patient group was 68.9% and the specificity was 86.7%. The SII value measured at 3 and 6 months after treatment was significantly lower than the baseline ($p < 0.001$). It was determined that SII had a positive correlation with CRP and ESR.

Conclusion: SII can be a reliable and easily accessible biomarker for the diagnosis and follow-up of patients with AS.

Key Words: Ankylosan spondylitis, disease activity, Systemic immuneinflammation index

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) genellikle 45 yaşından önce kronik sırt ağrısı olarak ortaya çıkan, omurganın inflamatuvar bir artritidir. Bu hastalık sinovit, entezit, daktilit gibi genellikle bir ya da daha fazla artiküler ve periartiküler ekstraspinal özelliklerle birlikte seyredebilir. Ayrıca üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olabilir. Hastalar sıklıkla insan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen, HLA)-B27 genini taşır ve aktif inflamatuvar hastalığı olan hastalarda sıklıkla yüksek bir akut faz yanıtı kanıtı vardır^{1,2}.

AS, önemli fonksiyonel kısıtlamalara neden olan ve hastaların günlük aktivitelerini etkileyen ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Doğru bir takip için hastaların ağrı durumu, hareket kısıtlamaları ve hastalık aktivitesi bilgilerine sahip olunması gerekir. AS tanısı, hastaların semptomları, kan testleri ve radyolojik görüntüleme temelinde konur. AS için benzersiz bir tanı ve takip aracı olarak standart bir laboratuvar testi yoktur. Günümüzde C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları inflamasyonu belirtmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testler inflamasyonun derecesini, hastalık aktivitesinde zamanla meydana gelen değişiklikleri ve prognozu belirlemede faydalıdır³. Periferik eklem iltihabında CRP ve ESH seviyeleri yükselir. Ancak duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür^{4,5}. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) hastalık progresyonu açısından öngörücü işlevine rağmen, radyolojik görüntülemenin takipte rolü sınırlıdır. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), hastalığın klinik aktivitesini ölçmek için esastır ve en yaygın olarak günlük pratikte kullanılır⁶.

Son yıllarda, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi bazı sistemik inflamasyon belirteçleri, çeşitli benign ve malign koşullarda prognoz ve mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur⁷⁻⁹. Tam hemogram, tüm AS hastalarında rutin olarak istenen bir laboratuvar testidir. Basit matematiksel hesaplamalar kullanılarak bu prognostik belirteçlere tam hemogramdan erişilebilir ve aranabilir.

Periferik lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayanan ve 3 biyobelirtecini kullanılması ile entegre bir gösterge olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII); nötrofil/lenfosit oranının, trombosit sayısı ile çarpılması ile hesaplanmaktadır. Bu yeni inflamasyon indeksinin 3 bağımsız faktörün

kombinasyonu olarak prognoz ve inflamasyonla daha güçlü ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Sİİ'nin birçok kanser türünde güçlü bir prognostik belirteç olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur¹⁰. Yakın zamanda romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmada da Sİİ'nin hastalık aktivitesi ile nötrofil/lenfosit oranına göre çok daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir¹¹.

Bu araştırmada amacımız Sİİ'nin anti-TNF ilaç başlanan AS hastalarında tedavinin başlangıç (0.ay), 3. Ay ve 6.aydaki takiplerine göre hastalığın şiddeti ve hastalık takibinde kullanımı incelenecektir. Sİİ'nin AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ile korelasyonunun bulunup bulunmadığı ve tedavi takibinde bir belirteç olarak kullanımının katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İsimlendirme ve Sınıflandırma

AS genellikle 45 yaşından önce kronik bel ağrısı olarak ortaya çıkan, omurganın inflamatuvar bir artritidir. Bu hastalık sinovit, entezit, daktilit gibi genellikle bir ya da daha fazla artiküler ve periartiküler ekstraspinal özelliklerle birlikte seyreder. Ayrıca üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olabilir. Hastalar sıklıkla insan lökosit antijeni (HLA)-B27 genini taşır ve aktif inflamatuvar hastalığı olan hastalarda sıklıkla yüksek bir akut faz yanıtı kanıtı vardır.

Tarihsel olarak, spondiloartritler (SpA), AS'yi içeren bir artrit ailesi olarak kabul edilmiştir. Zamanla reaktif artrit, psoriatik artrit, juvenil SpA ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit ve spondilit gibi farklılaşmamış SpA tipleri tanımlanmıştır². Geleneksel olarak AS, SpA'nın prototipi olarak kabul edilmiştir ve 2009'dan önce SpA ile ilgili yayınların çoğu AS'ye odaklanmıştır.

2009 yılında çok uluslu araştırmalar sonucunda Spondiloartrit Uluslararası Derneği Değerlendirmesi "ASAS" (Assesment of SpondyloArthritis International Society) tarafından spondiloartritler iki grubu ayrıldı.

- Aksiyel tutulumun baskın olduğu "aksiyel spondiloartrit" (axSpA) olarak tanımlanır. AxSpA'lı hastalar, axSpA'nın iki alt tipinden birine sahip olarak sınıflandırılabilir: ankilozan spondilit (AS, radyografik axSpA olarak da adlandırılır) veya radyografik olmayan/non-radyografik axSpA (nr-axSpA). AS'li hastalar sakroileit ile uyumlu radyografik anormallikler sergiler, ancak bu bulgular nr-axSpA'da düz radyografide yoktur veya minimaldir. Bunun yerine, nr-axSpA'lı hastalarda tanı, MRG'de sakroiliak (Sİ) eklemlerin aktif inflamasyonunun kanıtı, diğer bulguların bir kombinasyonu veya her ikisi ile desteklenir. Sınıflandırma epidemiyolojik ve diğer araştırmalarda değerli olsa da klinik uygulamada, bireysel bir hastada bu iki axSpA formu arasındaki ayrımın hastalık yükü ve yönetimi üzerinde sınırlı etkisi vardır¹². Birkaç çalışma, nr-axSpA'lı hastaların yaklaşık %20'sinin beş yıl içinde AS'nin radyografik sakroiliiti geliştireceğini göstermiştir¹³.

- Çoğunlukla periferik tutulumu olan SpA, esas olarak periferik artrit, periferik entezit ve/veya daktilit semptomları olan "periferik SpA" olarak tanımlanır.

2009/2011 ASAS sınıflandırması, AS için 1984 Modifiye New York Kriterleri, SpA için 1990 Amor kriterleri ve SpA için 1991 Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG-European Spondylarthropathy Study Grup) kriterleri dahil olmak üzere tüm sınıflandırma kriterleri, epidemiyolojik ve terapötik çalışmalar için geliştirilmiştir. Tüm kriterlerin pratikte teşhis araçları olarak kullanımlarını sınırlayan dezavantajları vardır. Tanı tipik olarak klinisyenin semptomlar, fiziksel belirtiler, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu ile yapılır¹⁴.

2.2. Epidemiyoloji

Bir popülasyondaki axSpA prevalansı çalışılan etnik gruba, sınıflandırma için kullanılan kriterlere ve değerlendirme için belirlenen deneklerin seçimine göre değişmektedir. Genel olarak, belirli bir popülasyonda AS prevalansı ile bu gruptaki insanların HLA-B27 prevalansı arasında açık bir korelasyon vardır ve HLA-B27 pozitif olanların %5-6'sında AS görülmektedir¹⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, HLA-B27 prevalansı farklı etnik topluluklar arasında değişiklik göstermekle beraber %1.1-7.5 civarında HLA-B27 pozitifliği gözlenmiştir¹⁶. Çeşitli ülkelerde AS prevalansı tahminleri 10.000'de 0.7 ila 49 (%0.007-0.49) arasında değişmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa, Asya, Latin Amerika ve Afrika'da 10.000'de ortalama AS prevalansı sırasıyla 31.9, 23.8, 16.7, 10.2 ve 7.4 idi¹⁷.

AS olan bir hastanın akrabaları arasında da risk artar. AS riski monozigot ikizlerde %63; birinci derece akrabalarda %8.2; ikinci derece akrabalarda % 1; üçüncü derece akrabalarda %0.7-7; ebeveyn-çocuk arasında %7.9 oranındadır¹⁸.

AS erkeklerde daha sık görülür, ancak nr-axSpA'da kadın erkek sıklığı benzerdir. AS'li 2236 hastanın incelendiği bir meta analizde erkeklerin oranı %70.4 iken nr-axSpA'lı 1242 hasta incelendiğinde erkeklerin oranı % 46.5 olarak saptanmıştır¹⁹. Kronik bel ağrısı olan çalışan yetişkinlerde yapılan bir çalışmada % 4.6 olarak görülmüştür²⁰. Türkiye'de ise yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0.49 ve SpA prevalansı %1.09 olarak bildirilmiştir²¹.

2.3. Aksiyel Spondiloartrit Şüphesi ve Değerlendirilmesi

Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının spesifik kombinasyonu hastalar arasında farklılık gösterebilir. AxSpA tanısı klinisyenin şüphesi, bu anomalilerin birleşimi ve diğer potansiyel nedenlerin dışlanması ile konur. Tanı olasılığı, mevcut spesifik bulgulara bağlı olarak değişir. Ek anormallikler olmadan tanı koymak için tek başına yeterli özgüllüğe sahip tek bir öykü, fizik muayene bulgusu, laboratuvar testi veya görüntüleme çalışması yoktur.

Aksiyel spondiloartrit tanısı, 45 yaşından önce sürekli kronik bel ağrısı başlangıcı olan hastalarda düşünülmelidir ancak bu hastaların az bir kısmında tipik inflamatuvar bel ağrısı vardır¹⁹.

Kronik bel ağrısı ve inflamatuvar bel ağrısıyla ya da karakteristik diğer bulgularla axSpA şüphesi olan hastalarda romatolojik sevki gerektiren üç bulgu önerilmiştir: HLA-B27 için pozitif bir test, inflamatuvar bel ağrısının varlığı veya görüntülemelerde sakroiliit bulguları^{1,22,23}. Bununla birlikte, diğer tipik SpA özelliklerinin varlığı, yerel uzman mevcudiyetine ve sağlık politikalarına bağlı olarak romatoloji sevkini haklı kılabilir²⁴.

2.4. Öykü

Tıbbi öyküde aşağıdaki bulgular sorgulanmalıdır:

- İnflamatuvar bel ağrısını düşündürecek özelliklerle beraber bel ağrısının süresi ve özellikleri
- Artrit, tendinit, entezit ve daktilit gibi diğer kas iskelet sistemi bulguları
- Konjonktivit, üveit, iritis gibi göz bulguları
- Sedef hastalığı da dahil olmak üzere cilt hastalığı öyküsü
- İnflamatuvar barsak hastalığı ile uyumlu gastrointestinal semptomlar ve bulgular
- Ayırıcı tanı için mekanik sırt ağrısı, lumbago, sırtta travma veya yaralanma, radikülopati ve cerrahi varlığı
- Üveit veya SpA formları olmak üzere HLA-B27 ile ilişkili aile öyküsü

Özellikle nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olmak üzere önceden kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları, kullanım süresi ve önceki tedavilere verilen yanıtlar sorgulanmalıdır.

İnflamatuvar bel ağrısı; bel ve boyun ağrısı axSpA'lı hemen hemen tüm hastalarda sıklıkla inflamatuvar bel ağrısı şeklindedir. ASAS kriterlerine göre tipik

inflamatuar bel ağrısı aşağıdaki 5 özellikten en az dördünün varlığıyla seyreder²⁵:

- Başlangıç yaşı <40 yaş
- Sinsi ve yavaş başlangıç
- Egzersizle beraber bel ağrısının iyileşmesi
- Dinlenme ile bel ağrısının iyileşmemesi
- Gece ağrısı (ortaya çıktıktan sonra iyileşme ile seyreden)

İnflamatuar bel ağrısını tanımlamaya yönelik diğer bir kriter ise Calin ve Berlin kriterlerinde olan sabah tutukludur^{26,27}.

Geleneksel olarak, inflamatuar bel ağrısı kriterlerini karşılamayan bel ağrısı, "mekanik bel ağrısı" olarak adlandırılır. Her zaman inflamatuar bel ağrısı axSpA'ya özgü değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, deneklerin %19.2'sinde kronik bel ağrısı bildirilmiş ancak bunların %5-6'sı inflamatuar bel ağrısına sahipmiş. Ancak bu çalışmaya katılan deneklerin %0.9-1.4'ünde axSpA saptanmıştır²⁸.

Boyun ağrısı, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan bir semptom olabilir. AxSpA hastalarının yaklaşık yarısında hastalığın neden olduğu başlıca sorunlardan biri haline gelir²⁹.

Alternatif kalça ağrısı; bu tür ağrı, tek taraflı kalmak yerine sol ve sağ gluteal bölgeler arasında dönüşümlü ağrı olarak tanımlanır. Entezitin neden olduğu topuk ağrısı; Aşil tendonunun veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışmasını içeren topukta ağrı veya hassasiyet olarak kendini gösterir.

Daktilit; ayak veya el parmaklarının diffüz şişmesiyle oluşur. Sosis parmak olarak da adlandırılır.

SpA ilişkili artritlerde alt ekstremitte sık tutulur, oligoartiküler ve asimetrik tutulum mevcuttur.

Bu bulgular dışında AS hastalarında göz hekimi tarafından doğrulanmış üveit, inflamatuar barsak hastalığı, sedef hastalığının varlığı sorgulanmalıdır.

2.5. Fizik Muayene

AxSpA'dan şüphelenilen tüm hastalar kapsamlı bir fizik muayeneye tabi tutulmalıdır. Bununla birlikte, fiziksel bulgular çok spesifik değildir ve hastalığın izlenmesi için kullanılması axSpA tanısında kullanılmasından daha yararlıdır.

Tanı için özel önem taşıyan fizik muayenenin özellikleri şunlardır:

- Periferik eklem tutulumu; şişmiş veya hassas eklem bulgularının yanı sıra deformitesi olan ve hareket kısıtlılığı olan eller, bilekler, dirsekler, omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayaklar dahil olmak üzere tüm periferik eklemler incelenmelidir.
- Topukta entezit; fizik muayenede en sık görülen ve en kolay görülen entezit bölgesi topuktur. Bununla birlikte, herhangi bir entez bölgesi axSpA'da etkilenebilir ve hastanın semptomlarına bağlı olarak değerlendirilmelidir.



Resim 1. Topuk Enteziti³⁰.

- Hastalarda daktilitin varlığı açısından el ve ayak parmakları muayene edilmelidir.



Resim 2. (A) Daktilit-sol 4. ayak parmağı. (B) Daktilit, sol el başparmak³¹.

- Ciltte psöriazisi düşündürecek bulguların varlığı açısından muayene edilmelidir.
- Gözler; Gözlerde ağrı, görme bozukluğu veya kızarıklık gibi olası anterior üveiti düşündüren belirti veya bulguları olan hastalar, göz doktoru tarafından değerlendirme ve tedavi için sevk edilmelidir.

Omurga hareketlerinin değerlendirilmesi fizik muayenenin en önemli parçalarından biridir.

Servikal omurga; AS torasik ve servikal omurganın öne eğilmesine neden olabilir. AS'de servikal fleksiyon deformitesinin şiddeti oksiputtan duvara olan mesafe ölçülerek değerlendirilebilir (Flesche testi). Hasta dik dururken, topuklar ve kalçalar bir duvara yerleştirilir. Hastaya daha sonra oksiput ile duvara temas etmek için boynunu maksimal olarak uzatması talimatı verilir. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe, servikal omurganın fleksiyon deformitesinin derecesinin bir ölçüsüdür.



Resim 3. Flesche Testi (Oksiput Duvar Testi)³².

Torasik omurga; kostovertebral eklemlerin hareket aralığı göğüs ekspansiyon derecesi ile ölçülür. Göğüs ekspansiyon dördüncü interkostal seviyede ölçülür. Hastalara kollarını başlarının üstünde kaldırmaları ve

maksimum zorla ekspirasyon yapmaları ve ardından maksimum inspirasyon yapmaları talimatı verilir. Normal ekspansiyon genellikle >2 cm'dir.

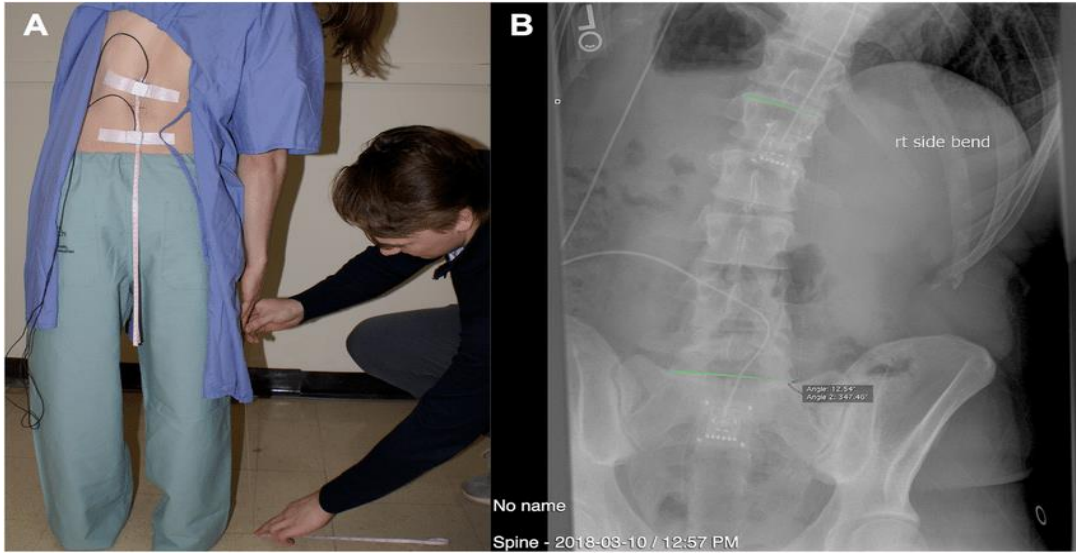
Lumbal bölgenin hareket muayenesi sagittal düzlemde schober testi ve koronal düzlemde lateral spinal fleksiyon derecesi testi ile ölçülebilir.

Schober testi; omurganın flexionunu ölçer. Hastadan ayakları omuzlarla yaklaşık aynı genişlikte olacak şekilde dik durması istenir. İki posterior superior iliak spinayı birleştiren hayali bir yatay çizginin orta noktasına bir işaret yerleştirilir. Daha sonra ilk işaretin 10 cm üstünde hayali bir dikey çizgiye ikinci işaret yerleştirilir. Hastaya daha sonra dizleri düz tutarak parmaklarıyla yere degecek şekilde mümkün olduğunca öne eğilmesi talimatı verilir. Daha sonra dik ve ileri bükülmüş pozisyonundaki iki üst işaret arasındaki fark ölçülür. Test genellikle iki kez yapılır, daha büyük ölçüm daha doğru olarak kabul edilir. ≥ 5 cm'lik bir ölçüm normal kabul edilir, ancak bazı sağlıklı bireylerde 2.2 cm kadar düşük bir fark görülebilir³³. Bu nedenle testin, hastanın seri karşılaştırmaları ile kullanılması en verimlisidir.



Resim 4. Schober Testi³⁴.

Lateral spinal fleksiyon testi; hasta topukların üzerinde dik dururken ve bir duvara yaslanıp dizler ve eller uzatıldığında, orta parmağın ucu ile zemin arasındaki mesafe ölçülür. Hastaya daha sonra dizleri bükmeden veya topukları kaldırmadan yana doğru bükülmesi talimatı verilir. İkinci bir ölçüm yapılır ve ikisi arasındaki fark kaydedilir. Nihai sonuç, sağ ve sol fleksiyonun ortalama ölçümleridir. Normali 10 cm'den büyüktür.



Resim 5. A) Lateral spinal fleksiyon testi B) Lateral spinal fleksiyon testi yapılan hastanın radyografisi³⁵.

2.6. Laboratuvar Bulguları

AxSpA tanısında tanıda tek başına yeterli olacak spesifik bir test yoktur. Ancak iki testin tanı koymada katkısı vardır:

HLA-B27; yapılan birçok çalışmada HLA-B27 AS'li hastaların %85-95'inde pozitif olarak bulunur, ancak çoğu coğrafi bölgede nüfusun genelinde %8 oranında pozitiflik bulunabilir^{35,36}. Bununla birlikte, kuzey Avrupa beyaz popülasyonlarında, HLA-B27 pozitif popülasyondaki AS prevalansı sadece yaklaşık %5'tir^{37,38}. Bu nedenle, tek başına HLA-B27 için pozitif bir test axSpA için tanısal değildir ve HLA-B27 için negatif bir test axSpA tanısını dışlamaz^{39,40}.

HLA-B27, direkt radyografide veya MRG'de axSpA düşündürecek anormallikler gösteren hastalarda axSpA tanısının güvenini arttırmak için yararlı olabilir. Direkt radyografi veya MRG'nin axSpA için belirsiz olduğu hastalarda, HLA-B27 için pozitif test, yalnızca axSpA'nın varlığını da gösteren ek parametreler varsa (örneğin, topuk enteziti) yararlı olacaktır. AxSpA'nın karakteristik özellikleri olarak tanımlanan üç parametrenin varlığı olasılığı yaklaşık %50'ye çıkarır. Böyle bir senaryoda, HLA-B27 pozitif olmak, axSpA'ya sahip olma olasılığını %80 ila 90'a çıkarır. Daha da önemlisi, bu durumlarda HLA-B27 için negatif bir test, axSpA olasılığını çok düşük bir seviyeye indirir³⁹.

Akut faz reaktanları; axSpA'dan şüphelenilen hastalarda ESH ve CRP dahil olmak üzere akut faz reaktanları ölçülmelidir. Akut faz reaktanları, axSpA

tanısını belirlemede kullanılan 11 SpA özelliğinden biridir. AxSpA'lı hastaların yaklaşık %40'ında yüksek CRP seviyeleri gözlenir^{41,42}. CRP seviyesi hastalık aktivitesi ölçümlerinin bir bileşeni olarak kullanılır. Bununla birlikte, normal bir CRP veya ESH, axSpA tanısını veya hastalığın aktif bir durumda olduğunu dışlamaz.

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

Sakroiliak ve diğer eklem görüntülerinin uygun kullanımı ve doğru yorumlanması axSpA tanısında son derece önemlidir; birçok romatolog görüntülemeye diğer özelliklerden daha fazla güvenmektedir¹. Tıbbi öykü ve muayeneye dayanarak axSpA'dan şüphelenilen hastalarda görüntüleme çalışmalarının kullanımına aşağıdaki şekilde uygulanmalıdır:

2.7.1. Direkt Grafi: AxSpA'dan şüphelenilen tüm hastalar, sakroiliak eklemleri görselleştirmek için pelvisin anterior-posterior (AP) düz radyografisine veya Ferguson görünümüne sahip olmalıdır . Direkt radyografi sakroiliiti tanımlamak için sıklıkla yeterlidir ve bu durum bilgisayarlı tomografi (BT) ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyona maruz kalması ve pahalı görüntüleme çalışmalarına olan ihtiyacı azaltan uygun maliyetli bir yaklaşım olarak da savunulmaktadır⁴³. Radyasyona maruz kalmaya kontrendikasyonu olan hastalar bunun yerine MRG'ye tabi tutulmalıdır.

Kronik sırt ağrısı olan bir hastada, erozyonlar, ankiloiz, eklem genişliğindeki değişiklikler veya skleroz dahil olmak üzere düz radyografilerde Sİ eklemin belirgin anormalliklerinin varlığı, AS tanısını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Sİ eklem anormallikleri tipik olarak tutulumun doğasını ve şiddetini belirlemek için 0'dan 4'e kadar derecelendirilir. Pelvisin standart bir AP görünümü, axSpA tanısı alan hastalarda düz radyografi ile görüntülenmesi gereken ve AS'li hastalarda yıkıcı artropatinin potansiyel bölgeleri olan kalçaları dahil etme avantajına sahiptir. Tarihsel olarak, eğik, Ferguson, eğilimli ve koni biçimli Sİ görüntümleri de dahil olmak üzere birçok başka radyografik görünüm önerilmiştir. Bunlardan sadece Ferguson çekimi faydalı kabul edilir.

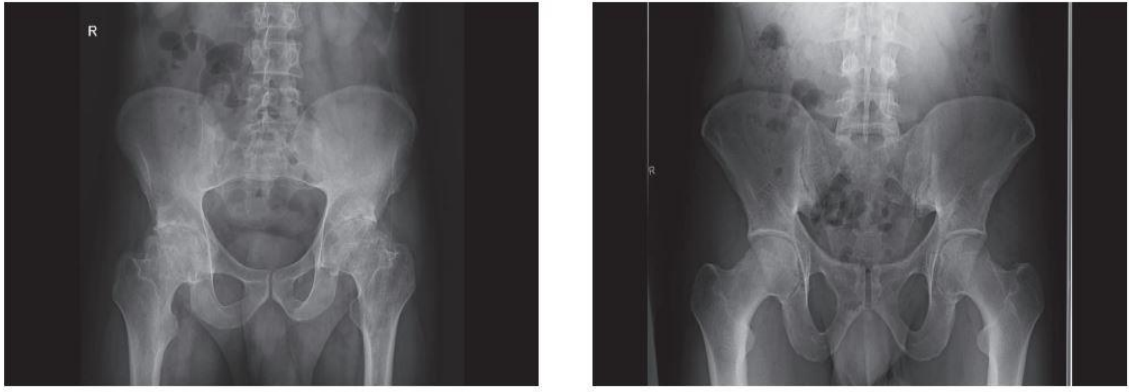
Sİ eklemlerinin MRG'si genellikle sadece nr-axSpA'nın teşhisinin konulmasına yardımcı olmak için SpA'nın karakteristik diğer semptom ve bulgularına dayanarak axSpA'dan şüphelenilen düz radyografilerde sakroiliit kanıtı olmayan hastalarda endikedir. SpA'nın diğer özelliklerinin yokluğunda

axSpA'nın tanısını koymak için pozitif MRG bulgularının tek başına yeterli olmadığını kabul etmek önemlidir; bu nedenle, bir MRG ancak makul derecede axSpA şüphesi varsa görüntüleme elde edilmelidir^{44,45}. Tüm grafilere sağ ve sol Sİ eklemler ayrı ayrı değerlendirilmeli ve tutulum derecesine göre puanlanmalıdır. Puanlama iki taraflı olarak grade ≥ 2 'den veya tek taraflı olarak grade ≥ 3 'ten büyükse hasta radyografik sakroiliit açısından pozitif kabul edilir². Skorlama sistemi aşağıdaki gibidir:

Tablo 1. Direkt Radyografide Sakroiliit Skorlanması.

Direkt Radyografide Sakroiliit Skorlanması	
Grade 0	Normal
Grade 1	Şüpheli (ancak kesin olmayan) değişiklikler
Grade 2-Minimal anormallik	Eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın erozyon veya sklerozlu küçük lokalize alanlar
Grade 3-Kesin anormallik	Erozyonlar, skleroz, eklem boşluğu genişlemesi, daralması veya kısmi ankiloz
Grade 4	Eklemlerin toplam ankilozu

Sayısal derecelendirmeye alternatif olarak, radyolojik sakroiliit derecesi bazen klinik uygulamada normal, şüpheli ve kesin olarak derecelendirilir⁴⁶. Pelvisin AP düz filmlerinde sakroiliit dışındaki anormallikler görülebilir ve hastalığın derecesini yansıtır, ancak tanısal önemi belirsizdir ve sınıflandırma kriterlerine dahil değildir. Bunlar arasında simfizis pubis, femoral trokanterler ve kalçalarda olan erozyonlar ve osteitlerdir⁴⁷.



Resim 6. Sol: Grade 4 sakroiliit direkt grafisi, Sağ: Grade 3 sakroiliit direkt grafisi⁴⁸.

Radyografik kalça tutulumu bazen AS'li hastalarda görülür. Radyografik kalça tutulumunun şiddeti daha şiddetli omurga hastalığı ile koreledir⁴⁹.

2.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme: Subkondral kemiğin MRG'sinde kemik iliği ödeminin açıkça görülüyor olması, aktif sakroiliitin varlığını tanımlamada en önemli bulgulardan biridir. Ancak aşağıda tanımlanacak olan diğer bulgular tanıda yararlı olmaktadır.

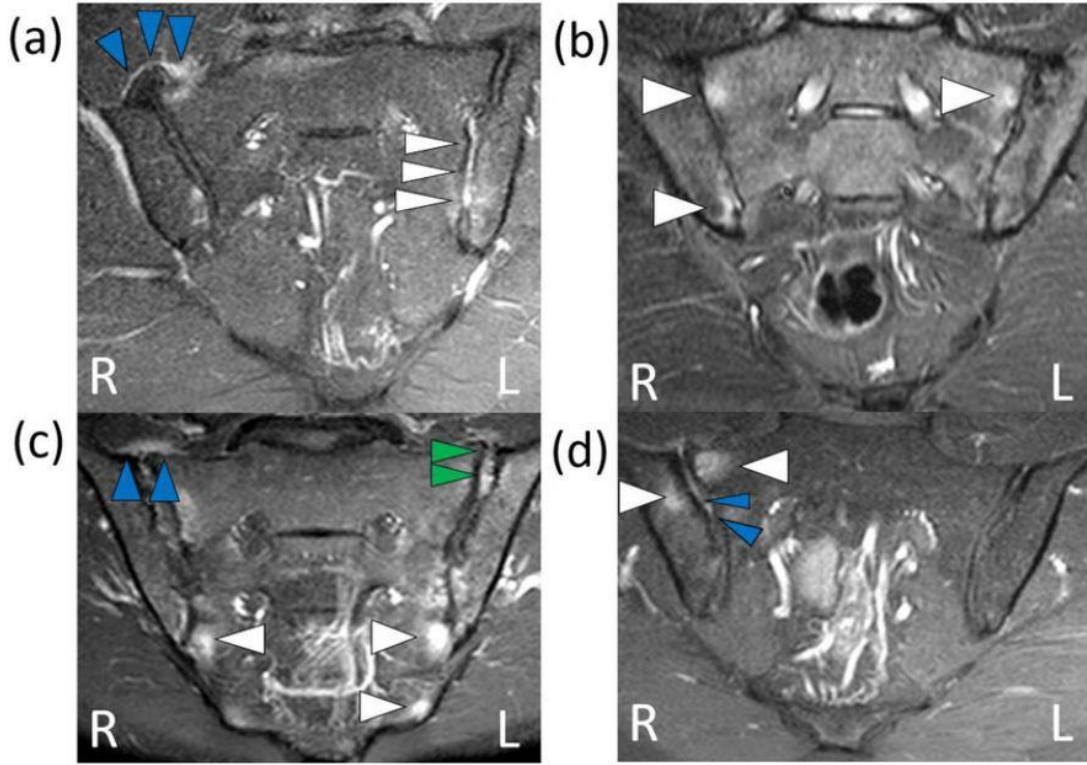
Sİ eklem MRG; direkt radyografide belirgin sakroiliiti olan hastalarda tanı için MRG gibi ek görüntüleme gerekli değildir. Direkt radyografide sakroiliiti saptanmayan veya bulguları belirsiz olan ve SpA'nın klinik şüphesi yüksek olduğunda nr-axSpA tanısının konulabilmesi için MRG önemli bir görüntüleme yöntemidir. MRG enflamatuvar değişiklikleri, yağlı değişiklikleri ve küçük yapısal anormallikleri ortaya çıkarabilmesi nedeniyle direkt radyografiden daha üstündür. Ancak MRG'nin kullanışlı olabilmesi için görüntülemenin yorumlanması için özel eğitim almış uzman ihtiyacı gereklidir ve MRG klinik şüphe ile beraber değerlendirilmelidir. Ek olarak, aktif Sİ eklem iltihabı genellikle daha ileri hastalığı olan hastalarda belirgin olmayabilir, nr-axSpA'lı hastaların da hepsinde anormal MRG bulguları yoktur ve axSpA olmayan kişilerde yanlış pozitif bulgular ortaya çıkabilir⁴³.

Semikoronal Sİ eklem MRG tercih edilmelidir. 2 sekans yeterlidir: T1 baskılı STIR (short Tau inversion recovery) sekansı ve yağ baskılı T2 sekansı. Kontrastsız çekimler genellikle yeterlidir. Aktif sakroiliitin ASAS tanımı 2016 yılında güncellenmiştir^{50,51}. Aşağıdakileri içerir:

- Sİ eklemlerin aktif enflamatuvar lezyonları: bu lezyonlar STIR sekansı veya yağ baskılı T2 sekansta osteit veya kemik iliği ödemi olarak görünmelidir ve bu lezyonlar tipik olarak subkondral veya periartiküler kemik iliğini içeren yerlerde görülür. Bu lezyonlar yüksek yoğunluktadır ve T1 sekanslı görüntülerde siyah bir sinyal verir.
- Tek bir kesitte en az iki kemik iliği ödemi veya aynı kadranda olacak şekilde en az iki ardışık kesitte tek bir kemik iliği ödeminin varlığı. Birden fazla lezyon varsa sakroiliit olasılığı daha yüksektir.

Yapısal anormalliklerin (örneğin, erozyonlar, kemik ankilozu, yağ metaplazisi veya skleroz) tek başına saptanması, kemik iliği ödeminin görünümünün belirsiz olduğu görüntülerde hala yararlı olabilir. Yapısal lezyonlar tek başına, aktif sakroiliit için pozitif bir MRG tanımını karşılamak için yeterli görülmemektedir^{52,53}. T1 ağırlıklı görüntülerden hem erozyonlar hem de yağ lezyonları orta derecede tanısal duyarlılığa sahipken, diğerleri sınırlı tanısal değere sahiptir⁴⁵.

Tek başına kemik iliği ödemi bulguları ile tanımlanan pozitif MRG axSpA'nın tanısı için yeterli değildir ve axSpA olmayan hastalarda da (mekanik strese bağlı kemik iliği ödemi) bu tür anormallikler ortaya çıkabileceğinden diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber yorumlanmalıdır^{54,55}.



Resim 7. Bulgular Sakroilak Eklem MRG'sinde akut sakroiliit ile uyumludur.

a): Koronal STIR (short tau inversion recovery) sekansı: yüksek sinyal yoğunluğu olan solda beyaz oklar ile gösterilen sinovit ve sağda mavi oklar ile gösterilen kapsülit. (b): Koronal STIR sekansı: yüksek sinyal yoğunluğu olan beyaz oklar ile gösterilen bilateral kemik iliği ödemi. (c): Koronal yağ baskılı kontrastlı T1 Sekansı: yüksek sinyal yoğunluğu olan beyaz oklarla gösterilen bilateral kemik iliği ödemi, sağda mavi oklarla gösterilen kapsülit ve solda yeşil oklarla gösterilen entezit. (d): Koronal STIR sekansı: yüksek sinyal yoğunluğu olan beyaz oklar ile gösterilen kemik iliği ödemi ve mavi oklar ile gösterilen entezit⁵⁶. R: sağ taraf L: sol taraf

Omurga MRG; axSpA tanısında omurga MRG rutin tanıda kullanılmaz^{47,50}. Bununla birlikte, SpA dışındaki patolojiden şüphelenildiğinde en yararlıdır. Omurganın ağrılı bölgelerinin MRG'si, bir uzmanın nr-axSpA'ya karşı yüksek düzeyde şüphesi olan ancak SI eklemlerinin MRG'sinin normal olduğu az sayıda hastada yararlı olabilir. Omurganın MRG'si, etiyolojisi belirli olmayan omurgada şiddetli ağrısı olan hastalarda ve seçilmiş hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de yararlı olabilir. Spondilitin değerlendirilmesi için sadece sagittal düzlem gereklidir.

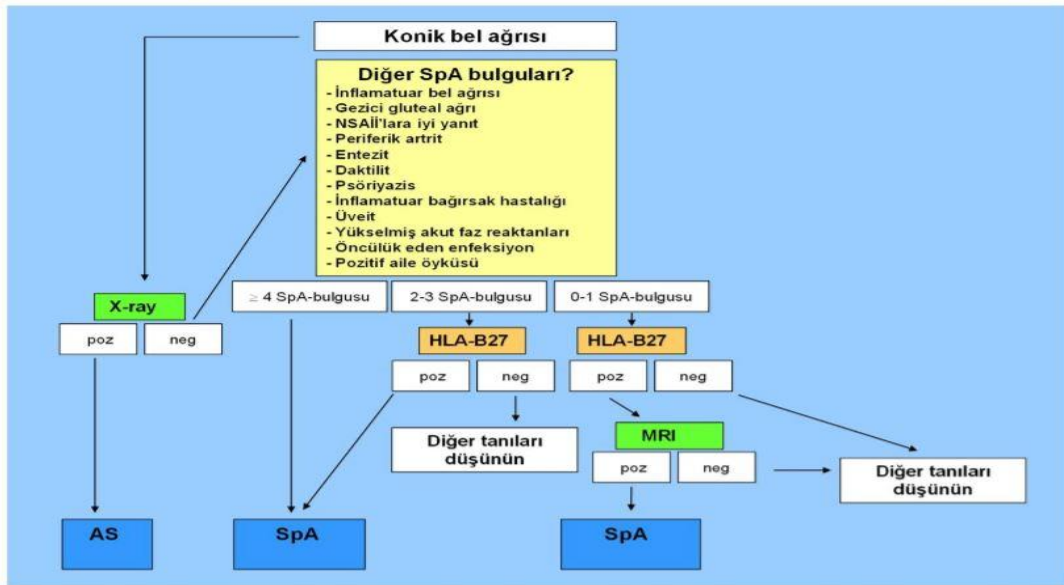
2.7.3 Entezitin Görütülenmesi: SpA'dan şüphelenildiğinde, SpA'nın teşhisini destekleyebilecek periferik enteziti saptamak için ultrason veya MRG kullanılabilir⁵⁷. Alanında uzman kişiler tarafından yapılan doppler ultrasonografide hipoekojenite, kalsifikasyon, entezofitler görülebilir.

2.8. Tanı

AxSpA tanısı öykü, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve fiziksel bulguların birlikte değerlendirilmesi ile olur. Tek başına yeterli özgüllüğe sahip tek bir öykü, fizik muayene bulgusu veya görüntüleme bulgusu yoktur. Bu nedenle tanı tüm bulguların birlikte değerlendirilip dışlama tanıları yapıldıktan sonra konulabilir⁵⁸.

2013 yılında ASAS tarafından düzenlenen modifiye Berlin algoritması tanısal yaklaşımda kullanılabilir.

Tablo 2. ASAS Modifiye Berlin Kriteri



*** Kronik Bel Ağrısı en az 3 ay sürmeli ve 45 yaşından önce başlamalıdır.**

1. Adım: 45 yaşından önce başlayan en az 3 ay süren kronik bel ağrısı olan bir hastada sakroiliak eklemleri incelemek için pelvisin anterior-posterior direkt grafisi istenmelidir. Bel ağrısı olan bu hastada görüntü sakroiliit kriterlerini (en az bilateral grade 2 veya tek taraflı grade 3) karşılıyorsa ve hastada en az 1 tipik SpA bulgusu varsa AS tanısı konulabilir. Tanı için daha ileri adımlara gerek yoktur. Ancak bir sonraki adımlarda elde edilen bilgiler hastanın hastalığını daha iyi tanımlamasına yardımcı olabilir ve tedavide önemli olabilir.

2. Adım: Direkt radyografide sakroiliit için pozitif bulgusu olmayan hastalarda, SpA'nın diğer 11 bulgusu sorgulanmalı ve varlığı araştırılmalıdır. 11 SpA özelliğinin en az 4'üne sahip bir hasta nr-axSpA tanısı alabilir, ancak tercihen bu tür hastalara HLA-B27 testi veya MRG yaptırılmalıdır. MRG'de sakroiliit bulgusunun olmaması veya HLA-B27 negatifliği SpA'yı daha az olası kılmaktadır. SpA'nın 11 bulgusu şunlardır:

1. Enflamatuar tipte bel ağrısı
2. Topuk ağrısı (entezit)
3. Daktilit
4. Üveit
5. SpA için pozitif aile öyküsü
6. İnflamatuar barsak hastalığı
7. Gezici kalça ağrısı
8. Psöriazis varlığı
9. Asimetrik artrit
10. NSAİİ'lere pozitif yanıt
11. Yüksek akut faz reaktanları (ESH veya CRP)

3. Adım: Dörtten az SpA özelliği olan ve radyografik olarak sakroiliiti olmayan hastalarda daha önce yapılmamışsa HLA-B27 testi yapılmalıdır. Radyografik sakroiliiti olmayan ancak iki ila üç SpA özelliği ve pozitif HLA-B27 testi olan hastalara genellikle nr-axSpA tanısı konulabilir. HLA-B27 negatif olan ve radyografik sakroiliitten yoksun iki veya üç SpA özelliği olanlarda axSpA tanısı göreceli olarak düşüktür ve genellikle SpA dışında bir tanı aranmalıdır. Bu hasta gruplarında klinik şüphe yüksek olması halinde Sİ eklem MRG planlanmalıdır bu da nr-axSpA tanısını desteklemek için yararlı olabilir.

4. Adım: Direkt radyografide sakroiliiti olmayan, sıfır veya sadece 1 SpA bulgusu olan, ancak HLA-B27 pozitif olan hastalar MRG ile değerlendirilmelidir. Sakroiliit için pozitif olan MRG, bu hastalarda nr-axSpA tanısını destekler ancak MRG tek başına tanısal değildir ve hastanın semptomları ve diğer bulguları birlikte yorumlanmalıdır.

ASAS modifiye Berlin algoritması, klinisyenlere axSpA'nın nasıl teşhis edileceği konusunda genel uygulamada rehberlik etmek amacıyla yayınlanan makalelerden elde edilen veriler kullanılarak 2004 yılında oluşturulan Berlin algoritmasının bir uyarlamasıdır⁵⁹. 2013 yılında bu algoritma axSpA şüphesi

halinde romatologlara erken sevk sürecini maliyet etkin hale getirmek için modifiye edilmiştir⁴⁶. Modifiye algoritmada başlangıç yaşı 45 yaş altı olan 3 aydan uzun, 2 yıldan kısa süren bel ağrısı olan Avrupalı hastalarda duyarlılık %75 ve özgüllük %80 olarak gözlenmiştir. Bu nedenle hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve modifiye Berlin algoritması hastalar için genel kılavuz sağlar.

Modifiye Berlin algoritmasına sıkı sıkıya bağlı kalmak yaklaşık olarak %10 yanlış pozitif ve %10 yanlış negatif teşhise yol açacaktır⁴⁴. Kapsamlı testlerin kullanılmasına rağmen bazı hastalarda tanısal belirsizlik devam etmektedir. Tanının güvenle yapılamadığı hastalarda kesin sonuçtan kaçınılmalı ve düzenli takip değerlendirmeleri ile tanı ve semptomatik tedaviye ilişkin "bekle-gör" politikası genellikle en uygun yaklaşım olacaktır. Oluşabilecek belirsizliğin bir örneği olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2016 yılında 68 romatoloji kliniğinde tanı almış 319 axSpA hastasının katıldığı bir çalışmada, her hastanın kendisini tedavi eden klinisyene karşı duyulan güven derecesi 0 ile 10 (10 tamamen kendinden emin olmak) arasında bir ölçeğe değerlendirilmiştir¹. AS hastalarının %50'si ve nr-axSpA tanısı alan hastaların %30'unda 10'luk bir güven düzeyinin olduğu saptanmıştır.

Tanı algoritmasına aşağıdaki alternatif yaklaşımlar seçilmiş hastalarda yardımcı olabilir:

Yanlış negatif sonuçların engellenmesi için stratejiler;

- Anamnez ve muayene ile bel ağrısının enflamatuvar tipte olduğu düşünülen ancak bel ağrısının 3 aydan az olduğu hastalarda yeterli bulgu varsa axSpA tanısı konulabilir.
- 45 yaş üzerinde bel ağrısı başlayan hastalarda, SpA'yı düşündüren diğer özellikler mevcutsa, klasik AS'li hastaların %4-6'sında 45 yaşından sonra kronik bel ağrısının olabileceği unutulmamalıdır ve bu hastalar değerlendirmeden çıkarılmamalıdır⁶⁰.
- AxspA'nın klinik şüphesinin yüksek olduğu HLA-B27 negatif hastalarda, özellikle iki veya üç SpA özelliği mevcutsa, ASAS modifiye Berlin algoritmasında gerekme de MRG hastalarda tanıyı belgelemede yardımcı olabilir.

Yanlış pozitif sonuçların engellenmesi için stratejiler;

- İronik olarak, sınıflandırma kriterlerinin, algoritma geliştirmenin ve görüntüleme çalışmalarının yorumlanması için kriterlerin açıklığa kavuşturulmasıyla, aşırı teşhis ve sonuç olarak aşırı tedavi eğilimi devam etmektedir; bu eğilim diğer romatolojik hastalıklarda da yaygındır⁶¹. Bu nedenle, bir klinik, görüntüleme veya laboratuvar bulgusunun neden mevcut olduğuna dair diğer tanıları dışlamak önemlidir⁶².
- SpA'nın diğer klinik özelliklerinin varlığına rağmen, tipik bulguların üçünün (inflamatuvar bel ağrısı, HLA-B27 ve sakroiliitin görüntüleme değişiklikleri) yokluğunda axSpA tanısı olası değildir ve alternatif bir tanı daha olasıdır.

SpA'nın ayırıcı tanısında akut veya kronik mekanik bel ağrısı, fibromiyalji, diffüz idiopatik iskelet hiperostozu, vertebral kompresyon kırığı, Sİ eklem enfeksiyonu, Schmorl nodülleri, eroziv osteokondroz, osteitis kondensans ilii düşünülmelidir. SpA şüphesi olan hastalarda bu durumlar ve bel ağrısı ile ilişkili çok çeşitli durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

2.9. Tedavi

SpA hastalarında tedavinin temel hedefleri kısa ve uzun vadeli sağlıklı yaşam kalitesini arttırmak için aşağıdaki gibi optimize edilmiştir⁶³:

- Semptomların giderilmesi; ağrı, sertlik ve yorgunluk gibi semptomları ortadan kaldırmak veya mümkün olan en düşük seviyeye indirmek
- Fonksiyonel kapasitenin mümkün olan en iyi seviyede tutulması
- Fleksiyon kontraktürleri ve dorsal kifoz başta olmak üzere omurga komplikasyonlarının önlenmesi
- Üveit ve aort kapak yetmezliği gibi aksiyel SpA'da görülebilecek ekstrapinal ve ekstraartiküler bulguların ve komorbiditelerin en aza indirilmesi
- Sosyal katılımı korumak, iş kaybını önlemek ve sağlık durumunun ve işlevinin iyileştirilmesiyle etkili psikososyal işleyişin sürdürülmesi

Aksiyal spondiloartritli hastaların çoğu için ilk tedavi seçenekleri; bir takım nonfarmakolojik önlem ve NSAİİ tedavisini içerir.

2.9.1. Nonfarmakolojik Tedavi Seçenekleri

Hasta eğitimi; hastalar hastalıklarının doğası, yaşam boyu egzersiz, duruş eğitimi, çalışma hayatı ve boş zaman alışkanlıkları hakkında eğitim almalıdır. Ayrıca düzenli takibe gelmesi ve komorbiditelerin yönetimi konusunda eğitilmelidir. Farmakolojik tedavi gören tüm hastalara ilaçları, düzenli ilaç uygulamasına uyma ihtiyacı ve hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavilerin olası yan etkileri konusunda eğitim verilmelidir.

Sigara bırakma konusunda danışmanlık; sigaranın SpA üzerinde olumsuz etkisi vardır. Özellikle omurganın yapısal hasarına neden olması ve kardiyovasküler riski nedeniyle sigara bırakılması önerilmelidir⁶⁴.

Depresyon taraması ve psikososyal destek; hastalar anksiyete ve depresyon taramasından geçirilmeli ve hasta destek gruplarına katılmaya teşvik edilmelidir⁶⁵.

Egzersiz ve fizik tedavi; egzersiz kardiyovasküler sağlığı korur ve SpA hastalarının hastalık aktivitesini geliştirir^{66,67}. Yeni SpA tanısı alan hastalar ilk değerlendirme ve eğitim için fizik tedavi uzmanına yönlendirilmelidir. Egzersizler postural eğitim, hareket açıklığı egzersizleri, germe, yenilenme aktivitelerini ve bazen hidroterapiyi içerir. Spinal füzyon veya ileri spinal osteoporozu olan hastalarda spinal manipülasyondan kaçınılmalıdır⁶⁸. Ev egzersizleri etkilidir, ancak denetimli egzersiz programları veya uzman eşliğinde fizik tedavi daha fazla fayda sağlayabilir. Hidroterapi ile birlikte egzersiz terapisi tek başına egzersizlerden daha etkili olabilir⁶⁹.

Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada anti-TNF ajan alan 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar egzersiz programı ve eğitsel davranışsal program alanlar, sadece eğitsel davranışsal program alanlar ve kontrol grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. Hastaların BASDAI skoru ve spinal omurga hareketlilikleri değerlendirilmiştir. Egzersiz programı ve eğitsel davranışsal program alan grupta 2. ay ve 6. ayda diğer gruplara göre istatistiksel olarak BASDAI skorunda anlamlı iyileşme ve spinal omurga hareketlerinde artış gözlenmiştir⁷⁰.

2.9.2. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

Semptomatik axSpA'lı hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak NSAİİ'ler önerilmektedir. Örnekler arasında naproksen (günde iki kez 500 mg'a kadar), selekoksib (günde iki kez 200 mg'a kadar) veya ibuprofen (günde üç kez 800 mg'a kadar) bulunur. Kullanılan NSAİİ'den bağımsız olarak, maksimum doz genellikle gereklidir. Bu ajanları kullanırken NSAİİ'lerin potansiyel gastrointestinal, renal, kardiyovasküler ve diğer riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Denenen her NSAİİ, ikinci bir NSAİİ'ye geçmeden önce en az iki ila dört hafta boyunca düzenli olarak ve maximum dozda kullanılıp ağrı ve sertlik gibi semptomları hafifletmedeki etkinliği açısından değerlendirilmelidir⁷¹.

Bazı hastalarda NSAİİ'ler gerekli olan tek ilaçlardır. AS hastalarının yaklaşık %70-80'i NSAİİ'lerle sırt ağrısı ve sertlik de dahil olmak üzere semptomlarının önemli ölçüde hafiflediğini bildirmektedir⁷². NSAİİ'ler ayrıca periferik artrit semptomlarını azaltmak için de faydalıdır⁷³.

AxSpA'da bir NSAİİ'nin diğerinden daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur^{68,74}. AxSpa'da NSAİİ'lerin kullanımı büyük kuruluşların uzman rehberleriyle de tutarlıdır^{63,68}. Bir vaka kontrol çalışmasında, diklofenak kullanımının, diğer NSAİİ'lere kıyasla, SpA'lı hastalarda artmış miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (odds oranı [OR] 3.32,% 95 CI 1.57-7.03)⁷⁵. Osteoartritli (OA) hastalarda artmış kardiyovasküler risk kanıtı da vardı, ancak SpA'lı hastalarda OA ile görülenlere kıyasla diklofenak ile artmış risk daha fazla saptamış (OR 2.64,% 95 CI 1.24-5.58). Naproksen kullanan hastalarda bu risk görülmemiş. Diklofenak ve diğer NSAİİ'lerle ilişkili kardiyovasküler risk ayrı ayrı ayrıntılı olarak gözden geçirilir.

NSAİİ kullanımı başlangıçta 2 ile 4 hafta kullanılıp tedavinin etkinliği belirlendikten sonra, semptomlara göre gerektiğinde ilaç alınması önerilmektedir. Bazı hastalar sürekli günlük tedaviye ihtiyaç duyabilir. Bazı veriler, hastaların asemptomatik olmasına rağmen sürekli olarak NSAİİ'lerle tedavi edilmesinin, omurgada sindesmotitlerin büyümesini önleyebileceğini öne sürmüştür⁷⁶. Ancak, bu daha sonraki bir çalışmada doğrulanamamıştır⁷⁷. Asemptomatik hastalarda sürekli olarak NSAİİ kullanılması önerilmemektedir. Tedaviye başladıktan sonra hastalık aktivitesi düzenli olarak izlenmeli ve yanıt derecesi değerlendirilmelidir.

2.9.3. NSAİİ'lere Yetersiz Yanıt Olan Hastalarda Tedavi

Aktif spondiloartrit nedeniyle semptomları olan ve iki farklı NSAİİ ile tedaviye yanıtı olmayan hastalara Anti-TNF ilaç kullanımı veya Hastalığı modifiye edici romatizmal ilaç (HMEARİ) önerilmektedir.

AS tedavisinde kullanılabilecek Anti-TNF ilaç veya HMEARİ'ler:

- Anti-TNF ilaçlar: Etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol ve bu ajanların biyobenzerleri
- Secukinumab ve iksekizumab içeren interlökin (İL)-17 inhibitörleri
- Tofasitinib ve upadasitinib'i içeren Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

AS hastalarında belirtilen üç kategorideki ajanların hiçbirinin metotreksat (MTX) gibi geleneksel bir sentetik HMEARİ ile birlikte kullanılması gerekmez, çünkü bunun daha fazla fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur.

Bu ajanlar hafif ila orta şiddette semptomları olan hastalarda da etkili olmasına rağmen, özellikle yüksek hastalık aktivitesi olanlar için uygundur. Bu tedavilerin yüksek maliyeti ve düzenleyici ve ödeme yapanların bu maliyetleri kontrol etme çabaları, bu ajanların aktif SpA'daki daha sık kullanılabilirliğinin önündeki en büyük engellerdir⁷⁸. Yüksek hastalık aktivitesi; BASDAI ≥ 4.0 veya Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) ≥ 2.1 olarak tanımlanmaktadır⁷¹.

Ağırlıklı olarak periferik artrit semptomları ve bulguları olan hastalarda, bir TNF inhibitörüne geçmeden önce önce bir HMEARİ kullanımı önerilmektedir. Ancak TNF inhibitörlerinden önce sülfasalazin kullanımı belirgin periferik artritli hastalarla sınırlıdır⁶⁸.

2.9.3.1. Anti-TNF ilaçlar

TNF-alfa aktive edilmiş makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanır. Başlangıçta kaşeksin olarak bilinen TNF-alfa 1975 yılında invitro ve fare modellerinde tümörleri parçalama kabiliyeti ile tanındı⁷⁹. Laboratuvar modellerinde TNF-alfa'nın tümörlere karşı aktivitesi başlangıçta bu sitokinin inhibisyonunun klinik malignite riskini artırabileceği ihtimalini arttırdı. Bununla birlikte, sonraki uzunlamasına verilerin çoğu bunun böyle olmadığını göstermektedir.

TNF-alfanın bağışıklık sistemi üzerine etkileri şunlardır⁸⁰:

- Enflamatuar sitokinler olan İL-1 beta, İL-6, İL-8 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) salınımının uyarılması

- Endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ve kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, RANTES ve MIP-1alfa) ekspresyonunun upregülasyonu
- Lökositlerin hedeflenen organlara göçünün koordinasyonu

Anti-TNF ilaçların hem AS hem de nr-axSpA olmak üzere aksiyal SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesini azaltma kabiliyeti, çoklu randomize çalışmalarda gösterilmiştir^{81,82}.

Aksiyel SpA tedavisinde TNF inhibitörlerinin etkinliği, hastalık aktivitesi ve fonksiyonunda önemli iyileşmelerin görüldüğü 2400'den fazla hastayı içeren randomize çalışmaların 2015 sistematik derlemesi ve meta-analizinde belgelenmiştir⁸¹. Hastalar ve kontrol grubu ASAS40 kompozit yanıt ölçüsü ile değerlendirilmiştir. Bu ajanlarla tedavi edilen hastaların, plaseboya kıyasla (Odds oranı [OR] 4.73,% 95 CI 3.75-5.98) ölçülen başlangıçtaki duruma göre en az %40 iyileşme elde etme olasılıkları anlamlı olarak daha yüksekti.

ASAS yanıtı aşağıdakileri içeren bileşik bir ölçüdür:

- Hastanın global olarak değerlendirilmesi
- Hastanın ağrısının değerlendirilmesi
- Hastanın tedaviden önce zorluk çektiği belirli aktiviteleri gerçekleştirme yeteneği gibi fonksiyonel bir değerlendirme
- Sabah sertliği gibi değerlendirmelerle hastanın enflamasyon durumunun değerlendirilmesi

Anti-TNF ilaçlar ile klinik yanıtlar genellikle hızlıdır. BASDAI'ye göre 12 hafta boyunca tedavi altında olan hastalar değerlendirilmiş. Hastaların %80'i, %50'den fazla yanıtı tedavinin ilk 6 haftasında almıştır. Kısmi bir tedavi yanıtı için gerekli tedavi süresi 2.3-6 hafta arasında olduğu tahmin edilmektedir⁸³. Daha kısa hastalık süresi ve daha düşük CRP seviyesi olan veya daha genç yaşta olan hastaların tedaviye iyi yanıt verme olasılığı daha yüksektir^{84,85}.

Yan etkileri; enjeksiyon bölgesinde ve infüzyon sırasında oluşan reaksiyonlar, nötropeni, enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, hepatotoksisite, malignite, otoimmün reaksiyonlarda artış olabilir.

Kontrendikasyonlar; aktif enfeksiyon varlığı, latent tüberküloz enfeksiyonu, demiyelinizan hastalık (örneğin, multipl skleroz, optik nörit), kalp yetmezliği, malignitedir.

Tüm hastalar anti-TNF ilaç, JAK inhibitörü veya İL -17 inhibitörü başlamadan önce latent tüberküloz açısından test edilmelidir.

MTX gibi bir immünomodülatör ilacın eşzamanlı kullanımı gerekli değildir, çünkü sınırlı kanıtların çoğu bunun SpA'lı hastalarda ek bir fayda sağlamadığını, ancak maliyeti ve yan etki riskini artırabileceğini göstermektedir⁸⁶⁻⁸⁸.

Tedavi süresinin belirlenmesi hastanın tedavi hedefi, ilacın potansiyel riskleri ve yan etkileri ile beraber bireyselleştirilmiş şekilde planlanmalıdır. Bazı hastalar anti-TNF ilaç tedavisinin kesilmesini ve azalmasını tolere edebilir. Kısmi veya tam remisyona ulaşmış hastalar genellikle klinisyenlerine TNF inhibitörlerini bırakıp bırakamayacaklarını veya dozlar arasındaki aralığı artırarak dozları düşürüp düşüremeyeceklerini sorarlar. Çoklu randomize çalışmalar ve açık çalışmalar bu soruyu ele almıştır. Mevcut altı randomize çalışmanın meta-analizi, genel olarak, dozlarını düşüren hastaların daha yüksek ortalama hastalık aktivitesi gösterdiğini ve daha fazla nüks yaşadığını göstermiştir⁸⁹. Aksiyel SpA'lı hastalarda beş çalışmayı içeren bir başka sistematik derleme ve meta-analiz, TNF inhibitörlerinin bırakılması veya azaltılmasından sonra hastaların hastalık nüksünün yüksek olduğunu saptamıştır⁹⁰. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, dozları düşürdükten sonra devamlı olarak düşük hastalık aktivitesi olan hastalar olduğunu göstermiştir⁹¹⁻⁹³.

2.9.3.2 İnterlökin 17 inhibitörleri

Genel olarak, İL-17 inhibitörleri artrit kontrol etmede TNF inhibitörleri kadar etkilidir. Sedef hastalığını kontrol etmede muhtemelen TNF inhibitörlerinden daha etkilidirler⁹⁴. Bununla birlikte bu ajanların enflamatuvar barsak hastalığı aktiflediği ve şiddetlendirdiği bildirilmiştir⁹⁵. Ayrıca anterior üveitin baskılanmasında daha az etkilidirler⁹⁶.

2.9.3.3 Biyolojik Ajanlara Yanıtın Yetersizliği veya Yan Etkileri

Primer yanıt yetersizliği; anti-TNF ilaçlar veya İL-17 inhibitörleri ile 12 haftalık tedaviye rağmen yetersiz tedavi cevabının olması⁹⁷.

Sekonder yanıt yetersizliği; ilaç tedavisi ile başlangıçta iyileşmesi olan, ancak daha sonra nüks yaşayan hastalar veya verilen ilaçlara tolerans gösteremeyen (örneğin, advers reaksiyon) olarak tanımlanır.

Yan etkiler veya etkisizlik nedeniyle başlangıç aşamasında Anti-TNF ilaçlarla yanıt alamayan hastalar için üç alternatif vardır:

- Başka bir Anti-TNF ilaca geçiş

- İL-17 inhibitörlerine geçiş
- Bir JAK inhibitörüne geçiş

2.9.3.4. Janus kinaz inhibitörleri

JAK enzimlerini hedefleyen sentetik HMEARİ'lar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Aksiyel SpA'da kullanılabilen iki adet ajan vardır bunlar; tofasitinib ve upadasitinib. Advers olay riski nedeniyle bu ajanlar Anti-TNF ilaçlarla yanıt alamayan hastalara verilir. JAK'lar bir dizi sitokinin sinyal iletim yollarını başlatır. JAK inhibitörlerinin bir dizi enflamatuar romatizmal hastalıkta faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların en önemli iki avantajı; oda sıcaklığında saklanabilmeleri ve oral yoldan alınabilmeleridir. JAK inhibitörleri ayrıca psoriatik artritli hastalarda ve aralarından tofasitinib ülseratif kolitli hastalarda yararlıdır.

JAK inhibitörleri ciddi arteriyel ve venöz tromboembolik olay riski ile ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi (FDA) JAK inhibitörleri için kardiyovasküler olay, malignite, ölüm ve tromboembolik olay riskini arttırdığına dair kara kutu uyarısı yayınlamıştır. Bu uyarı pazarlama sonrası analizlere dayanmaktadır ve 50 yaş üstü hastalar için uyarıda bulunulmuştur. Avrupa ilaç ajansı (EMA) güvenlik komitesi, >65 yaş grubundaki hastaların ancak alternatif tedavi olmadığında tofacitinib ile tedavi edilmesi gerektiğini belirtmiştir⁹⁸. Upadasitinib için daha az güvenlik bilgisi mevcuttur⁹⁹. JAK inhibitörleri alan hastaların da herpes zoster enfeksiyonunda iki kat artış olduğu bulunmuştur⁹⁹ Hastalara JAK inhibitörlerini başlamadan önce bu riskler açısından taranmalıdır. Yaşlılık ve sigara içmek olumsuz risk faktörleri olacaktır.

2.10. Tedavi Değerlendirmesi ve İzlem

Tedavi süreci, yanıtı, advers etkileri hastadan hastaya değişir. Hastalık aktivitesinin ve ilaç güvenliğinin izlenmesi için her hasta düzenli olarak takip edilmelidir. Hastanın takip aralığı ve laboratuvar değerlendirmesi hastanın tedaviye verdiği cevaba ve kullanılan ilaçların risklerine bağlıdır. Hastalar NSAİİ veya Anti-TNF ilaç başlandıktan sonra iki ile dört haftada bir kontrole çağırılır. Daha sonra stabil olduktan sonra her 3 ayda bir değerlendirilir. Görüntüleme ancak sonuçlar tedavi stratejisini değiştirebilecekse tekrarlanmalıdır⁶⁸.

Hastaların yanıt değerlendirmesinde kullanılabilecek skorlama sistemleri şunlardır; BASDAI veya ASDAS.

BASDAI; bir anket biçiminde sunulan hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için bir araçtır. ≥ 4 'lük bir BASDAI skoru (0 ile 10 arasında bir ölçeğe), biyolojik tedavinin dikkate alınmasını ve aktif hastalığın göstergesidir. Klinik olarak anlamlı düzelme ya BASDAI skorunda %50'den fazla iyileşme ya da 0 ile 10 arasında bir ölçeğe ≥ 2 mutlak değişim ve belirli bir hastanın iyileştiğine dair klinik "uzman" görüşü olarak tanımlanmaktadır.

ASDAS, hastalık aktivitesini ölçmek için kompozit bir araçtır. BASDAI'den farklı olarak, ASDAS klinik parametrelere ek olarak akut faz reaktanları seviyesinden de bilgi içerir. ASDAS, hastalık aktivitesini inaktif, düşük, yüksek veya çok yüksek olarak sınıflandırır¹⁰⁰. Biyolojik tedavinin değerlendirilmesi için hastalık aktivitesi skorunun ≥ 2.1 'den yüksek olması gereklidir. ASDAS puanında ≥ 1.1 'lik bir değişiklik önemli bir gelişme olarak kabul edilirken, ≥ 2.0 'lık bir değişiklik major bir gelişmedir. Bir hastalık aktivitesi durumunun olması, ASDAS skorunda ≥ 0.9 puan artması olarak tanımlanmıştır¹⁰¹.

1 Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

2 Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

3 Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

4 Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

5 Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

6 Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?
0 1/2 1 1 1/2 2 saat veya daha fazlası

BASDAI =

BASDAI = (1+2+3+4+5) / 5

Resim 8. BASDAI Skoru Anket Örneği⁶.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takipli, 01.01.2011 ve 31.12.2021 tarihleri arasında AS tanısı alan, belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 45 AS tanılı hasta ve 45 sağlıklı grup olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.12.2021 tarihli ve 2021/760 sayılı onay alınmıştır. Çalışmamızdaki veriler retrospektif olarak hastane elektronik dosya sistemi olan Nucleus'tan taranarak elde edilmiştir.

Hasta ve sağlıklı bireylerin yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, hemogram (nötrofil, lenfosit, trombosit), sedimentasyon, CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile BASDAI ölçümleri retrospektif olarak taranarak kayıt edildi.

Sağlıklı grubun tek değerli ölçümü ve hastaların anti-TNF ilaç tedavisine başlamadan önce (0.ay), tedaviden 3 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra bakılan hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, trombosit, eritrosit dağılım hacmi (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), CRP, ESH parametreleri incelendi. Olguların hemogram sonuçlarına bakılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ) hesaplandı. Hesaplamalarda;

- Sİİ: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi=Nötrofil Sayısı X Trombosit Sayısı/Lenfosit Sayısı,
- SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi=Nötrofil Sayısı X Monosit Sayısı /Lenfosit Sayısı
- NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı = Nötrofil Sayısı /Lenfosit Sayısı
- PLR: Trombosit Lenfosit Oranı = Trombosit Sayısı /Lenfosit Sayısı
- LMR: Lenfosit Monosit Oranı = Lenfosit Sayısı /Monosit Sayısı

formülleri kullanıldı. Bu ölçümler teker teker incelendi ve karşılaştırıldı.

Çalışmamızdaki parametrelerin normal referans değerleri şöyleydi: Hemoglobin (12.6-17.4 g/dl), MCV (81-102 fL), Lökosit sayısı (4500-11000/mm³), Nötrofil sayısı (1500-6700/mm³), Lenfosit sayısı (1500-4000/mm³), Monosit sayısı (200-950/mm³), Trombosit sayısı (150000-400000/mm³), RDW (%11.6-14.8), MPV (7.4-10.4 fL), CRP (5> mg/l), Sedimentasyon (20> mm/h) .

Ölçülen bu değerlerin AS takibinde hastalık prognozu, tedavi takibine uygun olup olmadığı değerlendirildi. Bu verilerin ışığında bakılan değerlerin AS

şiddetini öngörmedeki önemi ve kestirim değeri hesaplandı. Belirlenen skora sistemlerinin hasta ve sağlıklıyı ayırma durumu, hastalığın seyri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Hasta grubu:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde Ankilozan Spondilit tanısı ile takipli olmak.
2. 01.01.2011-31.12.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Romatoloji kliniğine başvurmuş olmak.
3. 18 yaşından büyük olmak.
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olmaması.
5. Dosya verilerinin tam olması.
6. Sadece NSAİİ veya HMEARİ kullanmayan AS'li hastalar

Kontrol Grubu:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümüne başvurmuş, romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı bireyler.
2. 01.01.2011-31.12.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Romatoloji Kliniğine başvurmuş olmak.
3. 18 yaşından büyük olmak.
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olmaması.
5. Dosya verilerinin tam olması.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubu:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde Ankilozan Spondilit tanısı ile takipli olmamak.

2. 01.01.2011 - 31.12.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Romatoloji Kliniğine başvurmuş olmamak.
3. 18 yaşından küçük olmak.
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olması.
5. Dosya verilerinin tam olmaması.
6. Sadece NSAİİ veya HMEARİ kullanan AS'li hastalar

Kontrol Grubu:

1. Mersin üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde AS veya başka herhangi bir romatizmal hastalık tanısı almış olmak
2. 01.01.2011-31.12.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Romatoloji Kliniğine başvurmuş olmamak.
3. 18 yaşından küçük olmak.
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olması.
5. Dosya verilerinin tam olmaması.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 22 ve MedCalc 20.008 paket programları ile analiz edildi. Veriler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak özetlendi. Normallik varsayımına uyum kontrolü Shapiro-Wilk ile test edildi. Varsayımı sağlayan değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında Student's t test, varsayımı sağlamayan değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişki tespiti için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Farklı zaman noktalarında alınan ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümler ANOVA (Repeated Measures ANOVA) testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlı bulunan ölçümlerde, farklılığın hangi zaman noktalarından kaynaklandığının tespiti için Bonferroni testi kullanıldı. Her bir zaman noktasında alınan ölçüm için, hasta ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza belirlenen tarihler arasında toplamda 45 AS tanısı ve anti-TNF ilaç tedavisi alan hasta grubu ve 45 kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki kişilerin 23'ü erkek ve 22'si kadın cinsiyettir. Kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması 36.3/yıl (minimum:19-maksimum:62) olarak saptandı. Hasta grubundaki kişilerin 29'u erkek 16'sı kadın cinsiyettedir. Hasta grubundaki kişilerin yaş ortalaması 41.4/yıl (minimum:22-maksimum:72) olarak saptandı.

Tablo 3. Tüm AS hastalarının tedaviye başlangıç dönemi (0.ay), tedaviden 3 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki hemogram, CRP, ESH, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri.

	Tedaviye Başlangıç Dönemi (0.ay)		Tedaviden 3 ay sonra		Tedaviden 6 ay sonra		p
	ort±ss	Min-Max	ort±ss	Min-Max	ort±ss	Min-Max	
BASDAI	6,853±1,083	5,600-10,000	4,547±0.856	3,400-6,800	4,013±0.801	2,400-7,200	<0.001
Hemoglobin	12,960±1,845	8,700-16,800	13,460±1,894	9,500-17,100	13,524±1,731	10,000-16,500	0.073
MCV	80.971±8,136	60.000-95,000	81,498±8,506	60.000-95,500	82,504±7,807	60.000-95,300	0.623
Lökosit	8,767±2,192	4,430-15,020	7,957±2,194	4,130-12,400	7,834±1,747	4,400-11,090	0.055
Lenfosit	2,268±0.727	1,210-4,800	2,680±0.734	1,370-4,660	2,725±0.699	0.960-4,430	0.005
Monosit	0.638±0.272	0.200-1,600	0.574±0.226	0.130-1,200	0.596±0.220	0.110-1,070	0.402
Nötrofil	5,584±1,893	2,370-11,720	4,362±1,509	1,850-7,730	4,261±1,327	1,800-10,750	<0.001
Trombosit	316,667±84,493	179,000-528,000	273,837±78,872	123,650-445,000	276,556±69,403	155,000-442,000	0.003
RDW	14,560±2,112	11,700-20,100	14,618±2,278	11,500-21,300	14,364±2,335	11,000-21,200	0.768
MPV	9,889±1,354	6,600-12,700	10,343±1,748	7,000-18,000	10,291±1,327	7,000-13,700	0.268
CRP	24,044±26,846	2,040-133,000	6,182±4,538	0.310-20,000	5,132±5,121	0.210-20,000	<0.001
ESH	26,422±18,649	3,000-75,000	15,867±14,371	2,000-44,000	11,022±8,703	2,000-44,000	<0.001
SIRI	1,778±1,303	0.267-5,802	0.967±0.524	0.278-2,494	0.955±0.422	0.234-1,887	<0.001
PLR	149,101±47,804	79,091-251,807	108,285±38,771	44,161-194,714	107,340±38,352	58,311-264,103	<0.001
LMR	4,085±1,973	1,410-10,292	5,173±1,948	3,048-11,231	5,118±2,291	2,233-15,821	0.024
NLR	2,697±1,274	0.785-6,933	1,707±0.736	0.882-4,808	1,669±0.744	0.663-4,821	<0.001
Sii	845,931±434,874	214,242-2239,467	477,448±256,336	184,259-1235,712	464,146±261,551	173,250-1489,538	<0.001

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım hacmi; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi **CRP:** C-reaktif protein **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı; **SIRI:** Sistemik Immun Yanıt İndeksi **PLR:** Trombosit Lenfosit Oranı; **LMR:** Lenfosit Monosit Oranı **NLR:** Nötrofil Lenfosit Oranı **Sii:** Sistemik Immun Yanıt İndeksi

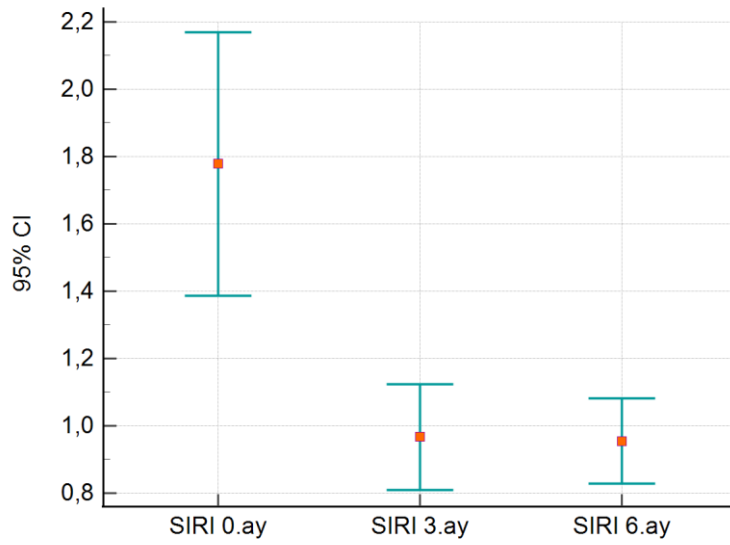
Çalışmamıza dahil olan tüm AS hastalarının tedaviye başlangıç döneminde, tedaviden 3 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerleri karşılaştırıldı (Tablo-3).

BASDAI değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $6,853 \pm 1,083$, tedaviden 3 ay sonra $4,547 \pm 0.856$, tedaviden 6 ay sonra $4,013 \pm 0.801$ olarak saptandı. BASDAI değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. BASDAI sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p < 0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan BASDAI ölçümü ile 3. ayda alınan BASDAI ölçümü arasında farklılık vardır (**$p < 0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan BASDAI ölçümü ile 6. ayda alınan BASDAI ölçümü arasında farklılık vardır (**$p < 0.001$**). 3. ayda alınan BASDAI ölçümü ile 6. ayda alınan BASDAI ölçümü arasında farklılık vardır (**$p = 0.011$**).

CRP değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $24,044 \pm 26,846$ mg/l, tedaviden 3 ay sonra $6,182 \pm 4,538$ mg/l, tedaviden 6 ay sonra $5,132 \pm 5,121$ mg/l olarak saptandı. CRP değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. CRP sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p < 0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan CRP ölçümü ile 3. ayda alınan CRP ölçümü arasında farklılık vardır (**$p < 0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan CRP ölçümü ile 6. ayda alınan CRP ölçümü arasında farklılık vardır (**$p = 0.034$**).

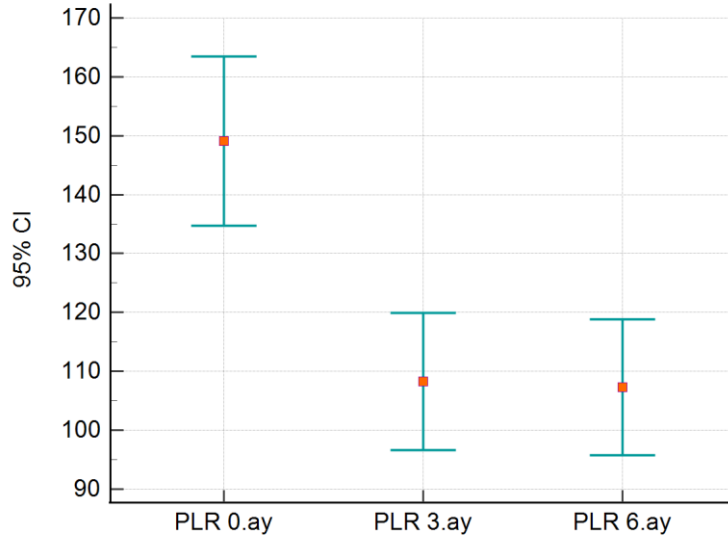
Sedimentasyon değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $26,422 \pm 18,649$ mm/h, tedaviden 3 ay sonra $15,867 \pm 14,371$ mm/h, tedaviden 6 ay sonra $11,022 \pm 8,703$ mm/h olarak saptandı. Sedimentasyon değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. Sedimentasyon sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p < 0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan Sedimentasyon ölçümü ile 3. ayda alınan Sedimentasyon ölçümü arasında farklılık vardır (**$p = 0.009$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan Sedimentasyon ölçümü ile 6. ayda alınan Sedimentasyon ölçümü arasında farklılık vardır (**$p < 0.001$**). 3. ayda alınan Sedimentasyon ölçümü ile 6. ayda alınan Sedimentasyon ölçümü arasında farklılık vardır (**$p = 0.026$**).

SIRI değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $1,778 \pm 1,303$, tedaviden 3 ay sonra $0,967 \pm 0,524$, tedaviden 6 ay sonra $0,955 \pm 0,422$ olarak saptandı. SIRI değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. SIRI sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan SIRI ölçümü ile 3.ayda alınan SIRI ölçümü arasında farklılık vardır ($p = 0,001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan SIRI ölçümü ile 6. ayda alınan SIRI ölçümü arasında farklılık vardır ($p < 0,001$). (şekil-1)



şekil 1. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Sistemik İmmün Yanıt İndeksi (SIRI) Değerleri.

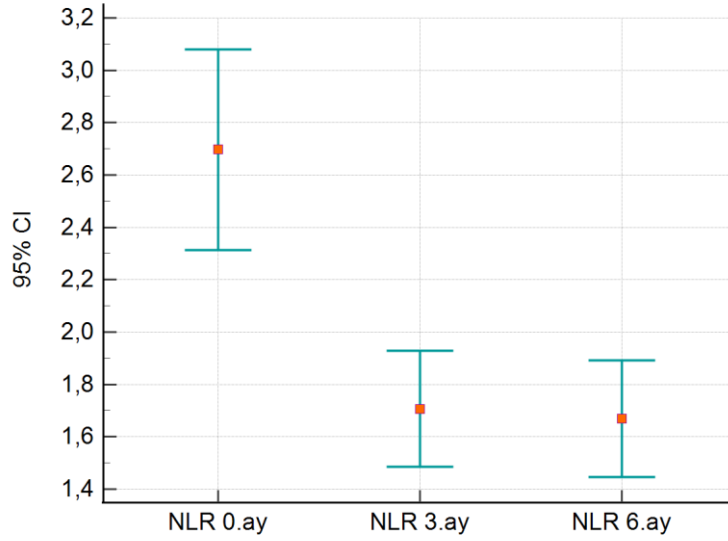
PLR değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $149,101 \pm 47,804$, tedaviden 3 ay sonra $108,285 \pm 38,771$, tedaviden 6 ay sonra $107,340 \pm 38,352$ olarak saptandı. PLR değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. PLR sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan PLR ölçümü ile 3.ayda alınan PLR ölçümü arasında farklılık vardır ($p = 0,001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan PLR ölçümü ile 6. ayda alınan PLR ölçümü arasında farklılık vardır ($p = 0,001$). (şekil-2)



Şekil 2. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Trombosit Lenfosit Oranı (PLR) Değerleri.

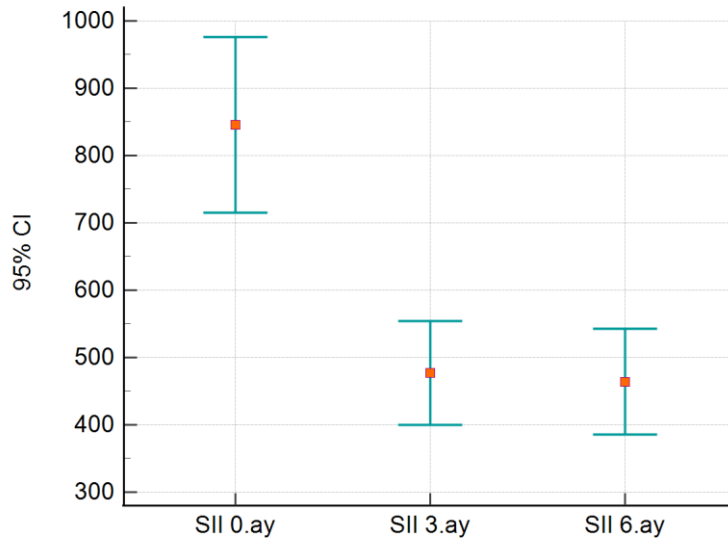
LMR değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $4,085 \pm 1,973$, tedaviden 3 ay sonra $5,173 \pm 1,948$, tedaviden 6 ay sonra $5,118 \pm 2,291$ olarak saptandı. LMR değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. LMR sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p=0.024$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan LMR ölçümü ile 3.ayda alınan LMR ölçümü arasında farklılık vardır (**$p=0.019$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan LMR ölçümü ile 6. ayda alınan LMR ölçümü arasında farklılık vardır (**$p=0.027$**).

NLR değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $2,697 \pm 1,274$, tedaviden 3 ay sonra $1,707 \pm 0.736$, tedaviden 6 ay sonra $1,669 \pm 0.744$ olarak saptandı. NLR değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. NLR sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p<0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan NLR ölçümü ile 3.ayda alınan NLR ölçümü arasında farklılık vardır (**$p<0.001$**). Tedaviye başlangıç döneminde alınan NLR ölçümü ile 6. ayda alınan NLR ölçümü arasında farklılık vardır (**$p<0.001$**). (Şekil-3)



Şekil 3. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) Değerleri.

Sİİ değerleri tedaviye başlangıç döneminde ortalama $845,931 \pm 434,874$, tedaviden 3 ay sonra $477,448 \pm 256,336$, tedaviden 6 ay sonra $464,146 \pm 261,551$ olarak saptandı. Sİİ değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. Sİİ sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0.001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan Sİİ ölçümü ile 3.ayda alınan Sİİ ölçümü arasında farklılık vardır ($p < 0.001$). Tedaviye başlangıç döneminde alınan Sİİ ölçümü ile 6. ayda alınan Sİİ ölçümü arasında farklılık vardır ($p < 0.001$). (Şekil-4)



Şekil 4. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Sistemik Immun Yanıt İndeksi (Sİİ) Değerleri.

Tablo 4. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) olan hemogram, CRP, ESH, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri.

	AS Hastaları Tedaviye Başlangıç Döneminde n=45		Sağlıklı Grup n=45		p
	ort±ss	Min-Max	ort±ss	Min-Max	
Hemoglobin	12,960±1,845	8,700-16,800	14,249±1,289	12,100-16,900	<0.001
MCV	80.971±8,136	60.000-95,000	85,022±3,108	79,000-93,000	0.002
Lökosit	8,767±2,192	4,430-15,020	6,926±1,133	4,060-8,800	<0.001
Lenfosit	2,268±0.727	1,210-4,800	2,312±0.546	1,430-3,520	0.745
Monosit	0.638±0.272	0.200-1,600	0.538±0.129	0.310-0.900	0.029
Nötrofil	5,584±1,893	2,370-11,720	3,778±0.980	1,040-5,830	<0.001
Trombosit	316,667±84,493	179,000-528,000	256,600±48,652	167,000-358,000	<0.001
RDW	14,560±2,112	11,700-20.100	12,964±0.771	11,700-14,600	<0.001
MPV	9,889±1,354	6,600-12,700	9,667±0.511	8,400-10.400	0.306
CRP	24,044±26,846	2,040-133,000	1,522±1,175	0.170-4,500	<0.001
ESH	26,422±18,649	3,000-75,000	3,156±1,313	1,000-8,000	<0.001
SIRI	1,778±1,303	0.267-5,802	0.933±0.391	0.174-1,955	<0.001
PLR	149,101±47,804	79,091-251,807	115,701±30.968	63,636-222,360	<0.001
LMR	4,085±1,973	1,410-10.292	4,450±1,174	2,167-7,514	0.289
NLR	2,697±1,274	0.785-6,933	1,740±0.639	0.295-3,621	<0.001
Sii	845,931±434,874	214,242-2239,467	449,612±211,645	66,182-1296,360	<0.001

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SIRI: Sistemik Immün Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sii: Sistemik Immün Yanıt İndeksi

Çalışmamıza dahil olan sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviye başlangıç döneminde hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri karşılaştırıldı. (Tablo-4)

CRP değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama 24,044±26,846 mg/l, sağlıklı grupta ortalama 1,522±1,175 mg/l olarak saptandı. CRP sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

Sedimentasyon değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama 26,422±18,649 mm/h, sağlıklı grupta ortalama 3,156±1,313 mm/h olarak saptandı. Sedimentasyon sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

SIRI değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama $1,778\pm1,303$, sağlıklı grupta ortalama 0.933 ± 0.391 olarak saptandı. SIRI sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p<0.001$**).

PLR değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama $149,101\pm47,804$, sağlıklı grupta ortalama $115,701\pm30.968$ olarak saptandı. PLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p<0.001$**).

LMR değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama $4,085\pm1,973$, sağlıklı grupta ortalama $4,450\pm1,174$ olarak saptandı. LMR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.289$).

NLR değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama $2,697\pm1,274$, sağlıklı grupta ortalama $1,740\pm0.639$ olarak saptandı. NLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p<0.001$**).

Sİİ değerleri; AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ortalama $845,931\pm434,874$, sağlıklı grupta ortalama $449,612\pm211,645$ olarak saptandı. Sİİ sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p<0.001$**).

Tablo 5. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 3 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii Değerleri

	AS Hastaları Tedaviden 3 Ay Sonra n=45		Sağlıklı Grup n=45		p
	ort±ss	Min-Max	ort±ss	Min-Max	
Hemoglobin	13,460±1,894	9,500-17,100	14,249±1,289	12,100-16,900	0.023
MCV	81,498±8,506	60.000-95,500	85,022±3,108	79,000-93,000	0.011
Lökosit	7,957±2,194	4,130-12,400	6,926±1,133	4,060-8,800	0.006
Lenfosit	2,680±0.734	1,370-4,660	2,312±0.546	1,430-3,520	0.008
Monosit	0.574±0.226	0.130-1,200	0.538±0.129	0.310-0.900	0.365
Nötrofil	4,362±1,509	1,850-7,730	3,778±0.980	1,040-5,830	0.032
Trombosit	273,837±78,872	123,650-445,000	256,600±48,652	167,000-358,000	0.215
RDW	14,618±2,278	11,500-21,300	12,964±0.771	11,700-14,600	<0.001
MPV	10.343±1,748	7,000-18,000	9,667±0.511	8,400-10.400	0.015
CRP	6,182±4,538	0.310-20.000	1,522±1,175	0.170-4,500	<0.001
ESH	15,867±14,371	2,000-44,000	3,156±1,313	1,000-8,000	<0.001
SIRI	0.967±0.524	0.278-2,494	0.933±0.391	0.174-1,955	0.722
PLR	108,285±38,771	44,161-194,714	115,701±30.968	63,636-222,360	0.319
LMR	5,173±1,948	3,048-11,231	4,450±1,174	2,167-7,514	0.036
NLR	1,707±0.736	0.882-4,808	1,740±0.639	0.295-3,621	0.820
Sii	477,448±256,336	184,259-1235,712	449,612±211,645	66,182-1296,360	0.576

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SIRI: Sistemik Immün Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sii: Sistemik Immün Yanıt İndeksi

Çalışmamıza dahil olan sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 3 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri karşılaştırıldı. (Tablo-5)

CRP değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama 6,182±4,538 mg/l, sağlıklı grupta ortalama 1,522±1,175 mg/l olarak saptandı. CRP sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

Sedimentasyon değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama 15,867±14,371 mm/h, sağlıklı grupta ortalama 3,156±1,313 mm/h olarak saptandı. Sedimentasyon sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

SIRI değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama 0.967±0.524, sağlıklı grupta ortalama 0.933±0.391 olarak saptandı. SIRI sürekli

ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.722$).

PLR değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama $108,285 \pm 38,771$, sağlıklı grupta ortalama $115,701 \pm 30.968$ olarak saptandı. PLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.319$).

LMR değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama $5,173 \pm 1,948$, sağlıklı grupta ortalama $4,450 \pm 1,174$ olarak saptandı. LMR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p=0.036$**).

NLR değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama $1,707 \pm 0.736$, sağlıklı grupta ortalama $1,740 \pm 0.639$ olarak saptandı. NLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.820$).

Sii değerleri; AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ortalama $477,448 \pm 256,336$, sağlıklı grupta ortalama $449,612 \pm 211,645$ olarak saptandı. Sii sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.576$).

Tablo 6. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 6 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri.

	AS Hastaları Tedaviden 6 Ay Sonra n=45		Sağlıklı Grup n=45		p
	ort±ss	Min-Max	ort±ss	Min-Max	
Hemoglobin	13,524±1,731	10.000-16,500	14,249±1,289	12,100-16,900	0.027
MCV	82,504±7,807	60.000-95,300	85,022±3,108	79,000-93,000	0.047
Lökosit	7,834±1,747	4,400-11,090	6,926±1,133	4,060-8,800	0.004
Lenfosit	2,725±0.699	0.960-4,430	2,312±0.546	1,430-3,520	0.002
Monosit	0.596±0.220	0.110-1,070	0.538±0.129	0.310-0.900	0.133
Nötrofil	4,261±1,327	1,800-10.750	3,778±0.980	1,040-5,830	0.053
Trombosit	276,556±69,403	155,000-442,000	256,600±48,652	167,000-358,000	0.118
RDW	14,364±2,335	11,000-21,200	12,964±0.771	11,700-14,600	<0.001
MPV	10.291±1,327	7,000-13,700	9,667±0.511	8,400-10.400	0.004
CRP	5,132±5,121	0.210-20.000	1,522±1,175	0.170-4,500	<0.001
ESH	11,022±8,703	2,000-44,000	3,156±1,313	1,000-8,000	<0.001
SIRI	0.955±0.422	0.234-1,887	0.933±0.391	0.174-1,955	0.796
PLR	107,340±38,352	58,311-264,103	115,701±30.968	63,636-222,360	0.258
LMR	5,118±2,291	2,233-15,821	4,450±1,174	2,167-7,514	0.085
NLR	1,669±0.744	0.663-4,821	1,740±0.639	0.295-3,621	0.759
Sii	464,146±261,551	173,250-1489,538	449,612±211,645	66,182-1296,360	0.773

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SIRI: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sii: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi

Çalışmamıza dahil olan sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 6 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerleri karşılaştırıldı. (Tablo-6)

CRP değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama 5,132±5,121 mg/l, sağlıklı grupta ortalama 1,522±1,175 mg/l olarak saptandı. CRP sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

Sedimentasyon değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama 11,022±8,703 mm/h, sağlıklı grupta ortalama 3,156±1,313 mm/h olarak saptandı. Sedimentasyon sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0.001**).

SIRI değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama 0.955 ± 0.422 , sağlıklı grupta ortalama 0.933 ± 0.391 olarak saptandı. SIRI sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.796$).

PLR değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama $107,340\pm38,352$, sağlıklı grupta ortalama $115,701\pm30.968$ olarak saptandı. PLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.258$).

LMR değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama $5,118\pm2,291$, sağlıklı grupta ortalama $4,450\pm1,174$ olarak saptandı. LMR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.085$).

NLR değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama $1,669\pm0.744$, sağlıklı grupta ortalama $1,740\pm0.639$ olarak saptandı. NLR sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.759$).

Sİİ değerleri; AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ortalama $464,146\pm261,551$, sağlıklı grupta ortalama $449,612\pm211,645$ olarak saptandı. Sİİ sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.773$).

Tablo 7. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, NLR, LMR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

	Tedaviye Başlangıç Döneminde (0.ay)				
	Kesim Noktası	AUC	p	Sensitivite	Spesifite
Hemoglobin	≤13,6	0.712	<0.001	71,1	71,1
MCV	≤80	0.658	0.008	40,0	93,3
Lökosit	>7,63	0.779	<0.001	75,6	75,6
Lenfosit	≤1,86	0.544	0.478	35,6	80,0
Monosit	>0.66	0.603	0.094	42,2	86,7
Nötrofil	>4,58	0.821	<0.001	75,6	86,7
Trombosit	>298	0.714	<0.001	53,3	84,4
RDW	>13,6	0.754	<0.001	62,2	82,2
MPV	>10.2	0.620	0.066	48,9	91,1
CRP	>3,84	0.984	<0.001	93,3	95,6
Sedimentasyon	<5	0.985	<0.001	95,6	97,8
SIRI	>1,231	0.751	<0.001	62,2	82,2
PLR	>142,5532	0.701	<0.001	55,6	86,7
LMR	≤3,2747	0.625	0.038	42,2	86,7
NLR	>2,377	0.753	<0.001	48,9	91,1
Sİİ	>598,9948	0.822	<0.001	68,9	86,7

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SIRI: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sİİ: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi

Çalışmamızda hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında Tedaviye başlangıç döneminde ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakılmıştır. (Tablo-7)

CRP değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.984; kesim noktası olarak >3,84 olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında Tedaviye başlangıç döneminde ölçülen CRP değerinin sensitivitesi %93,3 ve spesifitesi %95,6 olarak bulunmuştur.

Sedimentasyon değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.985; kesim noktası olarak <5 mm/h olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında

tedaviye başlangıç döneminde ölçülen Sedimentasyon değerinin sensitivitesi %95,6 ve spesifitesi %97,8 olarak bulunmuştur.

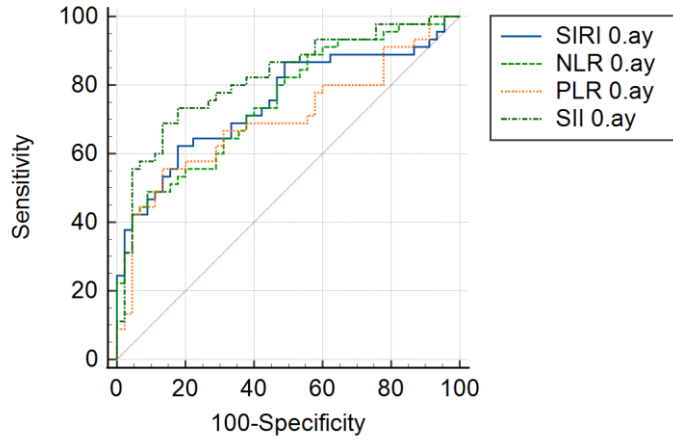
SIRI değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.751; kesim noktası olarak >1,231 olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ölçülen SIRI değerinin sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %82,2 olarak bulunmuştur.

PLR değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.701; kesim noktası olarak >142,5532 olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ölçülen PLR değerinin sensitivitesi %55,6 ve spesifitesi %86,7 olarak bulunmuştur.

LMR değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p=0.038**). Eğri altında kalan alan AUC=0.625; kesim noktası olarak $\leq 3,2747$ olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ölçülen LMR değerinin sensitivitesi %42,2 ve spesifitesi %86,7 olarak bulunmuştur.

NLR değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p=0.038**). Eğri altında kalan alan AUC=0.753; kesim noktası olarak >2,377 olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ölçülen NLR değerinin sensitivitesi %48,9 ve spesifitesi %91,1 olarak bulunmuştur.

SIİ değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.822; kesim noktası olarak >598,9948 olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde ölçülen SIİ değerinin sensitivitesi %68,9 ve spesifitesi %86,7 olarak bulunmuştur.



Şekil 5. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SİRİ), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik İmmün Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

Tablo 8. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SİRİ, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

	Tedaviden 3 ay sonra				
	<i>Kesim Noktası</i>	<i>AUC</i>	<i>p</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>
Hemoglobin	≤12,2	0.627	0.036	28,9	97,8
MCV	≤78	0.607	0.081	26,7	100.0
Lökosit	>8,43	0.625	0.039	37,8	95,6
Lenfosit	>2,26	0.648	0.011	77,8	51,1
Monosit	>0.76	0.510	0.872	20.0	97,8
Nötrofil	>4,58	0.590	0.148	42,2	86,7
Trombosit	>298	0.554	0.384	37,8	84,4
RDW	>14,6	0.738	<0.001	42,2	14,6
MPV	>10.4	0.687	0.002	46,7	100.0
CRP	>3,6	0.847	<0.001	66,7	93,3
Sedimentasyon	>5	0.848	<0.001	66,7	97,8
SİRİ	≤0.7666	0.511	0.865	51,1	62,2
PLR	≤101,4925	0.577	0.213	55,6	64,4
LMR	>6,0645	0.590	0.136	26,7	95,6
NLR	≤1,1706	0.549	0.424	31,1	84,4
Sİİ	≤620.9302	0.506	0.927	75,6	11,1

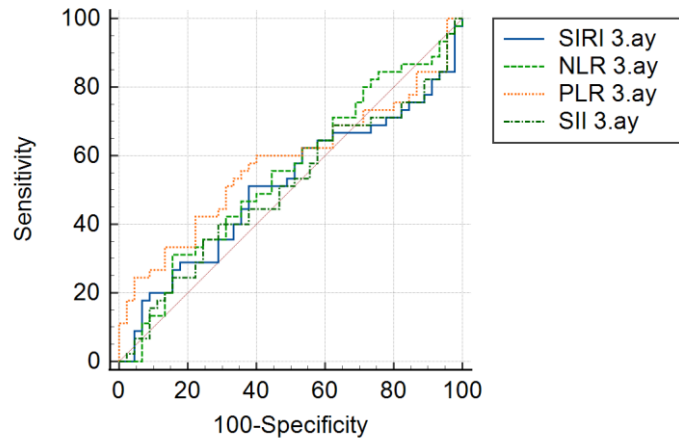
BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SİRİ: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sİİ: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi

Çalışmamızda hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakılmıştır. (Tablo-8)

CRP değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**$p<0.001$**). Eğri altında kalan alan $AUC=0.847$; kesim noktası olarak $>3,6$ olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ölçülen CRP değerinin sensitivitesi %66,7 ve spesifitesi %93,3 olarak bulunmuştur.

Sedimentasyon değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**$p<0.001$**). Eğri altında kalan alan $AUC=0.848$; kesim noktası olarak >5 mm/h olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ölçülen Sedimentasyon değerinin sensitivitesi %66,7 ve spesifitesi %97,8 olarak bulunmuştur.

SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.865$, $p=0.213$, $p=0.136$, $p=0.424$, $p=0.927$)



Şekil 6. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik İmmün Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

Tablo 9. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerlerinin AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

	Tedaviden 6 ay sonra				
	<i>Kesim Noktası</i>	<i>AUC</i>	<i>p</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>
Hemoglobin	≤12,6	0.620	0.047	37,8	88,9
MCV	≤84,9	0.600	0.101	64,4	60,0
Lökosit	>8,04	0.686	0.001	55,6	84,4
Lenfosit	>2,34	0.691	0.001	75,6	57,8
Monosit	>0.67	0.567	0.285	37,8	88,9
Nötrofil	>4,58	0.598	0.105	35,6	86,7
Trombosit	>275	0.571	0.247	53,5	64,4
RDW	>13,6	0.695	0.001	55,6	82,2
MPV	>10.3	0.709	<0.001	51,1	97,8
CRP	>1,49	0.748	<0.001	75,6	68,9
Sedimentasyon	>5	0.880	<0.001	64,4	97,8
SIRI	>0.4845	0.509	0.889	82,2	6,7
PLR	≤110.3226	0.611	0.065	68,9	55,6
LMR	>6,0645	0.581	0.181	24,4	95,6
NLR	≤1,4656	0.562	0.314	55,6	64,4
Sii	≤277,7272	0.509	0.882	24,44	86,67

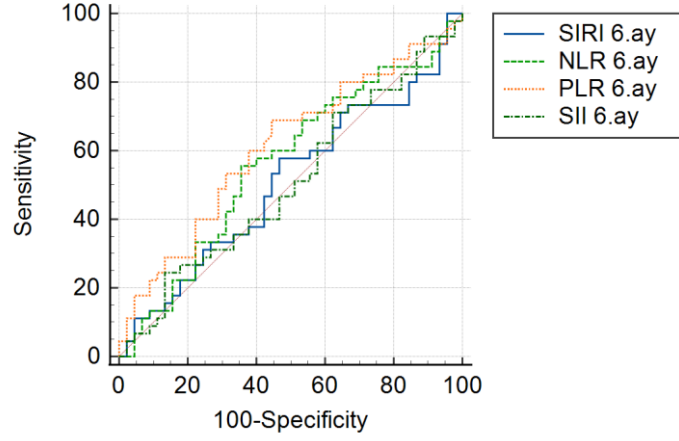
BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi; MPV: Ortalama trombosit hacmi CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; SIRI: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sii: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi

Çalışmamızda hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sii değerlerinin AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakılmıştır. (Tablo-9)

CRP değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.748; kesim noktası olarak >1,49 mg/l olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ölçülen CRP değerinin sensitivitesi %75,6 ve spesifitesi %68,9 olarak bulunmuştur.

Sedimentasyon değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Eğri altında kalan alan AUC=0.880; kesim noktası olarak >5 mm/h olarak bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ölçülen Sedimentasyon değerinin sensitivitesi %64,4 ve spesifitesi %97,8 olarak bulunmuştur.

SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.889$, $p=0.065$, $p=0.181$, $p=0.314$, $p=0.882$).



Şekil 7. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik İmmün Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.

Tablo 10. Hastaların Tedaviye başlangıç dönemindeki (0.ay) SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin BASDAI, CRP, Sedimentasyon ile olan logaritmik korelasyon tablosu

Hastaların Başlangıç (0.ay) Değerleri	Tedaviye Dönemindeki	BASDAI	CRP	ESH
SIRI	r	,040	,503**	,385**
	p	,796	,000	,009
	N	45	45	45
PLR	r	,062	,278	,279
	p	,684	,065	,063
	N	45	45	45
LMR	r	-,243	-,401**	-,240
	p	,108	,006	,112
	N	45	45	45
NLR	r	-,037	,167	,296*
	p	,808	,273	,048
	N	45	45	45
sii	r	-,049	,322*	,424**
	p	,751	,031	,004
	N	45	45	45

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; SIRI: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi PLR: Trombosit Lenfosit Oranı; LMR: Lenfosit Monosit Oranı NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı Sİİ: Sistemik İmmün Yanıt İndeksi

Hastaların tedaviye başlangıç dönemindeki (0.ay) SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin BASDAI, CRP ve ESH ile olan logaritmik korelasyon analizi yapılmıştır. (Tablo-10)

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan SIRI ölçümü ile CRP ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.000; r=0.503**).

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan SIRI ölçümü ile Sedimentasyon ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.009; r=0.385**).

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan LMR ölçümü ile CRP ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal negatif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.006; r=-0.401**).

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan NLR ölçümü ile Sedimentasyon ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.048; r=0.296**).

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan Sİİ ölçümü ile CRP ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.031; r=0.322**).

Hastaların tedaviye başlangıç döneminde alınan Sİİ ölçümü ile Sedimentasyon ölçümü arasında istatistiksel anlamlı, doğrusal pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki vardır (**p=0.004; r=0.424**).



5.TARTIŞMA

Bu çalışma, SIRI'nın hasta grubunda hastalık aktivitesini ve enflamatuvar durumu yansıtabileceği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Daha önce hiçbir literatürde anti-TNF ilaç alan AS hastalarının tedavi takibinde SIRI ve Sİİ değerlerinin kullanıldığı bir literatür verisi yoktur.

Sİİ ilk olarak 2014 yılında Bo Hu ve arkadaşları tarafından Hepatosellüler kanser hastalarında yararlı prognostik faktör olarak tanımlanmıştır¹⁰². İnflamatuvar immun yanıtın neden olduğu trombositoz, nötrofillerde artış ve lenfositopeniden dolayı Sİİ seviyeleri artmaktadır. Sİİ; NLR ve PLR'ye oranla inflamasyon ve immun yanıtı daha kapsamlı olarak değerlendirmektedir¹⁰². Yang ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı metaanalizde 22 çalışma ve 7657 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada Sİİ'nin kanser hastalarında prognostik önemi araştırılmıştır. Yüksek Sİİ değerlerinin daha kötü ortalama sağkalım, daha kötü hastalık tekrarlama süresi, daha kötü progresyonsuz sağkalım, daha kötü kanser spesifik sağkalım ve daha kötü hastalıksız genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁰³. Yapılan bu metaanalizde kesim noktası üzerindeki Sİİ değerleri bazı malignitelerde ortalama sağkalımı öngörebileceği gösterilmiştir. Ancak bu metaanalizin incelediği makalelerdeki Sİİ değerlerinin kesim noktaları aynı değildi yine de bu durum meta-regresyon analizinde sonuçları değiştirmemiştir. Bu durum gelecekte klinik çalışmalarda kullanılması gereken optimal kesim noktasının ayarlanması gerektiğini göstermektedir¹⁰³. Yoshikawa ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı çalışmada 574 Romatoid Artrit (RA) hastasının Sİİ ve NLR değerleri incelenmiştir. Hastalar remisyonda olan grup, düşük hastalık aktivitesi olan grup ve yüksek hastalık aktivitesi olan grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Sırasıyla Sİİ kesim notaları 635.9, 688.6 ve 912.5 olarak bulunmuştur. Yapılan bu çalışma sonucunda Sİİ'nin hastalık aktivitesi ile NLR'den daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda Sİİ'nin RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilecek gelişmekte olan bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. 2020 yılında Tanacan ve arkadaşları 130 aktif ve 63 inaktif Behçet hastasını retrospektif olarak incelemiştir. Sİİ ölçümlerinde eğri altında kalan alan AUC=0.84; kesim noktası >552 (%81 sensitivite ve %82 spesifite) olarak bulunmuştur. Aktif hasta grubunda, inaktif hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek Sİİ değerleri bulunmuştur¹⁰⁴. 2020 yılında Yorulmaz ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada 171 psöriazis ve 171 kontrol grubu dahil edilmiş ve Sİİ ölçümleri yapılmıştır. Sİİ ölçümleri hasta grupta kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte (sırasıyla 578.1 ve 396, $p<0.001$) saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada Sİİ ölçümlerinin ciddi/orta şiddette psöriazis hastalarında, hafif psöriazis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte (687.3 ve 506.6, $p=0.034$) olduğu saptanmıştır¹⁰⁵. Çalışmamızda anti-TNF ilaç tedavisi başlanan AS hastalarında Sİİ düzeyinin sağlıklı bireylerdekinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Sİİ sürekli ölçümü ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Wu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada AS'li hastaların Sİİ düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da çalışmamızı destekleyici niteliktedir¹⁰⁶. Çalışmamızda anti-TNF başlanan AS hastalarında Sİİ değerleri zamana göre değişiklik göstermektedir. Sİİ sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Tedaviye başlangıç dönemindeki Sİİ ölçümü ile tedavinin 3.ayda ve 6.ayda alınan Sİİ ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Wu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada AS hastalarında başvuru sırasında ölçülen Sİİ değerinin sensitivitesi %86,4 ve spesifitesi % 83,3 olarak saptanmıştır¹⁰⁶. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sİİ; CRP ve ESH ile karşılaştırıldığında ROC eğrisi analizinde Sİİ'nin AS'nin hastalık aktivitesinin ayırt etmede en iyi tanı değerine sahip olduğunu göstermiştir¹⁰⁶. Bizim çalışmamızda da Sİİ değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar Sİİ'nin AS hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiğini gösterdi. Sonuçlarımız gösteriyor ki Sİİ klinisyenlere AS hastalarının tanı sürecine ve özellikle anti-TNF ilaç başlanması düşünülen yüksek hastalık aktivitesine sahip AS hastalarında tedavi takibine yardımcı olmak için yol gösterici bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda Sİİ değerinin CRP ve ESH ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Bu da bize Sİİ'nin AS hastalarında enflamatuar durum ile yakından ilişkili olabileceğini öngörmektedir. Sİİ, klinisyenler için AS hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yol gösterici olabilir. Bunun yanı sıra bir grup AS hastasında akut faz reaktanları aktif hastalığa ve yüksek hastalık aktivitesi ve şiddetli semptomlara rağmen normal saptanabilmektedir. Özellikle bu grup hastalarda Sİİ inflamasyon

göstergesi olarak kullanılabilecek bir biyobelirteç olabilir. Yine BASDAI indeksinin subjektif doğası nedeni ile hastalar bazen hastalık semptomlarını abartılı olarak aktarabilmekte veya ağrısını diğer mekanik nedenler veya fibromiyalji nedeni ile doğru değerlendiremeyebilmektedir. Bu hastalarda da Sİİ hastalık değerlendirmesi için yol gösterici olabilir.

SIRI; 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından periferik nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları kullanılarak geliştirilmiştir. Bu çalışmada gemsitabin bazlı kemoterapi alan pankreas kanseri hastalarında SIRI'nın ortalama sağkalım ve progresyona kadar geçen sürede prognostik değerinin varlığı araştırılmıştır. SIRI'nın bu hasta grubunda ortalama sağkalımını tahmin etmek için kullanılabileceği doğrulanmıştır. Ek olarak SIRI'nın lokal immün yanıtı, sistemik enflamasyon durumunu ve tümör yükünü yansıtabildiğini öne sürmüşlerdir¹⁰⁷. SIRI 1.8< olan hastaların kemoterapiden sonra SIRI 1.8>'den küçük olanlara kıyasla daha kötü bir sonuca sahip olacağını gösterebilir, bu da agresif tedavi için adayların klinisyenler tarafından belirlenmesine kolaylık sağlamaktadır¹⁰⁷. Xu ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı 1499 RA ve 366 sağlıklı gönüllünün katıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada; katılımcıların NLR, LMR, PLR, SIRI değerleri incelenmiştir. ROC analizinde SIRI ve NLR'nin RA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiğini göstermiştir. Korelasyon analizi ve regresyon analizleri incelendiğinde SIRI ve PLR'nin RA hastalarında hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. RA ilişkili interstisyel akciğer hastalarında, olmayanlara göre SIRI istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Sonuçlar SIRI'nın tanı sürecine yardımcı olmak ve RA'nın hastalık aktivitesini göstermek için uygun bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir¹⁰⁸. Zhang ve arkadaşları 2021 yılında yaptığı retrospektif çalışmada SIRI'nın inme hastalarında prognostik önemi araştırılmıştır. SIRI'nın inmeli hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş ve SIRI yükselişi mortalite artışı ile ilişkili saptanmıştır. Ayrıca yüksek SIRI yüksek sepsis riski ve yüksek inme şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. SIRI'nın; PLR, NLR, LMR ve RDW'den daha yüksek prognostik öneme sahip umut verici inflamatuvar bir belirteç olduğu saptanmıştır¹⁰⁹. Jin ve arkadaşları 2021 yılında iskemik inme geçiren 48 RA hastasını ve 48 kontrol grubunun SIRI ölçümlerini retrospektif olarak incelemiştir. SIRI'nın iskemik inme geçiren RA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu ve SIRI'nın RA

hastalarında iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. RA hastalarında SIRS yüksekliği olması halinde hastaların iskemik inme açısından yakın takip edilmesini önermiştir¹¹⁰. Şu ana kadar bildiğimiz literatür verilerine göre AS hastalarında SIRS ölçümlerinin incelendiği bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu konuda çalışmamız önem taşımakta ve ilk olma niteliğindedir. Anti-TNF ilaç başlanan AS hastalarında SIRS değeri zamana göre değişiklik göstermektedir. SIRS sürekli ölçümü ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Tedavinin başlangıç döneminde alınan SIRS ölçümü ile 3.ayda ve 6.ayda alınan SIRS ölçümü arasında farklılık vardır. SIRS değerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında yüksek hastalık aktivitesi nedeni ile anti-TNF başlanmasının öncesinde ölçülen SIRS değerinin sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %82,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar gösteriyor ki Anti-TNF ilaç başlanan AS hastalarında SIRS ölçümleri; tedavi sürecinin takibinde kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamızdaki sağlıklı grup ve hasta grup arasında yapılan ROC analizinde SIRS'nın yüksek hastalık aktivitesi olan AS hastalarını sağlıklı kontrollerden de ayırt edebildiğini gösterdi. Bu sonuçlar SIRS'nın klinisyenlere AS hastalarının tanı ve takip sürecine destek olmak için önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda SIRS değerinin CRP ve ESR ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Bu da bize SIRS'nın AS hastalarında enflamatuvar durum ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. SIRS, klinisyenler için AS hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yol gösterici olabilir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1. SIRI ve Sİİ değerlerinin sürekli ölçüm ortalaması bakımından hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.
2. Anti-TNF ilaç tedavisi alan AS hastalarının başvuru sırasındaki verilerinin sağlıklı grup üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi incelenmiştir. SIRI ve Sİİ değerlerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu modele göre AS hastalarında başvuru sırasında ölçülen SIRI değerinin sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %82,2; Sİİ değerinin sensitivitesi %68,9 ve spesifitesi %86,7 olarak bulunmuştur.
3. Sİİ ve SIRI değerleri Anti-TNF ilaç tedavisi planlanan, dolayısı ile yüksek hastalık aktivitesi olan AS hastalarını ve sağlıklı grubu ayırt edebildiği saptanmıştır. Bu biyobelirteçler klinisyenlere tanıda yardımcı olabilmek, maliyet olarak ucuz ve etkin olmak, basitlik ve kolay erişilebilir olmak gibi ayırt edici özelliklere sahiptir.
4. Daha önceki literatür verileri incelendiğinde SIRI değeri ve AS arasındaki ilişkiyi gösteren literatür verisi yoktur. SIRI ve AS arasındaki ilişki ilk defa tarafımızca değerlendirildi. SIRI'nın AS hastalarında kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olabileceği ilk defa çalışmamızda saptanmıştır.
5. Anti-TNF ilaç tedavisi planı olan yüksek BASDAI skorları olan AS hastalarının başvuru sırasındaki değerleri, 3.ay ve 6.aydaki olan SIRI ve Sİİ değerleri ile karşılaştırıldı. Bu değerlerin sürekli ölçüm ortalamaları bakımından farklı zaman noktalarında alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Anti-TNF ilaç alan hastalarda 3 aylık süre içinde Sİİ'nin sağlıklı grupla benzer düzeye indiği, yine 6. ayda bu yanıtın devam ettiği görülmüştür. Bu da bize yalnızca yüksek hastalık aktivitesi tayininde değil aynı zamanda Anti-TNF veya biyolojik ilaç yanıtının takibinde de kullanılabileceğini göstermektedir.
6. Daha önce hiçbir literatürde anti-TNF ilaç alan AS hastalarının tedavi takibinde SIRI ve Sİİ değerlerinin kullanıldığı bir literatür verisi yoktur. AS kesinleşmiş direkt tanı kriterleri olmayan, tanı sürecinin yardımcı laboratuvar bulguları ile desteklendiği ve ayırıcı tanı gerektiren enflamatuvar bir hastalıktır. AS hastalık aktivitesi; BASDAI gibi içerisinde hastalara sorulan

soruların subjektif yanıtlarının olabileceği ve bu cevapların sınırlarının net olarak ayırt edilemeyen skorlama sistemleri ile değerlendirilmektedir. Hastaların tedavi süreçlerinin takibi laboratuvar bulguları, fizik muayene bulguları ve hastalık aktivite skorlama sistemleri ile birlikte değerlendirilmektedir. Anti-TNF ilaç alan AS hastaları ve bu biyobelirteçlerin tedavi sürecinde takip amaçlı kullanılabilirliği ilk defa tarafımızca değerlendirilip istatistiksel olarak anlamlı veriler saptanmıştır. Çalışmamız gösteriyor ki anti-TNF ilaç alan hastaların tedavi sürecinin takibinde; basit hesaplanan, kolay erişilebilir, objektif, ucuz ve etkin olan bu biyobelirteçler klinisyenlere kolaylık sağlayabilmesi açısından önemli özelliklere sahiptir.

7. Anti-TNF ilaç alan AS hastalarında başvuru sırasında ölçülen SIRI ve SII değerlerinin CRP ve Sedimentasyon değerleri ile logaritmik korelasyon analizleri incelendi. SIRI ve SII'nın CRP ve Sedimentasyon ile pozitif yönde bir ilişkisinin olduğu saptandı. Bu da SIRI ve SII'nın anti-TNF ilaç alan AS hastalarında hastalık aktivitesini ve enflamatuvar durumu göstermede önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. SIRI'nın bu hasta grubunda hastalık aktivitesini ve enflamatuvar durumu yansıtabileceği ilk defa çalışmamızda gösterilmiştir.
8. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif, tek merkezli olması ve çalışmaya dahil edilen örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır. Çalışmamızda kullandığımız biyobelirteçlerin anlamlı olabilmesi ve daha güçlü kanıtların elde edilebilmesi için çok sayıda hastanın katılması ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda hastaların daha uzun süre takip edilmesi ve radyografik sonlanım noktaları ile desteklenmesi gereklidir.

7.KISALTMALAR

HLA-B27: İnsan lökosit antijeni-B27, Human leukocyte antigen- B27

AxSpA: Aksiyal spondiloartrit

AS: Ankilozan spondilit

ESSG: Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu -European Spondylarthtopathy Study Grup

nr-axSpA: non-radyografik axSpA

SpA: Spondiloartrit

Sİ: Sakroiliak

ASAS: Uluslararası Spondiloartropati Derneği- Assesment of SpondyloArthritis International Society

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı/Sedimentasyon

CRP: C-reaktif protein

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG/MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

AP: Anterior Posterior

STIR: short tau inversion recovery

Anti-TNF: Anti-tümör nekroz faktör

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

OA: Osteoartrit

HMEARİ: Hastalığı modifiye edici romatizmal ilaç

İL: İnterlökin

JAK: Janus kinaz

ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

JAK: Janus kinaz

MTX: metotreksat

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)

EMA: Avrupa ilaç ajansı (European Medicines Agency)

RDW: Eritrosit Dağılım Hacmi/ Red Cell Distrubition Width

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi/ Mean Corpuscular Volum

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi/ Mean Platelet Volum

ROC: Receiver Operating Curve

RA: Romatoid Artrit

Sİİ: Sistemik Immun Yanıt İndeksi = Nötrofil Sayısı X Trombosit Sayısı/Lenfosit Sayısı

SİRİ: Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi = Nötrofil × Monosit/Lenfosit

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı = Nötrofil/Lenfosit

PLR: Trombosit Lenfosit Oranı = Trombosit /Lenfosit

LMR: Lenfosit Monosit Oranı = Lenfosit/Monosit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus



8.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Sistemik Immun Yanıt İndeksi (SİRİ) Değerleri.	38
Şekil 2. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Trombosit Lenfosit Oranı (PLR) Değerleri.....	39
Şekil 3. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)Değerleri.....	40
Şekil 4. Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay), Tedaviden 3 ay sonra ve Tedaviden 6 ay sonra Sistemik Immun Yanıt İndeksi (Sİİ) Değerleri.....	40
Şekil 5. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SİRİ), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik Immun Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.....	49
Şekil 6. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SİRİ), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik Immun Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.	50
Şekil 7. Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksi (SİRİ), Trombosit Lenfosit Oranı (PLR); Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Sistemik Immun Yanıt İndeksi (Sİİ) değerlerinin AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.	52

9.RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Topuk Enteziti ³⁰	13
Resim 2. (A) Daktilit-sol 4. ayak parmağı. (B) Daktilit, sol el başparmak ³¹	13
Resim 3. Flesche Testi (Oksiput Duvar Testi) ³²	14
Resim 4. Schober Testi ³⁴	15
Resim 5. A) Lateral spinal fleksiyon testi B) Lateral spinal fleksiyon testi yapılan hastanın radyografisi ³⁵	16
Resim 6. Sol: Grade 4 sakroiliit direkt grafisi, Sağ: Grade 3 sakroiliit direkt grafisi ⁴⁸	19
Resim 7. Bulgular Sakroilak Eklem MRG'sinde akut sakroiliit ile uyumludur....	21
Resim 8. BASDAI Skoru Anket Örneği ⁶	32

10.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Direkt Radyografide Sakroiliit Skorlanması.....	18
Tablo 2. ASAS Modifiye Berlin Kriteri	22
Tablo 3. Tüm AS hastalarının tedaviye başlangıç dönemi (0.ay), tedaviden 3 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki hemogram, CRP, ESH, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerleri.....	36
Tablo 4. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) olan hemogram, CRP, ESH, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerleri.....	41
Tablo 5. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 3 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ Değerleri	43
Tablo 6. Sağlıklı grubun ve tüm AS hastalarının tedaviden 6 ay sonra olan hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, NLR, LMR, Sİİ değerleri.....	45
Tablo 7. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, NLR, LMR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında Tedaviye başlangıç döneminde (0.ay) ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.....	47
Tablo 8. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında tedaviden 3 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.....	49
Tablo 9. Hemogram, CRP, sedimentasyon, SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin AS hastalarında tedaviden 6 ay sonra ve sağlıklı olan olgular üzerindeki ayırma gücünün Receiver Operating Curve (ROC) analizi.....	51
Tablo 10. Hastaların Tedaviye başlangıç dönemindeki (0.ay) SIRI, PLR, LMR, NLR, Sİİ değerlerinin BASDAI, CRP, Sedimentasyon ile olan logaritmik korelasyon tablosu	53

11.KAYNAKLAR

1. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, et al. Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by US rheumatologists for evaluation of chronic back pain. *Arthritis & rheumatology* 2016;68:1669-76.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:ii1-ii44.
3. Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. *Kelley's Textbook of Rheumatology: Elsevier*; 2013:818-29. e4.
4. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 1999;26:971-4.
5. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *Outcome and disease activity in ankylosing spondylitis: an international study* 2003.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology* 1994;21:2286-91.
7. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer* 2012;107:988-93.
8. Proctor M, Morrison D, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *British journal of cancer* 2011;104:726-34.
9. Kokulu K, Günaydın YK, Akıllı NB, et al. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2018;29:684.
10. Chen J-H, Zhai E-T, Yuan Y-J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology* 2017;23:6261.

11. Yoshikawa T, Furukawa T, Tamura M, et al. THU0106 SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RELATION TO DISEASE ACTIVITY. BMJ Publishing Group Ltd; 2019.
12. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:791-4.
13. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology* 2017;56:811-7.
14. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:1000-8.
15. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American journal of the medical sciences* 2013;345:431-6.
16. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US national health and nutrition examination survey, 2009. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:1407-11.
17. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014;53:650-7.
18. Brown M, Laval S, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;59:883-6.
19. Underwood M, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Rheumatology* 1995;34:1074-7.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J rheumatol* 1994;21:2281-5.
21. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of rheumatology* 2008;35:305-9.
22. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and

Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:1621-7.

23. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8:262-8.

24. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:1483-7.

25. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:784-8.

26. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2006;54:569-78.

27. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977;237:2613-4.

28. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheumatic Disease Clinics* 2012;38:501-12.

29. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. *Clinical rheumatology* 2011;30:121-7.

30. Kenna T, Davidson SI, Thomas G. The genomics and genetics of ankylosing spondylitis. *Advances in Genomics and Genetics* 2011;1:9-25.

31. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2018: Elsevier. p. 263-73.

32. Nair P, Bohannon RW, Devaney L, Maloney C, Romano A. Reliability and validity of nonradiologic measures of forward flexed posture in Parkinson disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017;98:508-16.

33. Rudwaleit Mv, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral

spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:25-31.

34. Yen Y-R, Luo J-F, Liu M-L, Lu F-J, Wang S-R. The anthropometric measurement of schober's test in normal taiwanese population. *BioMed Research International* 2015;2015.

35. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmunity reviews* 2009;8:420-5.

36. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Current rheumatology reports* 2013;15:1-7.

37. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1998;41:58-67.

38. Braun J, Listing J, Sieper J. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al-Reply. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM* 2005;52:4049-50.

39. Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1982;96:70-6.

40. Brown M. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis. *Internal medicine journal* 2007;37:739-40.

41. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, 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;60:717-27.

42. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2015;11:110-8.

43. Weber U, Jurik AG, Lambert RG, Maksymowych WP. Imaging in spondyloarthritis: controversies in recognition of early disease. *Current rheumatology reports* 2016;18:1-12.

44. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of

SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:1646-53.

45. Aouad K, Maksymowych WP, Baraliakos X, Ziade N. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2020;34:101628.

46. Van Den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs: results from the DESIR cohort. *Arthritis & rheumatology* 2014;66:2403-11.

47. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement—a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology* 2011;258:192.

48. Dincses E, Yurttas B, Esatoglu SN, Melikoglu M, Hamuryudan V, Seyahi E. Secukinumab induced Behçet's syndrome: a report of two cases. *Oxford Medical Case Reports* 2019;2019:omz041.

49. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;49:3-4.

50. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:1958-63.

51. Rudwaleit M, Jurik A-G, Hermann KA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1520-7.

52. de Hooze M, van den Berg R, Navarro-Compán V, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:1308-14.

53. Weber U, Pedersen SJ, Østergaard M, Rufibach K, Lambert RG, Maksymowych WP. Can erosions on MRI of the sacroiliac joints be reliably detected in patients with ankylosing spondylitis?-A cross-sectional study. *Arthritis research & therapy* 2012;14:1-9.

54. Arnbak B, Grethe Jurik A, Hørslev-Petersen K, et al. Associations between spondyloarthritis features and magnetic resonance imaging findings: a cross-sectional analysis of 1,020 patients with persistent low back pain. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68:892-900.
55. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: Exploring “background noise” toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018;70:736-45.
56. Braga MV, de Oliveira SC, Vasconcelos AHC, et al. Prevalence of sacroiliitis and acute and structural changes on MRI in patients with psoriatic arthritis. *Scientific Reports* 2020;10:1-8.
57. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. FRI0127 Eular Recommendations for the Use of Imaging in Spondyloarthritis in Clinical Practice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:427-8.
58. Deodhar A, Reveille JD, Van Den Bosch F, et al. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis & rheumatology* 2014;66:2649-56.
59. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan M, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63:535-43.
60. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Palazzi C. Spondyloarthritis with onset after age 45. *Current rheumatology reports* 2013;15:1-7.
61. Landewé RB. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77:1394-6.
62. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2018;10:129-39.
63. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:978-91.
64. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial

spondyloarthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2017: Elsevier. p. 569-83.

65. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Boström C, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:13-9.

66. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *British journal of sports medicine* 2020;54:292-7.

67. Sveaas SH, Dagfinrud H, Berg IJ, et al. High-Intensity exercise improves fatigue, sleep, and mood in patients with axial spondyloarthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Physical therapy* 2020;100:1323-32.

68. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis care & research* 2016;68:151-66.

69. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2008.

70. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Nigro AL, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy. A randomized controlled trial. *The journal of rheumatology* 2011;38:1335-42.

71. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, 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;70:905-8.

72. Song I, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & rheumatism* 2008;58:929-38.

73. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:442-52.

74. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song I-H, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic

literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008;47:355-61.

75. Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin CE, Choi HK, Zhang Y, Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77:1137-42.

76. Wanders A, Heijde Dvd, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:1756-65.

77. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, 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;75:1438-43.

78. Schabert VF, Watson C, Joseph GJ, Iversen P, Burudpakdee C, Harrison DJ. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2013;19:621-30.

79. Carswell E, Old LJ, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1975;72:3666-70.

80. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *The Journal of immunology* 2002;168:4620-7.

81. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:1241-8.

82. Machado MAdÁ, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international* 2013;33:2199-213.

83. Migliore A, Gigliucci G, Integlia D, Isailovic N, Frediani B. Differences in biologics for treating ankylosing spondylitis: the contribution of network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:56-64.

84. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63:665-70.
85. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 2009;36:801-8.
86. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:39-47.
87. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatology* 2014;66:2091-102.
88. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:1-7.
89. Lawson DO, Eraso M, Mbuagbaw L, et al. Tumor necrosis factor inhibitor dose reduction for axial spondyloarthritis: a systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care & Research* 2021;73:861-72.
90. Uhrenholt L, Christensen R, Dinesen WK, et al. Risk of flare after tapering or withdrawal of b-/tsDMARDs in patients with RA or axSpA: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021.
91. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J, Braun J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:S43-6.
92. Landewé RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Annals of the rheumatic diseases* 2020;79:920-8.
93. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:88-97.

94. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis—Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scandinavian Journal of Immunology* 2020;92:e12946.
95. Fauny M, Moulin D, d'Amico F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Annals of the rheumatic diseases* 2020;79:1132-8.
96. Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis research & therapy* 2021;23:1-11.
97. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2017: Elsevier. p. 343-50.
98. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus kinase inhibitors in older patients: a focus on the thromboembolic risk. *Drugs & Aging* 2020;37:551-8.
99. Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology* 2021;60:ii24-ii30.
100. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:47-53.
101. Molto A, Gossec L, Meghnathi B, et al. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77:124-7.
102. Hu B, Yang X-R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2014;20:6212-22.
103. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. *Journal of Cancer* 2018;9:3295.
104. Tanacan E, Dincer D, Erdogan F, Gurler A. A Cut-off Value for Systemic Immune-Inflammation Index in Determining Activation of Behcet Disease. *Clinical and Experimental Dermatology* 2020.

105. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts increased severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Health Sci J* 2020;46:352-7.
106. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021;35:e23964.
107. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016;122:2158-67.
108. Xu Y, He H, Zang Y, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clinical Rheumatology* 2022;41:1989-2000.
109. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The predictive role of systemic inflammation response index (Siri) in the prognosis of stroke patients. *Clinical Interventions in Aging* 2021;16:1997.
110. Jin Z, Hao D, Song Y, Zhuang L, Wang Q, Yu X. Systemic inflammatory response index as an independent risk factor for ischemic stroke in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study based on propensity score matching. *Clinical Rheumatology* 2021;40:3919-27.