



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARIN  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLARIN TAM  
KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**DR. SEMİH CON  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

SAMSUN-2022





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARIN  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLARIN TAM  
KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Semih CON  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Seher KIR**

**SAMSUN-2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nı daha seçkin bir yer yapmaya çalışan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Zorlu tez sürecinde tez yazımı, makale tarama ve diğer birçok konuda her türlü desteğini gördüğüm, gece-gündüz yorulma bilmeden çalışıp yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç.Dr. Seher KIR'a,

Hekimlik sanatı uzun bir yoldur. Bu uzun yolda donanımlı bir şekilde yürümemi sağlayan, hekimlik sanatına daha geniş perspektiften bakmayı öğreten, kendilerine her konuda hayranlık duyduğum, 'fikri hür, vicdani hür, irfanı hür' bir hekim olmamı sağlayan ve kendilerine çok şey borçlu olduğum başta sayın Prof. Dr. Melda DİLEK'e, sayın Prof. Dr. Engin KELKİTLİ'ye ve emeği geçen diğer hocalarıma,

Kendisi ile keşke daha önceden de tanışsaymışım dediğim, asistanlık süresince yürüdüğüm yolda tökezlediğimde veya düştüğümde ilk eli uzatanlardan olan, sadece bir arkadaş veya meslektaş değil aynı zamanda kardeşim olarak gördüğüm Dr. Sevcan KAN KOCA'ya,

Çocukluğumdan beri tanıdığım, mecburi hizmette ve asistanlık süresince yan yana çalışmaktan gurur duyduğum, asistanlık süresince her konuda destek olan, 'Parol-Tamol' ikilisi olarak tanımlandığım kardeşim Dr. Utku AKSU'ya,

Asistanlık süresince kıdemlilerim olan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen, saygı sevgi çerçevesinde çalıştığım ve bundan sonra da çalışmaktan zevk duyacağım Uzm. Dr. Ahmad Zarif SEDEQI'ye ve Uzm. Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca isimlerini yazarak bitiremeyeceğim ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan hekim ve intörn hekim kardeşlerime,

Bugünlere gelmemde her zaman desteği olan, karşılık beklemeden seven, başarılarımın altında imzalarının olduğunu bilmelerini istediğim canım annem, babam ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

AĞUSTOS, 2022

Dr. Semih CON

## BEYAN

*“Ankilozan Spondilit tanılı hastaların tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların tam kan sayımı parametreleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi”* başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Semih CON

SAMSUN, 2022

## ÖZET

### **Ankilozan Spondilit Tanılı Hastaların Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Ajanların Tam Kan Sayımı Parametreleri Üzerindeki Etkisinin Belirlenmesi**

**Amaç:** Ankilozan spondilit (AS) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Çalışmamızda AS tanılı hastalarda tedavide kullanılan biyolojik ajanların tam kan sayımı (TKS) parametreleri üzerine etkilerini ve yan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda 01 Eylül 2014-01 Eylül 2021 tarihleri arasında AS tanısıyla en az 12 ay süreyle aynı biyolojik ajanla ve ilk kez tedavi edilen 270 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavinin 0-3-6-12. aylarındaki TKS parametreleri, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kaydedildi. Tedavi süresince görülen yan etkiler, hematolojik durumlar ve bu durumların CRP yanıtıyla ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 166'sı (%61,5) erkekti. Tanı yaşı ortalaması  $31,2 \pm 10,2$  yıldır. Tedaviyle CRP ve ESH değerlerinde anlamlı düşme sağlandı. Klinik yanıt %93,3 saptandı ve CRP yanıtıyla koreleydi. Hastaların %0,33'ünde yan etki bildirildi. Tedavinin 12. ayında RDW, platelet, nötrofil, NLO, PLO, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenirken hemoglobin, hematokrit MPV, MCV ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma saptandı. Bu parametrelerdeki değişimlerin tedavinin 3. ayında daha belirgin olduğu görüldü. Tedavinin 12. ayında anemili ve trombositozlu hasta sayılarının başlangıca göre belirgin azaldığı, polisitemi ve trombositopenili hasta sayılarının ise belirgin arttığı saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlarla bir yıllık takipte kalıcı ve yüksek oranda klinik yanıt sağlandığı, inflamasyonun kontrol altına alındığı ve hematolojik yan etkiler açısından güvenli oldukları görüldü. Ayrıca, pek çok TKS parametresinde düzelme sağlandı. TKS parametrelerinin inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde önemli olmasının yanı sıra, özellikle uzun vadede, trombositopeni ve polisitemi gibi hematolojik yan etkilerin sıklığında artış olma ihtimali açısından takipte bakılan TKS değerlerinin ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR KELİMELEER**, ankilozan spondilit, TNF- $\alpha$  inhibitörleri, tam kan sayım parametreleri, trombositopeni, polisitemi

## **ABSTRACT**

### **Determination of the Effect of Biological Agents Used in the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis on Complete Blood Count Parameters**

**Aim:** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory, rheumatic disease of unknown etiology. In our study, we aimed to determine the effects and side effects of biological agents used in the treatment of patients with AS on complete blood count (CBC) parameters.

**Materials and Method:** In our study, 270 patients who were treated for the first time and with the same biological agent for at least 12 months with the diagnosis of AS between 01 September 2014 and 01 September 2021 were evaluated retrospectively. CBC parameters, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESH) at 0<sup>th</sup>-3<sup>rd</sup>-6<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> months of treatment were recorded. Side effects, hematological conditions and the relationship between these conditions and the CRP response were evaluated during the treatment.

**Results:** The mean age at diagnosis was 31.2±10.2 years and 166 (61.5%) of the patients were male. A significant decrease in CRP and ESR values was achieved with treatment. The clinical response was 93.3% and correlated with the CRP response. Side effects were reported in 0.33% of the patients. In the 12<sup>th</sup> month of the treatment, a significant decrease was observed in RDW, platelet, neutrophil, NLR, PLO, CRP and ESH values, while a significant increase was observed in hemoglobin, hematocrit MPV, MCV and lymphocyte values. It was observed that the changes in these parameters were more pronounced in the 3<sup>rd</sup> month of the treatment. At the 12<sup>th</sup> month of the treatment, it was determined that the number of patients with anemia and thrombocytosis decreased significantly compared to the baseline, while the number of patients with polycythemia and thrombocytopenia increased significantly.

**Discussion and Conclusion:** It was observed that TNF- $\alpha$  inhibitor drugs provided a durable and high clinical response in one-year follow-up, inflammation was controlled and they were safe in terms of hematological side effects. In addition, many CBC parameters were improved. In addition to the importance of CBC

parameters in the evaluation of the inflammatory response, we think that the CBC values obtained during follow-up should be examined in detail, especially in terms of the possibility of an increase in the frequency of hematological side effects such as thrombocytopenia and polycythemia in the long term.

**KEY WORDS,** ankylosing spondylitis, TNF- $\alpha$  inhibitors, complete blood count parameters, thrombocytopenia, polycythemia

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

BEYAN .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER: .....	4
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER .....	4
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.2.3. Histopatoloji .....	8
2.2.4. Genetik, İmmunolojik ve Çevresel Faktörler .....	8
2.2.5. Tanı .....	9
2.2.5.1. Klinik semptom ve bulgular .....	10
2.2.5.2. Laboratuvar bulguları .....	11
2.2.5.3. Radyolojik bulgular .....	12
2.2.5.4. Tanı kriterleri.....	13
2.2.6. Tedavi.....	15
2.3. TAM KAN SAYIMI (TKS) PARAMETRELERİ .....	18
2.3.1. Beyaz Kan Hücresi (WBC) .....	19
2.3.1.1. Nötrofil.....	19
2.3.1.2. Lenfosit .....	19
2.3.2. Kırmızı Kan Hücresi (RBC) .....	20
2.3.3. Hemoglobin .....	20
2.3.4. Hematokrit .....	20
2.3.5. Eritrosit İndeksleri.....	21
2.3.5.1. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV).....	21

2.3.5.2. Ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH) .....	21
2.3.5.3. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC).....	21
2.3.5.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) .....	22
2.3.6. Platelet .....	22
2.3.6.1. Ortalama Platelet Hacmi (MPV) .....	23
2.3.7. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) .....	24
2.3.8. Platelet /Lenfosit Oranı (PLO).....	24
3. MATERYAL METOD .....	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.2. Dahil Edilme Kriterleri .....	25
3.3. Dışlama Kriterleri .....	25
3.4. Demografik Özellikler, Klinik Bilgiler ve Laboratuvar Değerlendirilmesi .....	25
3.5. İstatistiksel Analiz .....	27
3.6. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni.....	28
4.BULGULAR .....	29
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	54
7. KAYNAKÇA .....	56
8. EKLER .....	72

## **KISALTMALAR**

Aks-SpA	: Aksiyel Spondiloartropati
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Uluslararası Spondiloartrit Topluluğu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CASPAR	: Psöriatik Artrit Sınıflandırma Kriteri
CRP	: C-Reaktif Protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
Dh	: Dendritik Hücre
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar
DOD	: Dihidroorotat Dehidrojenaz
ERAP 1	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu
Fab	: Antijeni Bağlayan Fragman
fL	: Femtolitre
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IBD	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
INF- $\gamma$	: İnterferon Gama

İTP	: İmmun Trombositopenik Purpura
KIR	: Doğal Öldürücü Hücre İmmünoglobulin Benzeri Reseptör
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LEF	: Leflunomid
MAHA	: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
MCH	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
MLS	: Mutlak Lenfosit Sayısı
mNY	: Modifiye New York
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NLO	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
OPG	: Osteoprotegerin
pg	: Pikogram
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PsA	: Psöriatik Artrit
P-SpA	: Periferel Spondiloartropati

RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- Kappa B Ligand
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ReA	: Reaktif Artrit
RF	: Romatoid Faktör
Sİ	: Sakroiliit
SİE	: Sakroiliak Eklem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	: Spondiloartropati
SpA-IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İlişkili Spondiloartropati
SSZ	: Sulfasalazin
Th	: T Helper
TKS	: Tam Kan Sayımı
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör – Alfa
Treg	: T Regülatuar
uSpA	: Farklılaşmamış Spondiloartropati
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1. CRP ve ESH'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi.....	38
Şekil 2. WBC, Hemoglobin, RDW ve MPV'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi.....	39
Şekil 3. Hematokrit ve MCV'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi.....	40
Şekil 4. Lenfosit, nötrofil ve NLO'nun ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi.....	40
Şekil 5. PLT ve PLO'nun ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi....	41

## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 1:</b> ESSG sınıflama kriterleri.....	4
<b>Tablo 2.</b> Sakroiliit şiddet derecelendirmesi .....	12
<b>Tablo 3.</b> mNY tanı kriterleri .....	13
<b>Tablo 4.</b> Aksiyel spondiloartrit için ASAS kriterleri .....	14
<b>Tablo 5.</b> Periferal spondiloartritler için ASAS kriterleri.....	15
<b>Tablo 6.</b> TKS parametreleri referans aralık değerleri .....	26
<b>Tablo 7.</b> Hastaların tanımlayıcı özellikleri .....	29
<b>Tablo 8.</b> Eşlik eden hastalıklar.....	30
<b>Tablo 9.</b> Hastaların kullandığı biyolojik ajanların kullanım süresi ve oranı .....	30
<b>Tablo 10.</b> Biyolojik ajana klinik, ESH ve CRP yanıtı ile tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ-DMARD ilaç kullanım durumları .....	31
<b>Tablo 11.</b> Kullanılan biyolojik ajana göre hastalarda klinik ve CRP yanıtları.....	32
<b>Tablo 12.</b> Cinsiyete göre biyolojik ajan tedavisine klinik yanıt .....	32
<b>Tablo 13.</b> Hastaların tanı ve biyolojik ajanla 12 aylık tedavi süresince CRP ve ESH değerleri.....	33
<b>Tablo 14.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0.ayında ölçülen TKS parametreleri .....	33
<b>Tablo 15.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 3.ayında ölçülen TKS parametreleri .....	34
<b>Tablo 16.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 6.ayında ölçülen TKS parametreleri .....	34
<b>Tablo 17.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 12.ayında ölçülen TKS parametreleri .....	35
<b>Tablo 18.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 3.ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 19.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 6.ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 20.</b> Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 12.ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 21.</b> Biyolojik ajanla tedavinin 0. ve 12.ayında tespit edilen hematolojik durumların karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 22.</b> Kullanılan biyolojik ajana göre 0. ve 12. aylarda hastalarda saptanan hematolojik durumları.....	43
<b>Tablo 23.</b> Hastaların 0 ve 12. aylardaki CRP yanıtlarına göre hematolojik durumlarının karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 24.</b> Tedavinin 0. ve 12. ayındaki TKS parametreleri farklarının ( $\Delta$ ) CRP ve ESH farkları ( $\Delta$ ) ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. ....	45

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), özellikle omurga ve sakroiliak eklemi (SİE) tutan etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır (1). Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıkların bir prototipidir ve AS prevalansı dünya çapında %0,9'a kadar çıkmaktadır (2). Bir epidemiyolojik çalışmada Türkiye'deki prevalansı %0,49 olarak bildirilmiştir (3). AS genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülür (2, 4).

Klinik olarak SpA; inflamatuvar sırt ağrısı, periferik artrit, entezit, daktilit gibi eklem özellikleri ve üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi eklem dışı özellikleri içerir. Genetik olarak, hastalıklar Majör Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) sınıf I molekülü olan insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkilidir (5). AS'nin karakteristik semptomları; omurganın inflamasyonu, yapısal hasar veya her ikisi ile açıklanan omurgada sertlik gelişmesi ve hareketliliğin kaybıdır (6).

SpA'nın patogenezi çok faktörlüdür ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik faktörler (HLA-B27 ile ilişkili olan ve olmayan genler), inflamatuvar sitokinler (örn. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-7, IL-17 ve IL-23) ve çevresel tetikleyiciler (enfeksiyonlar, mekanik stres, anormal bağırsak mikrobiyotası) önemli bir rol oynar. Bu farklı faktörler ve bunların karmaşık etkileşimi, otoinflamasyon ve otoimmüitenin aktivasyonuna ve bunun sonucunda yeni kemik oluşumuna yol açabilir (5).

SpA alt tipleri için spesifik bir tanı kriteri yoktur. Alt tipleri belirlemede daha fazla özgüllük sağlamak için Modifiye New York (mNY) tanı kriterleri (7), Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group; ESSG) tanı kriterleri (8), Aksiyel ve Periferik Spondiloartritler için Uluslararası Spondiloartrit Topluluğu (Assessment of Spondylo Arthritis International Society; ASAS) kriterleri (9, 10) ve Psöriatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri (CASPAR) (11) sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

AS'nin ilk belirtileri, genellikle ergenlik veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar ve hastalık genellikle 45 yaşından önce başlar. AS'de görülen ağrı, sabahın erken saatlerinde daha şiddetli olup 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu ile

birliktedir. Bu ağrı klasik olarak dinlenme ile kötüleşir ve aktivite ile düzelir (4). AS; ligamentöz bağları, fibrokartilajinöz ve gerçek sinovyal eklemleri etkiler. AS öncelikli olarak omurgayı tutsa da apendiküler eklemler de tutulabilir. Bu tutulum genellikle hastalığın seyrinde geç ortaya çıkar. Periferik iskelette klinik semptomlar sıklıkla belirgindir, radyografik bulgular ise azdır (12).

AS'li hastaların çoğunda C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) seviyeleri yüksek olarak saptanır. İnflamatuvar belirteçlerin seviyeleri, AS'de hastalık aktivitesinin izlenmesi için, romatoid artrit (RA) gibi diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha az faydalıdır (13).

AS yönetimi her zaman zorlu olmuştur. AS'li hastaların tedavisinin medikal olmayan basamağında hastaların eğitimi ve fizyoterapi önemli yer tutmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve egzersiz, yaklaşık elli yıldır AS yönetiminin temel dayanağıdır (14). AS'nin medikal tedavisinde birinci basamak olarak NSAİİ'ler, ikinci basamak olarak ise hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) kullanılmaktadır (15). DMARD'lar potansiyel bir ikinci basamak tedavidir ancak AS'deki etkinlikleri kanıtlanmamış olup tedavide kullanımları hayal kırıklığı oluşturmuştur (6, 15). Bu ilaçlara yanıt vermeyen veya yan etkilerine tolerans gösteremeyen hastalarda tedavide biyolojik ajanlar (TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçlar, IL-17 inhibitörü ilaç) kullanılır ve AS'li hastaların tedavisine önemli katkı sağlamıştır (6, 16, 17). AS tedavisinde devrim yaratan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin geliştirilmesiyle bile; NSAİİ'ler, egzersiz ve fizik tedavi hastalığın yönetiminde hala ilk basamak tedavilerdir (14).

Tam kan sayımı (TKS), yaygın olarak kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. TKS temelde beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin ve platelet değerleri dahil olmak üzere hematopoetik sistem hakkında çok sayıda klinik bilgi sunar. Bu değerler kullanılarak anemi-polisitemi, lökopeni-lökositoz ve trombositopeni-trombositoz tanımlamaları yapılmaktadır (18, 19). TKS parametreleri çeşitli hastalıkların değerlendirilmesinde ve inflamasyonun tanı ve takibinde de önemli rol oynar (1). Literatürde TKS parametrelerinin; kanser, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabetes mellitus (DM), romatolojik hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve pulmoner emboli gibi hastalıklarda biyobelirteç olarak veya

inflamasyon göstergesi olarak kullanıldığına yönelik çalışmalar mevcuttur (20-30). Sistemik inflamasyon, dolaşımdaki kan hücresi miktarı ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkilidir (31) ve WBC değişikliklerinin de [lenfosit, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO)] inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). WBC ve alt gruplarının düzeyleri, bazı romatizmal hastalıklarda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılır (32). Platelet/lenfosit oranının (PLO) inflamasyonu, ateroskleroza ve platelet aktivasyonunu yansıttığı bildirilmiştir (30). Yine AS'li hastalarda TKS parametrelerinin hastalık aktivasyonun (26, 29, 33, 34) ve kullanılan biyolojik ajanlarla (TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçlar) tedaviye yanıtın (1, 35-37) göstergeleri olduğuna dair az sayıda çalışma mevcuttur.

Literatürde AS hastalarında biyolojik ajan tedavisi öncesi ve sonrasında TKS parametrelerinin değişimini değerlendiren az sayıda çalışma olup sadece birkaç parametreyi kapsamaktadırlar. Bu nedenle, biz de çalışmamızda AS hastalarında biyolojik ajan tedavisi sonrasında tüm TKS parametrelerindeki değişimleri saptamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

Günümüzde SpA olarak bilinen hastalık grubu ilk kez 1974 yılında Moll ve arkadaşları tarafından, başlangıçta seronegatif SpA olarak adlandırılan, birbiriyle ilişkili bir grup bozukluk kavramı şeklinde tanımlanmıştır (38).

SpA, çeşitli klinik belirtilere sahip eklemlerin ve omurganın inflamatuvar hastalıkları grubudur. Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group; ESSG) tarafından önerilen sınıflandırma kriterleri (Tablo 1) temelinde SpA'nın beş ana alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler; AS, reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit (SpA-IBD) ve farklılaşmamış spondiloartrit (uSpA)'tir (8).

**Tablo 1:** ESSG sınıflama kriterleri

İnflamatuvar Bel Ağrısı	veya	Sinovit (asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde)
Ve		
Aşağıdakilerden biri veya birkaçı;		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitif aile öyküsü</li><li>• Psöriazis</li><li>• İnflamatuvar bağırsak hastalığı</li><li>• Entezopati</li><li>• Sakroiliit</li><li>• Artrit başlangıcından bir ay öncesinde olan üretrit, servisit veya akut diyare</li><li>• Sağ – sol gluteal bölge arasında değişen kalça ağrısı</li></ul>		

ESSG: Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group)

ESSG tarafından, tüm SpA grubu için farklı bir kriter seti geliştirilmiş olup bu gruptaki hastalıkların ana kriterleri inflamatuvar sırt ağrısı ve periferik artrit olarak kabul edilmiştir (8).

SpA'ların ortak özelliklerinde; sakroiliit (Sİ), spondilit, inflamatuvar periferik artrit (genellikle asimetrik), ekstra artiküler manifestasyonlar (entezopati, oküler

inflamasyon, psöriasisiform deri ve tırnak lezyonları, bukkal ülserasyonlar, tromboflebit, piyoderma gangrenosum), aile öyküsü ve HLA-B27 ilişkisi bulunmaktadır. Bununla birlikte bu grupta romatoid faktör (RF) pozitifliği ve romatoid nodüller bulunmamaktadır (39). SpA'nın kesin etiyolojisi ve patogenezi hala bilinmemektedir. Bununla birlikte çeşitli kanıtlar, genetiğin bireylerin duyarlılığında önemli bir rol oynadığını fakat enfeksiyonlara ve bağırsak disbiyozuna neden olan çevresel faktörlerin de SpA patogenezi katkıda bulunduğunu ve özellikle mikroorganizmaların hastalığı tetiklemede rol oynadığını göstermektedir (40). SpA alt grupları genetik olarak bağlantılıdır ve bilinen en güçlü bağlantı MHC sınıf I molekülü HLA-B27'dir. Bununla birlikte diğer faktörler hala tanımlanmayı beklemektedir (6).

## **2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT**

AS, günümüzde SpA olarak adlandırılan, birbiriyle ilişkili bir romatizmal hastalık grubunun ana alt tipidir. Bu grubun klinik özellikleri arasında inflamatuvar sırt ağrısı, asimetrik periferik oligoartrit (ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde), entezit ve ön üveit, psöriazis ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi spesifik organ tutulumu bulunur (6). Klinik olarak inflamatuvar sırt ağrısı ve omurgada hareketlilikte kayıp olarak kendini gösterene ve kesin AS tanısı konulana kadar hastalık birkaç yıl içinde ilerler. AS; çoğu erkek olmak üzere hasta bireylerde erken yaşlarda oluşan, başlangıcı sinsi, periferik eklem ve eklem dışı yapıları da etkileyen ve en erken belirtisi Sİ olan hastalıktır (4).

### **2. 2. 1. Epidemiyoloji**

AS, genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında başlar. Erken başlangıçlı AS'nin klinik tablosu, periferik eklemlerin daha sık tutulumu nedeniyle erişkin başlangıçlıdan farklıdır (4, 41). Erkekler AS'ye kadınlardan yaklaşık iki-üç kat daha sık yakalanırlar (2, 4) ve hastalık daha şiddetli seyretme eğilimindedir (42). Erkeklerde en sık omurga ve pelvis etkilenir bunun yanında göğüs duvarı, kalçalar, omuzlar ve ayaklar daha az sıklıkla etkilenir. Buna karşılık, kadınlarda omurga tutulumu erkeklere göre daha hafif olmasına rağmen dizlerde, ayak bileklerinde, kalçalarda ve pelviste tutulum ve semptomlar daha fazla görülmektedir (12, 42, 43).

SpA'lar için, popülasyondaki genel prevalansın yer yer %1,9'a kadar yükseldiği bildirilmiştir (44). AS sıklığının siyahi ırkta ve Japonlarda düşük, Anglosakson orijinli topluluklarda ve Eskimolar gibi bazı etnik gruplarda ise yüksek olduğu saptanmıştır (4).

HLA-B27 sıklığı Kuzey Avrupalı toplumlarda AS'li hastalarda %90 olmasına karşın, Türk toplumunda %70 civarında saptanmış olup bu durum AS etyolojisinin Türkiye'de farklı genetik ve/veya çevresel faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (45). AS prevalansına ilişkin rapor edilen tahminlerde geniş bir coğrafi çeşitlilik vardır. Genel olarak belirli bir popülasyonda HLA-B27 prevalansı ile SpA'ların prevalansı arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir (4).

### 2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

AS ve diğer SpA'ların nedeni bilinmemektedir. Özellikle omurgadaki inflamasyon ve yeni kemik oluşumunun nedenleri konusu belirsizliğini korumaktadır. İnflamasyonun yeni kemik oluşumunu tetiklediği varsayılmasına rağmen, inflamasyon ile osteoproliferasyon arasında yakın bir ilişki yoktur (6). SpA'larda, özellikle AS'de güçlü bir genetik etki vardır. Bu etkinin yaklaşık üçte biri HLA-B27 ile açıklanmaktadır; kalan üçte ikilik kesim henüz büyük ölçüde tanımlanmamıştır (46). SpA'nın patogenezini açıklayan beş hipotez mevcuttur. Bu hipotezler, SpA'nın artritogenik peptitlerden, katlanmamış bir protein tepkisinden, HLA-B27 homodimer oluşumundan, hatalı çalışan endoplazmik retikulum aminopeptidazlarından ve bağırsak iltihabı ve disbiyozdan kaynaklandığını ileri sürer. Bu hipotezler esas olarak kemirgen hayvan modellerine dayanmaktadır. Tüm bu hipotezlerde HLA-B27 merkezi bir rol oynamaktadır (40).

HLA-B27 patojenitesini açıklamaya yönelik en eski ve en önemli teorilerden biri, "artritogenik peptit" hipotezidir. Bu hipotez, HLA-B27 alelleri tarafından CD8+T hücrelerine ya kendinden ya da bakteriden türetilen benzersiz antijenik peptitlerin sunulmasının, çapraz reaktivite ve HLA-B27 kısıtlı sitotoksik T hücre tepkisi ile sonuçlandığını öne sürmektedir. Bu yanıt daha sonra eklemlerde ve diğer etkilenen dokularda zararlı bir CD8+T hücre aracılı yanıtı tetiklemektedir (47-50).

İkinci hipotez, “katlanmamış protein tepkisi” olup, HLA-B27'nin yavaşça katlanma eğiliminde olduğunu ve sıklıkla yanlış katlandığını öne sürmektedir. Yanlış katlanmış HLA-B27 molekülleri, katlanmamış protein tepkisine ve otofajiye yol açan bir stres tepkisini indüklemektedir (48-50). Katlanmamış protein tepkisi genlerinin artış göstermesi daha sonra IL-17, IL-23 ve interferon-gama (INF- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini aktive etmektedir (48). HLA-B27'nin SpA patogenezindeki rolünü açıklayan bir diğer hipotez ise “homodimer oluşumu” hipotezidir. Bu hipoteze göre, HLA-B27 ağır zincirleri, hümmoral veya hücre aracılı otoimmün reaksiyonlar için proinflamatuvar ligandlar olarak hareket ettikleri hücre yüzeyinde homodimerize olurlar (49). Bu homodimerler, Doğal öldürücü hücre (NK) ve T hücreleri üzerinden eksprese edilen NK immüoglobulin-benzeri reseptörlere (KIR) bağlanma yeteneğine sahiptir ve bu durum, proinflamatuvar sitokin olan IL-17'nin artışına yol açmaktadır (50).

İkinci en güçlü SpA ilişkisine sahip gen, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1), peptitleri antijen sunumu için en uygun boyutlara ayarlar. ERAP1'in fonksiyon alellerinin kaybı, anormal HLA-B27 sunumuna ve hücre içi serbest ağır zincirlerin birikmesine yol açmakta, bu da peptit işlemede patolojik sonuçlarla değişikliklere neden olabilmektedir (51).

Son olarak, SpA ve eklem iltihabına katkıda bulunan genetik olmayan faktörler içerisinde özellikle de enfeksiyonlar, HLA-B27 ve bağırsak disbiyozu arasındaki yakın ilişkiye işaret eden giderek artan sayıda kanıtlar vardır (40). Bakteriler ve HLA-B27 arasındaki olası etkileşim, SpA'ların patogenez modellerinde çok önemli bir role sahiptir. Shigella, Salmonella, Yersinia ve Campylobacter gibi gram-negatif enterobakterilerin neden olduğu enterit tablosunun veya Chlamydia trachomatisin neden olduğu genitoüriner enfeksiyonların ReA'yı tetiklemesi gerçeği, bu yaklaşım için sağlam bir arka plan sağlamaktadır (52). ReA'lı hastaların sinovyumundaki mikrobiyal antijenlerin varlığı, devam eden eklem iltihabı için mikrobiyal antijenlerin kalıcılığının gerekli olabileceğini düşündürmüştür (53). HLA B27 pozitif ReA'lı hastaların yaklaşık %10-20'sinde 10-20 yıl sonra AS'nin tam klinik tablosu geliştiği gösterilmiştir (54). Bakterilerin SpA'ların patogenezinde olası düşünülen merkezi bir rolü, crohn hastalığı, HLA-B27 pozitifliği ve AS arasındaki ilişkiyle de

desteklenmektedir. Crohn hastalığı olan HLA-B27 pozitif hastaların %54'ünde ve HLA-B27 negatif hastaların %26'sında AS gelişmektedir (55). Crohn hastalığında olduğu gibi kolitin neden olduğu inflamasyonun bir sonucu olan bağırsak mukozasının geçirgenliğindeki artış bağışıklık sisteminin bağırsak bakterileriyle etkileşimine yol açar. Crohn hastalığı tanısı olmayan AS'li hastaların yaklaşık %50'sinde bağırsak mukozasında crohn hastalığı'na benzeyen makroskopik veya mikroskopik mukozal kronik lezyonlar saptanmıştır (56).

### 2.2.3. Histopatoloji

Entez; bir tendonun, bağın, kapsülün veya fasyanın kemiğe tutunma yerini ifade etmektedir. Entezin inflamatuvar değişiklikleri olarak tanımlanan entezit, AS ve diğer SpA'larda karakteristik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (4, 57).

Hafif fakat destrüktif sinovit ve mikroid subkondral kemik iliği, AS'li hastalarda SİE'de en erken değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bitişik eklem dokularının bu lezyonlar tarafından tahrip edildiği ve bunu, değişen derecelerde fibröz skarın, yeni kemiğin ve yeni kırıkdağın oluşumu izlediği gösterilmiştir. Gelişen ankilozun baskın modunun kondral füzyon olduğu saptanmıştır (58). SpA'nın erken dönemlerinde görülen ve patognomonik olarak rol oynayan SİE tutulumudur. SpA'lı hastalarda SİE'deki inflamasyon daha detaylı incelendiğinde; infiltratlarda T hücrelerin, makrofajların ve çeşitli sitokinlerin bulunduğu saptanmıştır (59).

### 2.2.4. Genetik, İmmunolojik ve Çevresel Faktörler

Önemli kanıtlar, HLA-B27'nin AS ve ilgili SpA genetik duyarlılıkta doğrudan bir rolü olduğunu kuvvetle desteklemektedir, ancak altta yatan moleküler temel henüz tanımlanmamıştır. HLA-B27, hastalık için toplam genetik riskin yalnızca %16-50'sine katkıda bulunur (60, 61). İkizlerde, özellikle monozigotik ikizlerde (uyum oranı yaklaşık %75) AS'nin eşzamanlı olmayan gelişimi, çevresel faktörlerin de patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (61). Genom çapında taramalar, 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q ve 19q.10 kromozomlarında diğer duyarlılık bölgelerini tanımlamıştır (62).

AS'nin en karakteristik özelliği, SİE'de ankiloza ve omurgada sindesmofitlere yol açan yeni kemik oluşumudur (63). Çünkü AS'de osteogenez ve osteolitik kemik yıkımı bir arada bulunur (64).

Bağışıklık hücreleri, özellikle T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler (Dh), AS'nin patolojik ilerlemesini farklı şekilde etkileyen kemik homeostazının temel faktörleri olarak kabul edilir (63). T hücreleri, osteoklast ve osteoblast oluşumunu, ömrünü ve aktivitesini düzenleyebilen bağışıklık hücreleridir (65). Çok sayıda çalışmadan elde edilen çok sayıda kanıt, CD4+ ve CD8+T hücreleri gibi T hücresinin AS'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (66).

T helper hücreleri (Th), CD4+T hücrelerinin bir alt kümesidir ve AS'nin patolojik sürecinde kritik rolü olduğu kanıtlanmıştır ve Th1, Th2, Th17 ve regülatuar T hücreleri (Treg) dahil olmak üzere dört alt kümeye sahiptir (67). Th1 ve Th17, yalnızca proinflamatuvar yanıtı tetiklemekle kalmayıp aynı zamanda hücre apoptozunu da indükleyen bir inflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'yı salgılar (68). B hücreleri ve B hücresinden türetilen plazma hücrelerinin osteoklastogeneze aracılık ettiği gösterilmiştir. B hücreleri, osteoprotegerin (OPG) seviyesini ve reseptör aktivatörü nükleer faktör- $\kappa$ B ligandını (RANKL) düzenleme yeteneğine sahiptir (65).

Makrofajlar, AS'nin gelişiminde kilit rol oynayan osteoklastların kökenleridir. AS hastalarında makrofaj sayısı daha azdır ve hastalık süresi ile ters orantılıdır (64). Dh'ler, çeşitli çalışmalara göre osteoklastların oluşumunu ve işlevini düzenleme yeteneğine sahiptir ve CD4+T hücreleri ile immün etkileşimler sırasında fonksiyonel osteoklastlara dönüşebilir ve etkili bir şekilde kemik rezorpsiyonunu indükleyebilir (69). Ek olarak, olgun Dh'ler Th17 hücrelerinin aktivasyonunu ve genişlemesini uyararak IL-17'nin salgılanmasını uyarır ve böylece osteoklastogenezi artırır (70).

#### 2.2.5. Tanı

SpA; klinik bulguları, laboratuvar anormallikleri ve görüntüleme özellikleri ile karakterize edilen geniş spektruma sahip bir durumdur. SpA hem periferik hem de aksiyel eklemlerin etkilenebileceği inflamatuvar bir hadisedir (71).

Tutulum yerlerine göre periferik SpA (P-SpA) ve aksiyel SpA (Aks-Spa) olarak sınıflandırılmaktadır (9, 10).

#### 2.2.5.1. Klinik semptom ve bulgular

AS'nin ilk belirtileri genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. İlk semptom tipik olarak başlangıçta sinsi olan donuk bir ağrıdır. Bazı hastalarda kemik hassasiyeti ilk şikayet olabilir. Ağrı genellikle kalçada veya alt lomber bölgelerde hissedilmekle birlikte bazı hastalarda erken dönemde bu bölgelerde artrit de görülebilmektedir. Ağrı, birkaç saat süren, egzersiz ile düzelen ve hareketsizlikte tekrar başlayan karakterde olup sabah tutukluğu ile birlikte de seyredilmektedir (4).

İnflamatuvar sırt ağrısının önemli özelliği, NSAİİ'lerin genellikle yüksek dozlarda kullanımında izlenen çarpıcı iyileşmedir. Ağrı başlangıçta tek taraflı veya aralıklı olabirse de birkaç ay içinde genellikle kalıcı ve iki taraflı hale gelebilmektedir (7). Diğer kas-iskelet sistemi belirtileri artrit, entezit ve daktilittir. Entezit, AS ve diğer SpA'ların klasik bir özelliğidir. Entezit için en yaygın bölgeler ayakta, aşil tendonunun ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeridir (72). HLA-B27 durumu ile periferik artrit ve daktilit oluşumu arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (73).

Ön üveit, psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı bulgularının varlığı ekstraartiküler tutulum göstergesidir (71). AS'nin en sık görülen ekstraartiküler tutulum belirtisi akut ön üveittir (4). AS hastalarında ön üveit gelişme oranı %20-40'tır. İnflamasyon öncelikle ön üveyayı etkiler, tek taraflıdır, ancak sağ ve sol göz arasında değişen tutulum olabilir, aniden başlar ve genellikle 3 ay sürer (74).

PsA'da artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulumu içeren kas-iskelet sistemi tutulumu yanında ayrıca deri ve tırnak gibi ekstraartiküler tutulumda da sahip heterojen bir durum karşımıza çıkmaktadır (75, 76). AS'li hastaların yaklaşık %10'unda psöriazis görülür. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ise AS'li hastaların yaklaşık %7'sinde görülmektedir (77).

AS'li hastaların kalp bulgularında; aortit, aort kapak yetmezliği, mitral kapak yetmezliği, atrioventriküler iletim defektleri, aritmiler gösterilmiş olup HLA-B27'nin kardiyak tutulumla ilişkili en önemli genetik durum olduğu saptanmıştır (78).

AS'de böbrek tutulumu nadir olmakla birlikte; AA tipi amiloidoz, NSAİİ nefropatisi ve glomerülonefriti içerebilir (79). AS'de akciğer tutulumu genellikle asemptomatiktir. Klasik olarak, pulmoner belirtiler esas olarak göğüs kafesindeki ve akciğer parankimindeki anormalliklerden oluşur. Bu belirtiler plevral kalınlaşma, subplevral ve parankimal bant oluşumları ve bronşiyal duvar kalınlaşması gibi bulgulardır. Torasik omurganın inflamasyonu ve ankilozundan kaynaklanan kostovertebral eklemlerin füzyonu, restriktif solunum bozukluğuna neden olabilir. Ayrıca AS'li hastalarda göğüs ön duvarı tutulumu sık görülmektedir (80).

AS'de nörolojik tutulum çoğunlukla spinal kırık, atlantoaksiyel subluksasyon veya kauda equina sendromu ile ilişkilidir. Kauda equina sendromunda nörolojik bulguların prevalansı çok yüksek seyretmektedir. İlişki kesin olmamakla birlikte, multipl skleroz benzeri sendrom ve transvers miyelit ile AS'nin oluşumu hakkında da vaka raporları yayınlanmıştır (79). Yorgunluk AS'de sık görülen bir semptomdur ve daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiş olup uyku bozukluğunun ve depresyonun AS'li kadın hastalarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır (71). AS'li hastaların klinik muayenesi ileri lomber fleksiyon (Schober testi >5 cm fleksiyon normaldir), lateral lomber fleksiyon, göğüs ekspansiyonu, SİE'lerin palpasyonunu ve gerilmesini içermelidir. Aynı zamanda hastaların periferik eklemlerinde sinovit ve entezit bulgularının varlığı açısından da bakılmalıdır (13). Temel fiziksel bulgular, lomber omurganın fleksiyon ve ekstansiyonunda kısıtlılık ile birlikte omurga hareketliliğinde kayıp ve göğüsün genişlemesinde kısıtlılığı içermektedir (4).

#### 2.2.5.2. Laboratuvar bulguları

Orta Avrupa ve Kuzey Amerika'da AS'li beyaz hastaların yaklaşık %90-95'inde HLA-B27 geni mevcuttur (44). AS'de en yararlı araştırmalar kas-iskelet sistemi görüntülemesi yapılarak elde edilmekte olup laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir ancak elde edilen bulgular tanıya yardımcı olabilmektedir. Hastalığın

aktivitesinin değerlendirilmesinde ESH ve CRP parametreleri kullanılmaktadır. Ancak normal bir ESH ve CRP değerleri, hastalığı dışlamamalıdır (81).

Hastalıkta hafif bir normokrom normositer anemi saptanabilir. Hastalık aktivitesinde artmış alkalen fosfataz seviyeleri görülebilmektedir. Normalin üzerinde serum immünglobülin A (IgA) seviyeleri yaygındır. Sinovyal sıvı, görünüm veya sitoloji açısından herhangi bir inflamatuvar eklem hastalığından farklı değildir (4). Göğüs duvar hareketi kısıtlı hastalarda, hava akımı ölçümleri ve solunum fonksiyonu normal kalır, ancak vital kapasite azalır ve fonksiyonel rezidüel kapasite artar (4, 80).

### 2.2.5.3. Radyolojik bulgular

SİE'lerdeki en erken görünür değişiklikler, subkondral kemiğin kortikal sınırlarının bulanıklaşması, erozyonlar ve sklerozdur. Erozyon ilerledikçe eklem aralığı daha geniş görünür ve ardından fibröz ve kemik ankilozu eklemi daraltır. Eklem değişiklikleri genellikle hastalığın seyri sırasında simetrik hale gelir (4). Sİ'nin erken belirtileri arasında; fibrokartilaj enteziti, kapsülit ve osteitis bulunmaktadır. Daha ileri hastalıkta, periartiküler yağ birikimi, erozyonlar, subkondral skleroz ve transartiküler kemik tomurcukları dahil olmak üzere kronik lezyonlar görülmektedir (82). SİE durumu için mNY derecelendirme sistemi içinde yer alan Sİ şiddetinin derecesini belirlemek için yapılan direkt radyografi bulguları aşağıdaki gibi belirlenmiştir (Tablo 2) (7).

**Tablo 2.** Sakroiliit şiddet derecelendirmesi

Sakroiliit Şiddeti	Radyolojik Bulgu
Derece I	Şüpheli Bulgular
Derece II	Erozyon ve Skleroz
Derece III	Erozyonlar, Skleroz ve Erken Ankiloz
Derece IV	Total Ankiloz

Erken dönemde SİE'in klinik değerlendirmesi genellikle zordur ve tanı sıklıkla radyolojik değerlendirmeye bağlıdır. Direkt radyografi, günümüzde en yaygın kullanılan ilk tarama yöntemi olmaya devam etmektedir. Ancak bilgisayarlı

tomografi (BT) ile karşılaştırıldığında yaklaşık %20'lere ulaşan yanlış negatiflik durumu mevcuttur (83). Sinovyal kısmın ve subkondral kemik iliğindeki aktif değişikliklerin değerlendirilmesi için kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), direkt radyografiden üstündür. MRG ile, direkt radyografi ile tanı konulamayan erken dönemdeki vakaların yaklaşık %75'ine tanı konulabilmektedir (84). MRG, direkt radyografi ve BT'nin aksine hem aktif hem de yapısal değişiklikleri hassas bir şekilde saptar ve bu nedenle Sİ'nin erken teşhisinde ve takipte ideal bir görüntüleme yöntemidir. MRG bulguları, HLA-B27 pozitifliği ile eş öneme sahiptir (82). BT de MRG gibi AS bulgularını direkt radyografiden daha erken ve daha tutarlı bir şekilde saptayabilir ve eklem sklerozunun takibinde de kullanılabilir (85).

#### 2.2.5.4. Tanı kriterleri

SpA için ESSG kriterleri 1991'de geliştirilmiştir. Bu kriterler çok sayıda popülasyon grubunda doğrulanmıştır. Halen de birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmanın temeli olmaya devam etmektedir (8). AS için "altın standart" olmaya devam eden mNY tanı kriterleri ise 1966'da NY tanı kriterleri olarak geliştirilmiş olup ve 1984'te modifiye edilmiştir (Tablo 3) (7).

**Tablo 3.** mNY tanı kriterleri

1-Klinik Kriterler
a) 3 aydan uzun süredir devam eden, egzersizle düzelen, ancak istirahatle geçmeyen bel ağrısı ve sertliği
b) Lomber omurganın hem sagittal hem de frontal düzlemde hareketlerinin kısıtlanması
c) Yaş ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunda normal değerlere göre kısıtlanma
2-Radyolojik Kriterler
a) Bilateral evre $\geq 2$ sakroiliit
b) Tek taraflı evre 3-4 sakroiliit
Kesin AS tanısı için; üç klinik kriterden en az biri ile birlikte olan tek taraflı evre 3-4 sakroiliit veya çift taraflı evre $\geq 2$ sakroiliit

mNY: Modifiye New York, AS: Ankilozan spondilit

Aks-SpA tanısı için Uluslararası Spondiloartrit Topluluğu (Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS) tarafından inflamatuvar sırt ağrısının varlığına dayalı olarak MRG ve HLA-B27 tiplmesi gibi tetkiklerden de yararlanan yeni kriterler (Tablo 4) geliştirilmiştir (10).

Daha yakın zamanlarda, periferik artrit, entezit veya daktilit varlığına dayalı p-SpA kriterleri de bu yeniliklerden yararlanılarak geliştirilmiştir (Tablo 5) (9).

**Tablo 4.** Aksiyel spondiloartrit için ASAS kriterleri

Bel ağrısının $\geq 3$ ay olan ve başlangıç yaşı $<45$ yaş olan hastalarda;	
Görüntülemelerde Sakroiliit* + $\geq 1$ SpA bulgusu**	HLA-B27 (+) + $\geq 2$ SpA bulgusu**
<b>*Görüntülemelerde Sakroiliit:</b>	
1) MRG' de SpA ile ilişkili aktif (akut) inflamasyon	
2) mNY tanı kriterlerine göre kesin radyografik Sİ	
<b>**SpA bulguları:</b>	
İnflamatuvar bel ağrısı	Psöriazis
Artrit	Crohn Hastalığı veya Ülseratif Kolit
Daktilit	Ailede SpA öyküsü
Entezit	Pozitif HLA-B27
Üveit	CRP yüksekliği
NSAİİ'ye iyi yanıt	

ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Topluluğu (Assessment of SpondyloArthritis International Society), CRP: C-reaktif protein, HLA-B27: İnsan Lökosit Antijen-B27, mNY: Modifiye New York, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, Sİ: sakroiliit, SpA: Spondiloartropati

**Tablo 5.** Periferel spondiloartritler için ASAS kriterleri

Artrit veya Entezit veya Daktilit	
+	
≥ 1 SpA bulgusu	≥2 SpA bulgusu
Üveit	İltihaplı bel ağrısı
Psöriazis	Artrit
Crohn Hastalığı veya Ülseratif Kolit	Entezit
Önceki enfeksiyon	Daktilit
HLA-B27'nin varlığı	SpA pozitif aile öyküsü
Görüntülemelerde Sİ	

ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Topluluğu (Assessment of SpondyloArthritis International Society), HLA-B27: İnsan Lökosit Antijen-B27, SpA: Spondiloartropati, Sİ: Sakroiliit

## 2.2.6. Tedavi

AS'nin tedavi ve yönetimi zordur. NSAİİ'ler ve egzersiz yaklaşık 50 yıldır AS yönetiminin ana dayanağıdır ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri geliştirilmesine rağmen tedavi seçeneklerinde halen ilk basamak olmaya devam etmektedir (14).

Bununla birlikte, bu önlemler palyatiftir ve NSAİİ'ler hastalığın seyrini değiştirmez veya yapısal hasarı önlemez (4). AS'nin farmakolojik olmayan tedavisi, hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içerir. Uzmanların ortak görüşü, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin birbirini tamamladığı ve AS'nin tüm evrelerinde önemli olduğu yönündedir (86).

Dagfinrud ve ark. (87) tarafından AS yönetiminde fizyoterapi müdahalelerinin etkinliğine ilişkin yapılan bir derleme fizyoterapinin AS'li hastalar için faydalı olduğunu göstermektedir.

AS'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitör tedavisinin kullanımı için, en az 3 ay boyunca önerilen veya tolere edilen maksimum anti-inflamatuvar dozda verilen en az iki farklı NSAİİ'a yeterli terapötik yanıt göstermemiş olması gerekmektedir (14).

NSAİİ'ler ile tedavinin gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için, hastalara nispeten düşük bir riskle ilişkili görünen en düşük etkili NSAİİ dozu reçete edilmelidir (88). DMARD'lar, NSAİİ'lere dirençli veya NSAİİ'leri tolere edemeyenler için, ikinci basamak bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (15, 89).

DMARD'lar metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), hidroklorokin (HCQ) ve sülfasalazin (SSZ) dahil olmak üzere, altın tuzları, azatioprin, d-penisilamin, siklosporin, minosiklin ve siklofosfamid gibi daha düşük etkinlik ve güvenlik profiline sahip diğer ajanlardan daha sık kullanılan heterojen bir ilaç sınıfıdır (90).

SSZ, periferik eklem belirtilerini hafifletmede, ESH'nı azaltmada ve sabah tutukluğunu hafifletmede bir miktar fayda göstermektedir ancak fiziksel fonksiyonu artırmada, spinal hareketlilik artışında, ağrı azalmasında, entezit oluşumunun önlenmesinde fayda sağladığı gösterilememiştir (89, 91). SSZ'in, aksiyel hastalıkta etkili olmadığı fakat tekrarlayan üveiti azalttığı gösterilmiştir (92). SSZ, toksisitesi sık olup genellikle GİS semptomları, hepatik enzim anormallikleri, hematolojik anormallikler ve mukokutanöz bulguları içermektedir (86).

MTX, folik asit metabolizmasına müdahale eden bir antimetabolittir. MTX'in, AS ve diğer SpA'lı hastalarda, periferik artrit ve psöriazis çalışmalarının bazılarında etkili olduğu gösterilmişse de Aks-SpA tedavisinde RA'ya göre belirgin bir başarı elde edilememiştir (72). MTX'in etkilerini netleştirmek için uzun süreli ve büyük örneklemlerle yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (93). Artmış sistemik MTX maruziyeti ile uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu, miyelosupresyon, mukozit, hepatotoksisite ve ciddi vakalarda çoklu organ yetmezliğine neden olabilir (94).

LEF, DNA sentezi için gerekli olan pirimidin üretimi için kritik olan dihidroorotat dehidrojenaz (DOD) enzimini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eden bir

DMARD'dır (95, 96). LEF kullanımı SpA'lı hastalarda iyi araştırılmamış olup aksiyel tutulum için olmasa da periferik eklem tutulumunda etkili olabileceği düşünülmektedir (15, 72). LEF'in, RA'da radyografik olarak hastalık ilerlemesini geciktirmede MTX ve SSZ ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir. En yaygın görülen yan etkiler arasında GİS semptomları, alerjik reaksiyonlar, geri dönüşümlü alopesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme yer almaktadır (95, 96).

HCQ, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve RA gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir antimalaryal ilaçtır (97). Yaygın görülen yan etkileri arasında ağırlıklı olarak GİS semptomları, dermatolojik semptomlar ve oftalmolojik semptomlar yer almaktadır (96).

Kortikosteroidler ve çeşitli DMARD'lar, NSAİİ tedavisine dirençli veya intoleransı olan hastalar için kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin SpA'larda, RA gibi diğer romatizmal hastalıklara göre çok daha az etkili olduğu genel bir kanı olmasına rağmen, bu durumu doğrulayacak herhangi bir çalışma mevcut değildir (4). Yapılan bir çalışmada intravenöz kortikosteroid pulse tedavisinin ağrılı akut atakların geçici olarak giderilmesini sağladığı gösterilmiştir (98).

TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlar, AS tedavisinde devrim yaratmıştır (13) ve NSAİİ tedavisine yetersiz yanıt veren ve semptomları devam eden veya NSAİİ'lerin yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir (17). Güncel olarak AS'de kullanım için onaylanan TNF- $\alpha$  inhibitörleri arasında infliksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol ve golimumab bulunmaktadır (17).

İnfliksimab, TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan ve biyolojik aktivitesini bloke eden bir monoklonal antikordur. RA, AS ve crohn hastalığında kullanım için onaylanmıştır. 5 mg/kg dozundan intravenöz infüzyon olarak 6-8 haftada bir kullanılmaktadır (6).

Adalimumab, TNF- $\alpha$ 'nın etkilerini bloke eden bir insan monoklonal antikordur. Subkutan olarak iki haftada bir 40 mg dozda uygulanır (6).

Etanersept, insan IgG1'in Fc kısmına bağlı TNF reseptörünün dimerik bir füzyon proteindir (72). TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ve hücre yüzeyi TNF- $\alpha$  reseptörü ile birleşmesini engeller. Haftada bir kez 50 mg dozunda subkutan olarak uygulanır (6).

Sertolizumab pegol, polietilen glikole kimyasal olarak bağlı olan rekombinant insan Ig antijeni bağlayan fragman (Fab) parçası bileşiminden oluşan, zarla ilişkili ve çözüdür TNF- $\alpha$ 'yı nötralize eder. 2 haftada bir subkutan enjeksiyonla uygulanır ve iyi tolere edilir (96).

Golimumab, TNF- $\alpha$ 'nın çözüdür ve transmembran aktif formuna bağlanan ve böylece TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivitesini inhibe eden insan TNF- $\alpha$  monoklonal antikor kaynağıdır. Aktif AS tedavisi için 2009 yılında onaylanmıştır Ayda bir kez 50 mg subkutan dozda uygulanır (99). Sekukinumab, bir faz II denemesinde ve iki faz III klinik çalışmada aktif AS hatalığının semptomlarını kontrol ettiği gösterilen bir IL-17A inhibitörüdür (100).

TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı, fulminan mantar enfeksiyonları ve tüberkülozun yeniden aktivasyonu gibi fırsatçı enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilmekle birlikte artan malignite riski ve paradoksal olarak ek otoimmün bozuklukların gelişimi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (17). Nadir de olsa, TNF- $\alpha$  inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında pansitopeni ve aplastik anemi gelişen olgular bildirilmiştir. Özellikle ateş, solukluk, boğaz ağrısı ve kanama gibi durumlarda, klinisyenin bu olasılığı akılda tutması ve TNF- $\alpha$  inhibitörü alan hastalarda 3 -6 ay aralarla düzenli kan sayımı yapılması önerilmektedir (101).

### **2.3. TAM KAN SAYIMI (TKS) PARAMETRELERİ**

Günlük pratikte hastalarda en sık kullanılan kan testi TKS'dir (18, 19). TKS; WBC (monosit, nötrofil, eozinofil, lenfosit, bazofil, olgunlaşmamış veya atipik hücreler), hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi (RBC), eritrosit indeksleri [ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)], eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet, ortalama platelet volüm (MPV) hakkında bilgiler verir (18, 19, 102). TKS

hematolojik kanserlerin, enfeksiyonların, akut hemorajik durumların, alerjilerin ve immün yetmezliklerin teşhisinde gereklidir (18).

### 2.3.1. Beyaz Kan Hücresi (WBC)

WBC, 1 mL kanda bulunan nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve olgunlaşmamış veya atipik hücrelerin sayısıdır. WBC'nin yükselmesi lökositoz, WBC'nin azalması ise lökopeni olarak adlandırılır (103). WBC sağlıklı yetişkin bireyde 4,5-11 bin/ $\mu$ L kadardır (104). WBC sayıları bebeklerde daha yüksektir ve yenidoğanlar en yüksek WBC sayısına ve mutlak nötrofil sayısına sahiptir (105).

Lökositoz için ayırıcı tanı genişdir. Klinisyenlerin akut ve kronik lökositozu ayırt edebilmeleri ve lökositoz derecesini değerlendirebilmeleri tanı açısından gereklidir. WBC sayısı ne kadar yüksekse, önemli bir akut reaksiyon olasılığı o kadar yüksektir (104). Akut lökositozu yol açan durumlar arasında lökomoid reaksiyon, reaktif durumlar, enfeksiyonlar, akut alerjiler, aşı uygulamaları, hemoraji, akut hemoliz, sepsis, septik şok, gebelik, ilaçlar örnek verilebilir. Bunun yanında kronik lökositozu yol açan durumlar arasında sigara kullanımı, obezite, malignite, kronik alerji ve enfeksiyonlar örnek verilebilir (104).

#### 2.3.1.1. Nötrofil

Nötrofiller tarihsel olarak "doğuştan gelen bağışıklık sistemimizin askerleri" olarak tanımlanır. Enfeksiyon bölgesinde toplanan ve reaktif oksijen türleri üreterek mikroorganizmalara saldıran ve yakalayıp sindiren ilk hücre dizisidir. Ayrıca akut ve kronik inflamatuvar ortamlarda ve otoimmün bozukluklarda hayati bir rol oynarlar. Yetişkinlerde, WBC sayısının yaklaşık %60-%70'i periferik kanda dolaşan olgun nötrofillerdir. Nötrofiller 2,5-7 bin/ $\mu$ L kadar olup nötrofil değerlerinde artışa nötrofil, azalmaya ise nötropeni denilmektedir (106).

#### 2.3.1.2. Lenfosit

Lenfositler, WBC'nin yaklaşık %20-%40'ını temsil eder. Belirli etiyolojiye bağlı olarak farklı lenfosit alt grupları (T hücreleri, B hücreleri veya NK hücreleri) artabilir. Yetişkin hastalarda mutlak lenfosit sayısının (MLS) 4000 lenfosit/ $\mu$ L'nin üzerine çıkmasıyla tanımlanan lenfositoz, yaygın bir hematolojik anormalliktir.

MLS, periferik kandaki lenfosit yüzdesi ile WBC'nin çarpılması ile hesaplanır. Bakteriyel, viral, parazitik ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda, lenfoproliferatif hastalıklarda, ilaçlar ve ilaç ilişkili hipersensitivite gibi durumlarda lenfositoz görülebilmektedir (107).

### 2.3.2. Kırmızı Kan Hücresi (RBC)

RBC, gazların ve besinlerin insan vücudunda taşınmasından sorumlu olan kanın fonksiyonel bileşenidir. Olgun RBC bikonkav, diskoid bir şekle sahiptir ve çekirdeksizdir. Eşsiz şekli ve bileşimi, bu özel hücrelerin temel işlevlerini yerine getirmesine izin verir ve yaşam süresi yaklaşık 120 gündür (108).

### 2.3.3. Hemoglobin

Hemoglobin, hem içeren globülin proteinleri arasında en çok çalışılanıdır ancak henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. Birinci işlevi her ne kadar oksijen taşınması olsa da katalitik, nitrik oksit (NO) metabolizması; metabolik yeniden programlama, pH regülasyonu ve redoks dengesinin korunması gibi birden fazla işleve sahip çok fonksiyonlu bir moleküldür (109).

Hemoglobin laboratuvar eşik değerleri literatürlerde farklılık gösterse de genel olarak normal aralıklar şu şekildedir; Erkeklerde 13,5-18,0 g/dL, kadınlarda 12,0-15,0 g/dL, çocuklarda 11,0-16,0 g/dL, gebelikte trimestere bağlı olarak değişiklik gösterir, ancak genellikle 10,0 g/dL'den fazladır (110).

Eritrositler olarak da adlandırılan polisitemi, laboratuvar değerlendirmesinde artan hemoglobin ve hematokrit seviyeleri olarak belirtilen RBC kütleindeki artışı ifade eder (111). Anemi ise, RBC kütleindeki azalma olarak tanımlanır (110).

### 2.3.4. Hematokrit

"Hematokrit" terimi, İngilizcede kan anlamına gelen "hemato-" ve Yunanca hüküm, karar anlamına gelen "krites" sözcüklerinden türetilmiştir. Hematokrit, tam kana göre paketlenmiş RBC hacmini ölçer. Anemi veya polisitemi gibi durumları belirlemek ve ayrıca tedaviye yanıtı izlemek için kullanılan basit bir testtir (112).

Hematokrit değeri normal bir yetişkin erkekte, %40-%54 arasında, kadında ise %36-%48 arasındadır. Erkeklerde hematokrit değeri kadınlardan daha yüksektir. Hamile kadınlarda hemodilüsyona bağlı olarak hematokrit değeri daha düşüktür (112).

### 2.3.5. Eritrosit İndeksleri

MCV, MCH ve MCHC ilk olarak 1929'da Wintrobe tarafından kırmızı kan hücrelerinin boyutunu ve hemoglobin içeriğini tanımlamak için kullanılmıştır. Hemoglobin, hematokrit ve RBC değerleri biliniyorsa kırmızı kan hücre indeksleri hesaplanabilir. RDW ise RBC dağılım genişliği olarak tanımlanan indekstir (113).

#### 2.3.5.1. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)

MCV, RBC'nin ortalama boyutunu ve hacmini ölçen bir laboratuvar değeridir. Femtolitre (fL) olarak ifade edilir ve normal değeri 80 - 100 fL'dir (113, 114). MCV, anemi etiyolojisinin belirlenmesine ve aneminin sınıflandırılmasına yardımcı olur. Anemiler, MCV değerine göre; mikrositik anemi (MCV<80 fL), normositik anemi (MCV 80-100 fL) ve makrositik anemi (MCV>100 fL) şeklinde sınıflandırılır (110, 113, 114).

Mikrositik anemi sınıfında; demir eksikliği anemisi (DEA), kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemi, talasemiler yer almaktadır (110, 114).

Normositik anemi sınıfında; kronik hastalık anemisi, aplastik anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) yer almaktadır. Makrositik anemi sınıfında ise; alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidizm, B12 vitamini ve folat eksikliği, miyelodisplastik sendrom, ilaç kullanımı yer almaktadır (110, 114).

#### 2.3.5.2. Ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH)

MCH, RBC başına hemoglobin miktarını ölçer. MCH için normal değer aralığı  $29 \pm 2$  pikogram (pg)'dir (113).

#### 2.3.5.3. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)

MCHC, birim hacim başına hemoglobin miktarını gösterir. RBC'nin g/dL'si veya yüzde değeri olarak ifade edilir. MCHC için normal değerler  $34 \pm 2$  g/dL'dir.

#### 2.3.5.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)

RDW, RBC dağılım genişliğini belirtir ve yüzde olarak ifade edilir. RDW için normal değer aralığı %11,5-14,5'tur (113). RDW, anizositoz derecesinin iyi bir göstergesidir (113). RDW'nin en önemli klinik kullanımı, farklı anemi tiplerini değerlendirmek içindir (115, 116).

Aneminin çeşitli formları RDW yüksekliği ile kendini gösterebilir ve bu bulgu ayırıcı tanı için çok yardımcı olacaktır. Örneğin; RDW, DEA ile talasemi taşıyıcılığı ayırıcı tanısında faydalı olup DEA'da yüksek iken neredeyse talasemi taşıyıcılığında normal olarak saptanır. Daha yüksek RDW'li diğer anemi biçimleri hemolitik anemileri, kalıtsal sferositozu, B12 vitamini veya folat eksikliğini, MDS ilgili anemi kapsar (115).

RDW; cinsiyete, yaşa veya hematolojik varyasyona bağlı olmayan yeni bir inflamasyon göstergesidir (22). Kan transfüzyonu, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün bozukluklar ve kanser gibi diğer durumlarda da yükselebilir (115, 116).

#### 2.3.6. Platelet

Platelet, kan hücrelerinin en küçüğüdür, yalnızca megakaryosit sitoplazmasının parçalarıdır. Hemostazda kritik bir role sahiptir ve yüksek değerleri trombotik bozukluklara yol açabilir. Platelet yarı ömrü yaklaşık 10 gündür ve genç plateletler daha fazla fonksiyonel yeteneğe sahiptir (117). Dalak, dolaşımdaki plateletlerin yaklaşık üçte birini sürekli fakat geçici olarak depolar (118, 119). Yetişkinlerde normal plateletler seviyeleri 150-450 bin/ $\mu$ L aralığındadır (117).

Trombositopeni plateletler sayısının 150 bin/ $\mu$ L'den az olduğu durumdur (120). Trombositoz ise, plateletler sayısının 450 bin/ $\mu$ L'yi aştığı bir durumdur (117). Trombositopeni nedenleri arasında; immün trombositopenik purpura (İTP), ilaç ilişkili immün veya immün olmayan trombositopeni, kronik alkol kullanımı, gebelik, vitamin eksiklikleri, maligniteler, otoimmün hastalıklar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) ve benzeri durumlar yer almaktadır (120). Trombositoz, primer ve sekonder (reaktif) olarak iki gruba ayrılır Primer trombositoz, kemik iliği progenitör hücrelerinin platelet

üretiminin düzensiz anormalliğinden kaynaklanır. Genellikle miyeloproliferatif hastalık grubuyla ilişkilidirler (117). Sekonder trombositoz nedenleri arasında ise; inflamasyon, enfeksiyon, kanama, demir eksikliği, dalak yokluğu (fonksiyonel veya cerrahi), RA, hemoliz, alerjik reaksiyonlar ve benzeri gibi durumlar yer almaktadır (121).

#### 2.3.6.1. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)

Normalde otomatik kan analiz cihazları kullanılarak ölçülen MPV, dolaşımdaki ortalama platelet boyutunu yansıtır. Kemik iliğinde platelet sentezi ile hücre yıkımı arasındaki ilişkiyi gösterir. Normal bir MPV 7.5–11.5 fL aralığındadır. MPV, platelet işleviyle ilişkilidir ve çeşitli bozukluklarda biyobelirteç olarak platelet sayısından daha duyarlı olabilir. Aynı zamanda trombositopenik durumların ayırt edilmesinde yararlı bir araç olarak kullanılabilir (27). MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (26).

Artan MPV, daha büyük platelet hacmini gösterir. Büyük platelet, çeşitli proinflamatuvar ve trombotik ajanları salmada küçük boyutlu plateletten daha aktif olduğu bilinmektedir. Platelet'ler akut inflamasyon sırasında artarlar (122, 123). İTP, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), sepsis ve preeklampsi gibi durumlarda yüksek MPV'li trombositopeni görülür. Düşük MPV'li trombositopeni, düşük platelet üretimi olan örn. aplastik anemisi olan hastalarda tipiktir. Platelet sayısı yüksek olan hastalarda, yüksek bir MPV primer trombositozu düşündürürken, düşük bir MPV, enfeksiyon, inflamasyon veya malignitede görülen reaktif trombositozu düşündürmektedir (124).

Chu ve ark.'nın (125) 2010 yılında yapmış oldukları metaanalizinde, MPV yüksekliği akut miyokard enfarktüsünde ve sonrasında mortalite ile ve koroner anjiyoplastiyi takiben yeniden stenoz durumları ile ilişkili bulunmuştur. MPV, KVH olan bireylerde prognostik bir biyobelirteç olabilir (125). MPV sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiş olup veriler henüz çok azdır. Düşük bir MPV genellikle inflamatuvar durumlarla ilişkilidir (27).

MPV'nin, ülseratif kolit ve crohn hastalığında mevcut olan inflamasyondan ters yönde etkilendiği gösterilmiştir (26). MPV'nin, SLE'de de inflamatuvar süreçler ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (22).

### 2.3.7. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

NLO, nötrofil ve lenfosit hücre sayısından kolayca hesaplanır. Fizyolojik stres genellikle nötrofil sayısını artırır ve lenfosit sayısını azaltır, bu nedenle NLO'yu yükseltir. NLO yükselmesinin kesin mekanizması belirsizdir, ancak muhtemelen endojen kortizol ve katekolaminlerin bazı kombinasyonlarını içermektedir. Normal bir NLO yaklaşık 1-3 arasındadır (24).

Yapılan çalışmalar NLO'nun iyi bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir. Yüksek NLO değeri, sepsisli hastalarda (25) ve birçok solid tümörde (28) azalmış sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur. NLO, stabil KOAH olanlarda yüksek seyrederken alevlenme döneminde bu belirtecin daha da arttığı görülmüş olup, hastane mortalitesini öngörebileceği düşünülmektedir (23). Diğer birçok inflamatuvar belirteçten farklı olarak, NLO ucuzdur, kolayca bulunur ve geleneksel risk puanlarının ötesinde ek risk sınıflandırması sağlar (hastane içi ve uzun vadeli mortaliteyi tahmin etmek gibi) (20).

### 2.3.8. Platelet /Lenfosit Oranı (PLO)

PLO, akut inflamatuvar ve protrombotik durumlar nedeniyle platelet ve lenfosit sayılarındaki değişimleri ortaya koyan bilgilendirici bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (126). PLO değeri kolayca hesaplanabilir ve yaygın olarak kullanılır (21). PLO dalgalanmaları, altta yatan çok yönlü immün-inflamatuvar reaksiyonlar bağlamında yorumlanabilir. Bu parametredeki dalgalanmalar diğer sistemik inflamasyon belirteçleriyle, özellikle NLO ile pozitif korelasyon gösterir (126). Yüksek PLO, inflamasyonu, ateroskleroza ve platelet aktivasyonunu yansıtır ve akut pulmoner emboli hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (30). PLO'nun klinik uygulamada nasıl kullanılabilirliğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (21).

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Genel Dahiliye polikliniğinde 01 Eylül 2014 - 01 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankilozan Spondilit tanısı ile biyolojik ajan tedavisi alan ve tarafımızca takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalara ait anamnez notları, laboratuvar değerleri, tıbbi görüntüleme kayıtları, patoloji raporları ve reçete kayıtlarına hastane otomasyon sisteminde kayıtlı veriler aracılığıyla erişim sağlanmıştır.

#### **3.2. Dahil Edilme Kriterleri**

Taranılan hastalar içinden; istenilen verileri tam olan, 18 yaş ve üzeri, aktif hematolojik/malign hastalık veya enfeksiyöz hastalığı bulunmayan, ilk defa biyolojik ajan tedavisi gören ve aynı biyolojik ajanı en az 12 ay kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.3. Dışlama Kriterleri**

Taranılan hastalar içinden; 18 yaş altında olan, aktif hematolojik/malign hastalık veya enfeksiyon hastalığı bulunan, istenilen verilerinde eksiklik olan, hastanemizde takipsiz olan, biyolojik ajan tedavisi görmeyen ya da biyolojik ajan tedavisi ilk 12 ay içinde kesilen veya değiştirilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.4. Demografik Özellikler, Klinik Bilgiler ve Laboratuvar Değerlendirilmesi**

Hastaların cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, doğum yılı, tanı anındaki yaşı ve biyolojik tedavi başlanılan yaşı, hangi biyolojik tedaviyi ne kadar süre kullandığı, biyolojik ajana klinik yanıt olup olmadığı, HLA-B27 durumları kaydedilmiştir.

Hastaların biyolojik ajan ile tedavinin 0. 3. 6. ve 12.ayındaki TKS parametreleri (WBC, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, platelet, NLO, PLO, MPV), ESH ve CRP değerleri not edilmiştir. Hastaların tedaviye başlamadan önceki kreatinin değerleri ve tanı anındaki CRP ve ESH değerleri de kaydedilmiştir. Hasta

seçiminde biyolojik ajan kullanımında DMARD tedavisi sonrasında kullanılan ilk biyolojik ajan olması ve en az 12 aylık süre boyunca kullanılmış olmasına dikkat edilmiştir.

TKS parametreleri hastanemizde bulunan Sysmex XN-3000 cihazı ile değerlendirilmiş olup çalışmamızda kullanılan referans aralık değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** TKS parametreleri referans aralık değerleri

	Referans Aralık	
	Erkek	Kadın
WBC (bin/ $\mu$ L)	3,8-11,0	
Lenfosit (bin/ $\mu$ L)	1,1-3,6	
Nötrofil (bin/ $\mu$ L)	2,0-7,9	
Platelet (bin/ $\mu$ L)	150-400	
MPV (fL)	9,1-12,1	
Hemoglobin (g/dL)	13,5-17,0	12,0-15,0
Hematokrit (%)	40,0-50,0	36,0-44,0
MCV (fL)	81,8-98,0	
RDW (%)	11,4-14,7	

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, TKS: Tam kan sayımı

Çalışmamızda anemi; hemoglobin düzeyinin kadınlarda <12 g/dl ve erkeklerde <13,5 g/dl, polisitemi; hemoglobin düzeyinin kadınlarda >15 g/dl ve erkeklerde >17 g/dl, lökopeni; WBC sayısının <3,8 bin/ $\mu$ l, lökositoz; WBC sayısının >11 bin/ $\mu$ l, trombositopeni; platelet sayısının <150 bin/ $\mu$ l ve trombositoz; platelet sayısının >400 bin/ $\mu$ l olması olarak tanımlanmıştır. MCV değerinin <81,8 fl'nin olması düşük MCV, >98 fl'nin olması ise yüksek MCV olarak kabul edilmiştir.

ESH değerleri VacuPlus ESR-120 cihazı ile çalışılmıştır. ESH >20 mm/saat olan hastalar pozitif/yüksek,  $\leq$ 20 mm/saat olan hastalar negatif/normal olarak kabul edilmiştir. CRP değerleri Seroloji BN2 cihazı ile çalışılmıştır. CRP >5 mg/L olan hastalar pozitif/yüksek,  $\leq$ 5 mg/L olan hastalar negatif/normal olarak kabul edilmiştir. Kreatinin değeri Cobas 6000 c501 cihazı ile çalışılmıştır. Kreatinin referans değerleri 0,4 – 1,4 mg/dl'dir.

Hastaların 0. ay ve 12.ay arasındaki hemoglobin, platelet, MPV, PLO, NLO, CRP ve ESH değerlerinin arasındaki fark; 0.aydaki değerlerden 12.aydaki değerler çıkarılarak elde edilmiştir. Elde edilen bu değişim değerleri ‘Δ’ simgesi ile gösterilmiştir.

Hastaların biyolojik ajan tedavisine yanıtları hem klinik durumları hem de laboratuvar (ESH ve CRP) değerlerine göre gruplandırılmıştır. Klinik yanıtı göre gruplama yapılırken hastaların biyolojik ajan tedavisi ile mevcut şikayetlerinde gerileme ve kliniklerinde rahatlatma çeşitli skorlamalar kullanılarak sorgulanmış olup değerlendirilen parametrelerde aktif düzelme saptanan hastalar klinik yanıt var olarak kabul edilmiştir. Laboratuvar yanıtları değerlendirilirken hastaların tanı zamanı ve TNF-α inhibitör ilaçlar başlanırken ölçülen ESH ve CRP değerleri göz önünde bulundurulmuştur. Ölçülmüş olan her iki değeri normal aralıkta olan hastalar laboratuvar yanıt değerlendirmesinden dışlanmıştı. Kalan hastalar ise tedavinin 3,6 ve 12. aylarında ölçülmüş olan ESH ve CRP değerlerine göre 2 gruba ayrılmıştır; normal aralıkta seyreden hastalar ‘CRP/ESH yanıtı’ kabul edilirken değerleri yüksek seyreden hastalar ‘CRP/ESH yanıtı’ olarak kabul edilmiştir. Biyolojik ajanların kullanımında gözlenmiş olan yan etkiler de kayıt altına alınmıştır.

Belirtilen çalışmaların ışığında planladığımız bu retrospektif çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye BD’da Eylül 2014-Eylül 2021 tarihleri arasında değerlendirilmiş olan AS hastalarında kullanılan biyolojik ajanların hastaların TKS parametreleri üzerindeki etkilerinin ve hematolojik yan etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (version 25.0, SPSS Inc.) paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirildi. Araştırmada kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edilirken, sürekli değişkenlerden normal dağılımlı olanlar aritmetik ortalama ± standart sapma (SS) ile normal dağılımlı olmayanlar ise ortanca, en düşük-en yüksek değerlerle (min-maks.) ve çeyrekler arası aralık (IQR) değerleri kullanılarak ifade edildi. Kategorik verilerin

karşılaştırılmasında “Pearson Ki-kare Testi” kullanıldı. Verilerimiz normal dağılıma uymadığı için sürekli değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U testi” kullanılırken bağımlı iki grupta karşılaştırılmasında ise “Wilcoxon Signed-Rank test” kullanıldı. Hastaların 0. ve 12.ayındaki hemoglobin, platelet, MPV, PLO, NLO değerlerindeki değişimin CRP ve ESH değerlerindeki değişimle korelasyonu non-parametrik testlerden ‘Spearman’s Rho Testi’ ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri tüm testler için  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.6. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni**

Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 29/12/2021 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/ 819 sayı ve OMÜ KAEK 2021/592 karar no’lu yazısı ile onay alınmıştır.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda 01 Eylül 2014 – 01 Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizde AS tanı kodu girişi olan 3778 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çalışma kriterlerine uygun olduğu tespit edilen 270 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 104'ü (%38,5) kadın, 166'sı (%61,5) erkekti ve tanı yaşı ortalaması  $31,2 \pm 10,2$  (13-67) yılı. Hastaların biyolojik ajana başlama yaş ortalaması  $33,6 \pm 10,7$  (18-67) yıl olup biyolojik ajan kullanım süreleri ortalama  $44,3 \pm 20,8$  (12-84) aydı. Hastaların kreatinin değerlerinin ortalaması  $0,74 \pm 0,17$  (0,45-1,4) mg/dl idi. Hastaların 78 (%28,9)'inin aile öyküsünde AS olduğu ve 68 (%25,2)'inin sigara kullandığı tespit edildi. Toplam 102 hastanın HLA-B27 sonucuna ulaşıldı ve 64 (%62,7) hastada pozitif olduğu saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Tüm Hastalar (n:270)		
	Medyan (IQR)	Ortalama $\pm$ SS	Min.-Maks.
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	29 (15)	$31,2 \pm 10,2$	13-67
<b>Biyolojik ajan başlanma yaşı (yıl)</b>	31,5 (16)	$33,6 \pm 10,7$	18-67
<b>Takip süresi (ay)</b>	42 (33)	$44,3 \pm 20,8$	12-84
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,73 (0,18)	$0,74 \pm 0,17$	0,45-1,4
	<b>Sayı (%)</b>		
<b>Cinsiyet (kadın)</b>	104 (%38,5)		
<b>Aile öyküsünde AS varlığı</b>	78 (%28,9)		
<b>Sigara kullanımı</b>	68 (%25,2)		
<b>HLA-B27 (pozitif)</b>	64/102 (%62,7)		

n: Sayı, IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, AS: Ankilozan spondilit, HLA: İnsan lökosit antijeni

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde en sık hipertansiyon (%7,0), ailevi akdeniz ateşi (%5,2) ve DM (%4,4) saptandı. Hastaların 212'sinde (%78,5) ise eşlik eden herhangi bir hastalık olmadığı görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8.** Eşlik eden hastalıklar

<b>Eşlik Eden Hastalıklar</b>	<b>n (270)</b>	<b>%</b>
Hastalık yok	212	78,5
Hipertansiyon	19	7,0
Ailevi Akdeniz ateşi	14	5,2
Diyabetes mellitus	12	4,4
Hipotiroidi	9	3,3
Kardiyovasküler hastalık	4	1,5
Behçet hastalığı	3	1,1
Hipertiroidi	1	0,4

n: Sayı

Çalışmamızdaki hastalarda kullanılan biyolojik ajanların hepsinin TNF- $\alpha$  inhibitörleri grubuna ait olduğu görüldü. Kullanılan biyolojik ajanlar incelendiğinde 96 hastada (%35,6) adalimumab, 76 hastada (%28,1) golimumab, 46 hastada (%17) etanersept, 30 hastada (%11,1) infliksimab ve 22 hastada (%8,1) sertolizumab kullanıldığı görülmüştür. Hastaların TNF- $\alpha$  inhibitörlerini kullanım süresi ortalama olarak adalimumab için  $44,3 \pm 21,2$  (12-84), golimumab için  $45,5 \pm 19,2$  (13-84), etanersept için  $43,3 \pm 21,2$  (13-84), infliksimab için  $50 \pm 23,7$  (15-84) ve sertolizumab için ise  $35,4 \pm 17,6$  (15-82) aydı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların kullandığı biyolojik ajanların kullanım süresi ve oranı

<b>TNF-<math>\alpha</math> inhibitörleri</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Kullanım süresi (ay)</b>		
			<b>Ortalama <math>\pm</math>SS</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Min-Maks</b>
Adalimumab	96	35,6	$44,3 \pm 21,2$	42 (31)	12-84
Golimumab	76	28,1	$45,5 \pm 19,2$	46 (28)	13-84
Etanersept	46	17	$43,3 \pm 21,2$	36 (35)	13-84
İnflksimab	30	11,1	$50 \pm 23,7$	47 (40)	15-84
Sertolizumab	22	8,1	$35,4 \pm 17,6$	28 (23)	15-82

n: Sayı, IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Çalışmamızdaki aynı biyolojik ajanı 1 yıl kullanabilmiş olan 270 hastanın 9'unda (%0,33) geliştiği saptanan yan etkiler; etanersept ve adalimumab kullananlarda psöriatik lezyonlar (2'şer hasta), golimumab kullananlarda psöriatik lezyonlar (1 hasta) ve akne (1 hasta) ve sertolizumab kullananlarda ayaklarda döküntü (1 hasta),

akne (1 hasta) ve gribal semptomlar (1 hasta) olarak bildirilmiştir. İnfliksımab kullananlarda tedavi süresince yan etki görülmemiştir.

Çalışmadaki hastaların 252 (%93,3)'sinde biyolojik ajan tedavisine iyi klinik yanıt izlenmiştir. Hastaların tanı sırasında ve biyolojik ajanla tedavi öncesindeki CRP ve ESH değerleri incelendiğinde sırasıyla 59 (%21,9) ve 104 (%38,5) hastanın normal aralıkta değerlere sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların 12. aydaki değerlendirmelerinde ise başlangıçta CRP değeri yüksek olan 211 hastanın %75,4 (159)'ünde CRP yanıtının sağlandığı ve başlangıçta ESH değeri yüksek olan 166 hastanın %68,1 (113)'inde ESH yanıtının sağlandığı saptanmıştır. Biyolojik ajanla tedavi öncesinde NSAİİ ve DMARD kullanan hasta sayısı sırasıyla 221 (%81,9) ve 162 (%60)'dir. Biyolojik ajanla birlikte tedavinin 12.ayında NSAİİ ve DMARD kullanan hasta sayısı sırasıyla 103 (%38,1) ve 17 (%6,3)'tir (Tablo 10).

**Tablo 10.** Biyolojik ajana klinik, ESH ve CRP yanıtı ile tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ-DMARD ilaç kullanım durumları

	Sayı (%)
<b>Biyolojik ajana klinik yanıt (iyi)</b>	252/270 (%93,3)
<b>Biyolojik ajana CRP yanıtı olan</b>	159/211 (%75,4)
<b>Biyolojik ajana ESH yanıtı olan</b>	113/166 (%68,1)
<b>Biyolojik ajan öncesi NSAİİ kullanan</b>	221 (%81,9)
<b>Biyolojik ajan öncesi DMARD kullanan</b>	162 (%60)
<b>Biyolojik ajan + NSAİİ kullanan</b>	103 (%38,1)
<b>Biyolojik ajan + DMARD kullanan</b>	17 (%6,3)

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç

Takip edilen hastalarda klinik yanıtın laboratuvar yanıt (ESH ve CRP) ile ilişkisi değerlendirildiğinde klinik yanıt ile ESH yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmazken ( $p=0,319$ ), CRP yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p=0,028$ ).

Kullanılan biyolojik ajana göre hastalarda klinik ve CRP yanıtları Tablo 11'de gösterilmiştir. Sertolizumab ile klinik yanıt olmayan hasta bulunmazken CRP yanıtı açısından da en yüksek oran sağlandığı (%90) görüldü. En düşük klinik yanıt adalimumab ile sağlanırken (%89,6), en düşük CRP yanıtı Golimumab ile sağlandığı

görüldü (%69). Klinik ya da CRP yanıt durumları açısından ilaçlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,34, p=0,263, sırasıyla).

**Tablo 11.** Kullanılan biyolojik ajana göre hastalarda klinik ve CRP yanıtları

	Adalimumab (n:96) n (%)	Golimumab (n:76) n (%)	Etanercept (n:46) n (%)	Infliksimab (n:30) n (%)	Sertolizumab (n:22) n (%)	P*
<b>CRP Yanıt yok</b>	20 (28,2)	18 (31,0)	8 (21,6)	4 (16,0)	2 (10,0)	0,263
<b>Klinik Yanıt yok</b>	10 (10,4)	4 (5,3)	3 (6,5)	1 (3,3)	0 (0)	0,34

n: sayı, CRP: C-reaktif protein. \*Pearson Ki-kare Tes

Hastaların cinsiyete göre biyolojik ajan tedavisine klinik yanıt durumları Tablo 12’de gösterilmiştir. Hastaların 252 (%93,3)’sinde biyolojik ajana iyi klinik yanıt olduğu görülmüştür. Cinsiyete göre tedaviye klinik yanıt oranı erkek ve kadın hastalarda sırasıyla %94,6 (157) ve %91,3 (95) olarak saptanmıştır. Biyolojik ajan tedavisine klinik yanıtta cinsiyete açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,3).

**Tablo 12.** Cinsiyete göre biyolojik ajan tedavisine klinik yanıt

	Klinik Yanıt		P*
	Yok-n (%)	Var- n (%)	
<b>Erkek</b>	9 (5,4)	157 (94,6)	0,3
<b>Kadın</b>	9 (8,7)	95 (91,3)	

n: sayı \*Pearson Ki-kare Test

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ilk tanı zamanındaki ve biyolojik ajanla 12 aylık tedavi süresince (biyolojik ajan başlarken-0. ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda) CRP ve ESH değerleri Tablo 13’te gösterilmiştir. Tanı anındaki ortalama CRP değeri  $19,4 \pm 24,1$  mg/L ve ortalama ESH değeri  $33,6 \pm 24,8$  mm/saat olduğu saptanırken biyolojik ajanla tedavinin 12. ayında ortalama CRP değeri  $4,1 \pm 9,5$  mg/L ve ortalama ESH değeri  $15,1 \pm 14,5$  mm/saat olarak saptanmıştır.

**Tablo 13.** Hastaların tanı ve biyolojik ajanla 12 aylık tedavi süresince CRP ve ESH değerleri

		<b>Tanı</b>	<b>0.ay</b>	<b>3.ay</b>	<b>6.ay</b>	<b>12.ay</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	10,5 (21,6)	8,9 (22)	0 (5,2)	0 (6,1)	0 (5,1)
	<b>Ortalama±SS</b>	19,4 ± 24,1	19,4 ± 28,8	4,8 ± 12,4	4,6± 10,7	4,1 ± 9,5
	<b>Min-Maks</b>	0-132	0-175	0-97,6	0-101	0-88,3
<b>ESH (mm/saat)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	29 (38)	29,5 (38)	9 (17)	9 (16)	10 (14)
	<b>Ortalama±SS</b>	33,6 ± 24,8	32,6 ± 24,9	15,4± 16,3	15,9± 15,9	15,1± 14,5
	<b>Min-Maks</b>	1-102	1-130	1-97	1-94	1-75

n: Sayı, IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Çalışmamızdaki hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0.ayında, 3.ayında, 6.ayında ve 12.ayında ölçülen TKS parametrelerinin medyan, ortalama ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla Tablo 14, 15, 16 ve 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0.ayında ölçülen TKS parametreleri

	<b>Tüm Hastalar (n:270)</b>			
	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>WBC (bin/µL)</b>	8,0 (2,7)	8,0 ± 2,2	3	18,3
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,4 (2,6)	13,4 ± 1,8	8,7	18,1
<b>Hematokrit (%)</b>	40,8 (7,3)	40,9 ± 4,7	31	52,2
<b>MCV (fL)</b>	85,1 (7,5)	84,9 ± 6,4	65,9	110,2
<b>RDW (%)</b>	13,6 (1,6)	14,0 ± 1,4	11,7	19,8
<b>Platelet (bin/µL)</b>	293 (114)	300 ± 82	36	588
<b>MPV (fL)</b>	10,5 (1,3)	10,5 ± 1,0	7,3	14,4
<b>Lenfosit (bin/µL)</b>	2,0 (0,7)	2,1 ± 0,6	0,37	4,16
<b>Nötrofil (bin/µL)</b>	4,9 (2,2)	5,1 ± 1,9	1,67	15,33
<b>PLO</b>	140,3 (76,6)	152,6 ± 65,1	12,04	681,08
<b>NLO</b>	2,3 (1,3)	2,6 ± 1,3	0,74	9,58

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, n: sayı

**Tablo 15.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 3. ayında ölçülen TKS parametreleri

	<b>Tüm Hastalar (n:270)</b>			
	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>WBC (bin/μL)</b>	7,3 (2,4)	7,4 ± 1,9	3,28	15,4
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,9 (2,8)	13,9 ± 1,8	9,1	18,3
<b>Hematokrit (%)</b>	42,1 (6,8)	41,9 ± 4,7	30,2	52,8
<b>MCV (fL)</b>	85,5 (7,7)	85,0 ± 6,4	65,2	106,9
<b>RDW (%)</b>	13,6 (1,8)	14,0 ± 1,5	10	21,7
<b>Platelet (bin/μL)</b>	260 (82)	265 ± 66	108	524
<b>MPV (fL)</b>	10,6 (1,3)	10,7 ± 1,1	8,3	14,8
<b>Lenfosit (bin/μL)</b>	2,3 (0,8)	2,4 ± 0,6	0,77	4,31
<b>Nötrofil (bin/μL)</b>	4,0 (1,6)	4,2 ± 1,5	1,39	12,02
<b>PLO</b>	107,3 (46,8)	115,3 ± 40,8	52,6	281,8
<b>NLO</b>	1,6 (0,8)	1,8 ± 0,8	0,69	7,24

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, n: sayı

**Tablo 16.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 6. ayında ölçülen TKS parametreleri

	<b>Tüm Hastalar (n:270)</b>			
	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>WBC (bin/μL)</b>	7,4 (2,6)	7,6 ± 2,0	3,87	18,5
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	14,2 (2,8)	14,1 ± 1,8	9	18,7
<b>Hematokrit (%)</b>	42,2 (7,0)	42,2 ± 4,7	28,3	53,3
<b>MCV (fL)</b>	86,0 (7,7)	85,7 ± 6,4	64	106,8
<b>RDW (%)</b>	13,3 (1,6)	13,7 ± 1,5	11,2	21
<b>Platelet (bin/μL)</b>	266 (89)	267 ± 65	116	563
<b>MPV (fL)</b>	10,6 (1,3)	10,6 ± 1,0	8,4	14,6
<b>Lenfosit (bin/μL)</b>	2,3 (0,8)	2,5 ± 0,7	1,14	4,84
<b>Nötrofil (bin/μL)</b>	4,0 (2,1)	4,3 ± 1,7	1,24	12,6
<b>PLO</b>	106,9 (48,8)	114,4 ± 37,2	46,2	275,4
<b>NLO</b>	1,6 (0,8)	1,8 ± 0,9	0,46	8,57

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, n: sayı

**Tablo 17.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 12. ayında ölçülen TKS parametreleri

	<b>Tüm Hastalar (n:270)</b>			
	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>WBC (bin/<math>\mu</math>L)</b>	7,5 (2,4)	7,8 $\pm$ 1,9	4,3	16,4
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	14,3 (2,6)	14,2 $\pm$ 1,8	8,8	18,1
<b>Hematokrit (%)</b>	42,4 (6,9)	42,2 $\pm$ 4,5	29,9	52,6
<b>MCV (fL)</b>	85,8 (8,2)	85,5 $\pm$ 5,9	65,2	100,5
<b>RDW (%)</b>	13,2 (1,2)	13,5 $\pm$ 1,3	11,2	21,7
<b>Platelet (bin/<math>\mu</math>L)</b>	261 (86)	262 $\pm$ 59	122	491
<b>MPV (fL)</b>	10,6 (1,5)	10,7 $\pm$ 1,2	8,2	16,9
<b>Lenfosit (bin/<math>\mu</math>L)</b>	2,5 (0,9)	2,6 $\pm$ 0,7	0,91	5,4
<b>Nötrofil (bin/<math>\mu</math>L)</b>	4,1 (1,9)	4,3 $\pm$ 1,6	1,53	13,46
<b>PLO</b>	101,9 (40,2)	109,4 $\pm$ 36,9	48,5	291,2
<b>NLO</b>	1,6 (0,8)	1,9 $\pm$ 1,3	0,54	14,79

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, n: sayı

Takip edilen hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 3. ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir. Hastalarda, tedavinin 3. ayında başlangıca göre WBC, platelet, nötrofil, NLO, PLO, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma ( $p < 0,001$ , her biri için) gözlenirken hemoglobin, hematokrit, MPV ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma görülmüştür ( $p < 0,001$ , her biri için). Ancak MCV ve RDW değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p = 0,874$ ,  $p = 0,864$ , sırasıyla).

**Tablo 18.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 3. ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması

	0. Ay	3. Ay	P*
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
WBC (bin/ $\mu$ L)	8,0 (2,7)	7,3 (2,4)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,4 (2,6)	13,9 (2,8)	<0,001
Hematokrit (%)	40,8 (7,3)	42,1 (6,8)	<0,001
MCV (fL)	85,1 (7,5)	85,5 (7,7)	0,874
RDW (%)	13,6 (1,6)	13,6 (1,8)	0,864
Platelet (bin/ $\mu$ L)	293 (114)	260 (82)	<0,001
MPV (fL)	10,5 (1,3)	10,6 (1,3)	<0,001
Lenfosit (bin/ $\mu$ L)	2,0 (0,7)	2,3 (0,8)	<0,001
Nötrofil (bin/ $\mu$ L)	4,9 (2,2)	4,0 (1,6)	<0,001
PLO	140,3 (76,6)	107,3 (46,8)	<0,001
NLO	2,3 (1,3)	1,6 (0,8)	<0,001
CRP (mg/L)	8,9 (22)	0 (5,2)	<0,001
ESH (mm/saat)	29,5 (38)	9 (17)	<0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, n: sayı \*Wilcoxon-Sign Ranks test kullanılmıştır

Takip edilen hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 6. ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir. Hastalarda, tedavinin 6. ayında başlangıca göre WBC, RDW, platelet, nötrofil, NLO, PLO, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma ( $p < 0,001$ , her biri için) gözlenirken hemoglobin, hematokrit MPV, MCV ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma saptanmıştır ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,007$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ , sırasıyla).

**Tablo 19.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 6. ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması

	0. AY	6. AY	P*
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
WBC (bin/ $\mu$ L)	8,0 (2,7)	7,4 (2,6)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,4 (2,6)	14,2 (2,8)	<0,001
Hematokrit (%)	40,8 (7,3)	42,2 (7,0)	<0,001
MCV (fL)	85,1 (7,5)	86 (7,7)	0,002
RDW (%)	13,6 (1,6)	13,3 (1,6)	<0,001
Platelet (bin/ $\mu$ L)	293 (114)	266 (89)	<0,001
MPV (fL)	10,5 (1,3)	10,6 (1,3)	0,007
Lenfosit (bin/ $\mu$ L)	2,0 (0,7)	2,3 (0,8)	<0,001
Nötrofil (bin/ $\mu$ L)	4,9 (2,2)	4,0 (2,1)	<0,001
PLO	140,3 (76,6)	106,9 (48,8)	<0,001
NLO	2,3 (1,3)	1,6 (0,8)	<0,001
CRP (mg/L)	8,9 (22)	0 (6,1)	<0,001
ESH (mm/saat)	29,5 (38)	9 (16)	<0,001

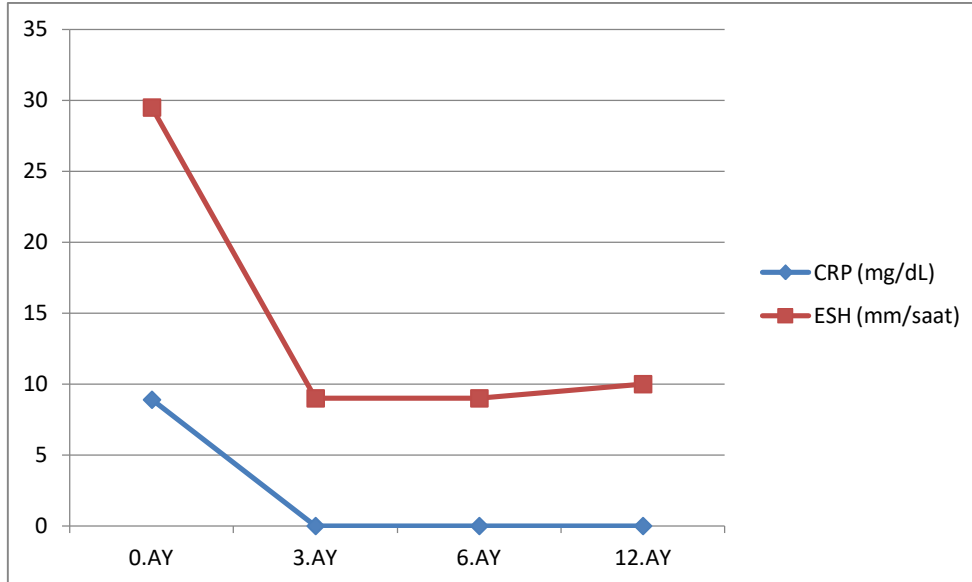
WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, n: sayı \*Wilcoxon-Sign Ranks test kullanılmıştır.

Takip edilen hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 12. ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20'de verilmiştir. Hastalarda, tedavinin 12. ayında başlangıca göre RDW, platelet, nötrofil, NLO, PLO, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma ( $p < 0,001$ , her biri için) gözlenirken hemoglobin, hematokrit MPV, MCV ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma saptanmıştır ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ ,  $p = 0,015$ ,  $p < 0,001$ , sırasıyla). Hastaların WBC değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p = 0,052$ ).

**Tablo 20.** Hastaların biyolojik ajan tedavisinin 0. ve 12.ayında ölçülen TKS parametreleri, CRP ve ESH'nin karşılaştırılması

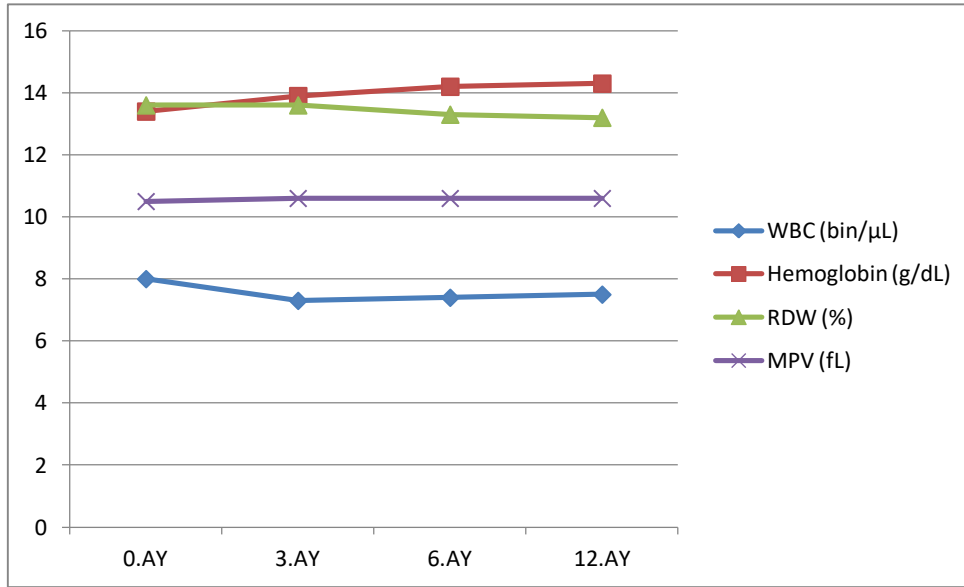
	0.AY	12. AY	P*
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
WBC (bin/ $\mu$ L)	8,0 (2,7)	7,5 (2,4)	0,052
Hemoglobin (g/dL)	13,4 (2,6)	14,3 (2,6)	<0,001
Hematokrit (%)	40,8 (7,3)	42,4 (6,9)	<0,001
MCV (fL)	85,1 (7,5)	85,8 (8,2)	0,015
RDW (%)	13,6 (1,6)	13,2 (1,2)	<0,001
Platelet (bin/ $\mu$ L)	293 (114)	261 (86)	<0,001
MPV (fL)	10,5 (1,3)	10,6 (1,5)	0,044
Lenfosit (bin/ $\mu$ L)	2,0 (0,7)	2,5 (0,9)	<0,001
Nötrofil (bin/ $\mu$ L)	4,9 (2,2)	4,1 (1,9)	<0,001
PLO	140,3 (76,6)	101,9 (40,2)	<0,001
NLO	2,3 (1,3)	1,6 (0,8)	<0,001
CRP (mg/L)	8,9 (22)	0 (5,1)	<0,001
ESH (mm/saat)	29,5 (38)	10 (14)	<0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TKS: Tam kan sayımı IQR: Çeyrekler arası aralık, n: sayı  
\*Wilcoxon-Sign Ranks test kullanılmıştır.



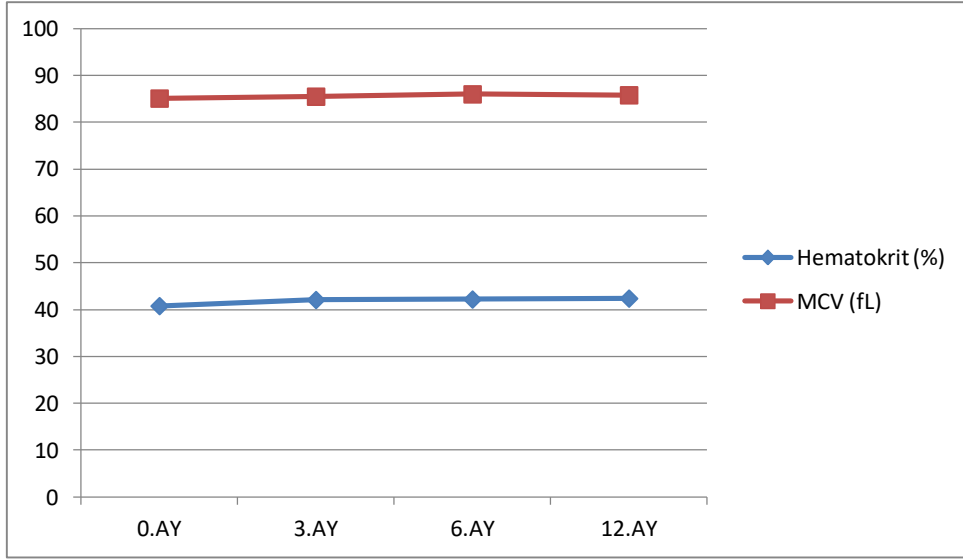
**Şekil 1.** CRP ve ESH'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca (3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda) ölçülen CRP ve ESH medyan değerlerinin aylara göre değişimi Şekil 1’de gösterilmiştir. Hastaların tedavi başlangıcına göre ESH ve CRP değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmanın tedavinin ilk 3 ayında daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. İlk 3 aydaki azalmanın daha sonraki aylarda ise tedavideki devamlılık ile korunduğu görülmüştür.

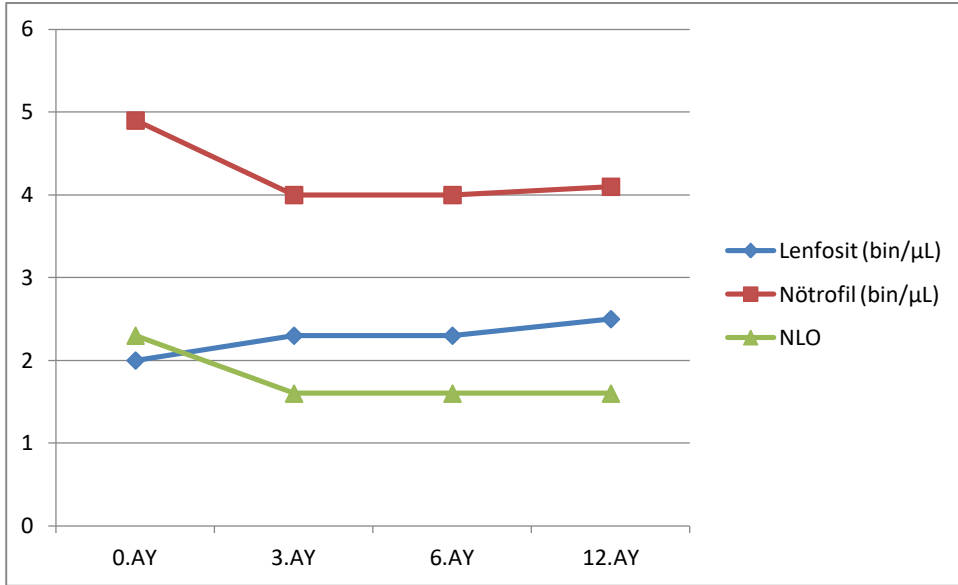


**Şekil 2. WBC, Hemoglobin, RDW ve MPV'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi**

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca ölçülen WBC, hemoglobin, RDW ve MPV medyan değerlerinin aylara göre değişimi Şekil 2’de gösterilmiştir. Hastaların hemoglobin, değerlerinin tedavi süresince arttığı, RDW değerinin ise tedavi süresince azaldığı görülmüştür. Hastaların MPV değerlerindeki değişimin ise daha dar bir aralıkta olduğu görülmüştür. Hastaların WBC değerlerinde ise tedavinin ilk 3 ayında başlangıca göre bir azalma olduğu fakat bu azalmanın tedavi ile korunamadığı görülmüştür. Hastaların WBC, hemoglobin ve RDW değerlerindeki belirgin değişikliğin yine tedavinin ilk 3 ayında olduğu dikkat çekmiştir.



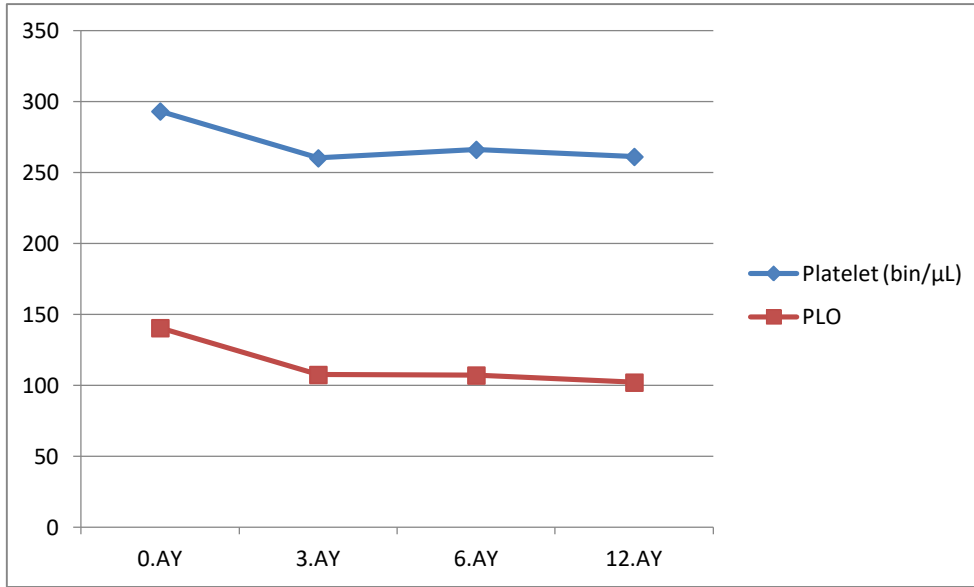
**Şekil 3. Hematokrit ve MCV'nin ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi**



**Şekil 4. Lenfosit, nötrofil ve NLO'nun ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi**

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca ölçülen hematokrit ve MCV medyan değerlerinin aylara göre değişimi Şekil 3'te gösterilmiştir. Hastaların tedavi başlangıcındaki değerlerine göre hematokrit ve MCV değerlerinde ilk 3 ayda daha belirgin olmak üzere tedavi süresince bir artış olduğu görülmektedir.

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca ölçülen lenfosit, nötrofil, ve NLO'nun medyan değerlerinin aylara göre değişimi Şekil 4'te gösterilmiştir. Hastaların tedavi sürecinde ilk 3 ayda daha belirgin olmak üzere nötrofil değerlerinin azaldığı ve lenfosit değerlerinin ise arttığı görülmüştür. Nötrofil ve lenfositlerin birbirlerine oranından elde edilen NLO'nun da azaldığı saptanmıştır.



**Şekil 5. PLT ve PLO'nun ölçülen medyan değerlerinin aylara göre değişimi**

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca ölçülen platelet ve PLO'nun medyan değerlerinin aylara göre değişimi Şekil 5'te gösterilmiştir. Hastaların tedavi süresince platelet ve PLO değerlerinde tedavi başlangıcına göre ilk 3 ayda daha belirgin olmak üzere bir azalma olduğu ve tedavi süresince de bu azalmanın korunduğu görülmektedir.

Çalışmamızdaki hastalarda biyolojik ajanla tedavinin 0. ve 12.ayında tespit edilen hematolojik durumların karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir. Tedaviye başlarken (0. ay) 4 hastada lökopeni saptanmış olup 12. ayda hepsi normale gelmiştir. Başlangıçta 20 hastada lokositoz, mevcut iken 12. ayda 17 hastada saptanmıştır (p=0,097). Tedavinin 0.ayında 101 olan anemili hasta sayısının tedavinin 12. ayında 43’e düşerek anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p<0,001). Tedavinin 12.ayında polisitemili hasta sayısının (n:15) tedavi başlangıcına (n:6) göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p<0,001). Tedavinin 12.ayında trombositopenili hasta sayısının (n:8) tedavi başlangıcına göre (n:4) iki kat arttığı (p<0,001) ve tedavinin 12.ayında trombositozlu hasta sayısının (n:4) tedavi başlangıcına göre (n:34) göre anlamlı oranda azaldığı görülmüştür (p=0,023).

**Tablo 21.** Biyolojik ajanla tedavinin 0. ve 12.ayında tespit edilen hematolojik durumların karşılaştırılması

	<b>0.ay n (%)</b>	<b>12.ay n (%)</b>	<b>P*</b>
<b>Lökopeni</b>	4 (%1,5)	0 (%0)	-
<b>Lökositoz</b>	20 (%7,4)	17 (%6,3)	0,097
<b>Anemi</b>	101 (%37,4)	43 (%15,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Polisitemi</b>	6 (%2,2)	15 (%5,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombositopeni</b>	4 (%1,5)	8 (%3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombositoz</b>	34 (%12,6)	4 (%1,5)	<b>0,023</b>

n: sayı, WBC: Beyaz kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi  
\*Pearson Ki-kare Test

Kullanılan biyolojik ajana göre 0. ve 12. aylarda hastalarda saptanan hematolojik durumlar Tablo 22’de verilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda biyolojik ajanlarla tedavinin 12.ayında lökopeni durumu görülmemiştir. Tedavide kullanılan biyolojik ajanların her biri ile 12.ayda anemi ve trombositoz durumları azalmıştır. Tedavide kullanılan etanersept ve sertolizumab ile 0.ay ve 12.ayda trombositopeni olmayıp, adalimumab, golimumab ve infliksimab ile trombositopeni durumunda artış görülmüştür. Biyolojik ajan tedavisinin 12.ayında polisitemi durumunda infliksimab

kullanımı ile değişiklik görülmezken diğer 4 ajan kullanımında da artış saptanmıştır. Etanersept ve infliksimab ile tedavinin 12.ayında lökositoz azalmış, adalimumab ve golimumab ile artmış ve sertolizumab ile değişiklik görülmemiştir.

**Tablo 22.** Kullanılan biyolojik ajana göre 0. ve 12. aylarda hastalarda saptanan hematolojik durumlar

		<b>Etanersept (n:46)</b>	<b>Adalimumab (n:96)</b>	<b>Golimumab (n:76)</b>	<b>Sertolizumab (n:22)</b>	<b>Infliksimab (n:30)</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>0.Ay</b>	<b>Lökopeni</b>	1 (2,2)	0 (0)	2 (2,6)	1 (4,5)	0 (0)
	<b>Lökositoz</b>	4 (8,7)	8 (8,3)	5 (6,6)	1 (4,5)	2 (6,7)
	<b>Anemi</b>	12 (26,1)	36 (37,5)	29 (38,2)	9 (40,9)	15 (50,0)
	<b>Polisitemi</b>	3 (6,5)	2 (2,1)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
	<b>Trombositopeni</b>	0 (0)	3 (3,1)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
	<b>Trombositoz</b>	8 (17,4)	15 (15,6)	3 (3,9)	1 (4,5)	7 (23,3)
<b>12.Ay</b>	<b>Lökopeni</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>Lökositoz</b>	1 (2,2)	9 (9,5)	6 (7,9)	1 (4,5)	0 (0)
	<b>Anemi</b>	5 (10,9)	17 (17,7)	13 (17,1)	3 (13,6)	5 (16,7)
	<b>Polisitemi</b>	5 (10,9)	5 (5,2)	4 (5,3)	1 (4,5)	0 (0)
	<b>Trombositopeni</b>	0 (0)	4 (4,2)	3 (3,9)	0 (0)	1 (3,3)
	<b>Trombositoz</b>	0 (0)	3 (3,1)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)

Hastaların 0 ve 12. aylardaki CRP yanıtlarına göre hematolojik durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 23). Tedavinin 0. ayında gruplar arasında sadece anemi varlığı açısından anlamlı fark bulunurken ( $p=0,033$ ) tedavinin 12. ayında lökositoz, anemi ve trombositoz durumları CRP yanıtı olan hasta grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür ( $p<0,001$ ,  $p=0,045$ ,  $p=0,018$ , sırasıyla). Anemideki azalma CRP yanıtı olan hasta grubunda %64,4 olurken CRP yanıtı olmayan hasta grubunda %53,5 olarak saptanmıştır.

**Tablo 23.** Hastaların 0 ve 12. aylardaki CRP yanıtlarına göre hematolojik durumlarının karşılaştırılması

		CRP Yanıtlı (n:159)	CRP Yanıtsız (n:52)	P*
		n (%)	n (%)	
<b>0.Ay</b>	<b>Lökopeni</b>	2 (%1,3)	1 (%1,9)	0,725
	<b>Lökositoz</b>	12 (%7,5)	7 (%13,5)	0,196
	<b>Anemi</b>	59 (%37,1)	28 (%53,8)	<b>0,033</b>
	<b>Polisitemi</b>	3 (%1,9)	0 (%0)	0,318
	<b>Trombositopeni</b>	0 (%0)	1 (%1,9)	0,080
	<b>Trombositoz</b>	24 (%15,1)	8 (%15,4)	0,960
<b>12.Ay</b>	<b>Lökopeni</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
	<b>Lökositoz</b>	4 (%2,5)	10 (19,2)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Anemi</b>	21 (%13,2)	13 (%25)	<b>0,045</b>
	<b>Polisitemi</b>	6 (%3,8)	2 (%3,8)	0,981
	<b>Trombositopeni</b>	4 (%2,5)	1 (%1,9)	0,807
	<b>Trombositoz</b>	1 (%0,6)	3 (%5,8)	<b>0,018</b>

n: sayı, CRP: C-reaktif protein. \*Pearson Ki-kare Test

Hastaların 0. ve 12. ayındaki hemoglobin, platelet, MPV, PLO, NLO, CRP ve ESH değerlerindeki değişiminin CRP ve ESH değişimleri ile korelasyonu Tablo 24'te verilmiştir. Buna göre, hastaların  $\Delta$ CRP ve  $\Delta$ ESH değerleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,001$ ). ESH ve CRP'deki düşüş, hemoglobindeki yükseliş ve platelet, PLO ve NLO değerlerindeki düşüş ile anlamlı olarak korele bulunmuştur ( $p<0,001$ , her biri için).  $\Delta$ CRP ve  $\Delta$ ESH ile  $\Delta$ MPV değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,167$ ,  $p=0,524$ , sırasıyla).

**Tablo 24.** Tedavinin 0. ve 12. ayındaki TKS parametreleri farklarının ( $\Delta$ ) CRP ve ESH farkları ( $\Delta$ ) ile ilişkilerinin değerlendirilmesi.

Spearman's rho		$\Delta$ CRP	$\Delta$ ESH
$\Delta$ Hemoglobin (g/dL)	CC	-0,436	-0,502
	<b>P* değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ PLT (bin/ $\mu$ L)	CC	0,470	0,554
	<b>P* değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ MPV (fL)	CC	-0,085	-0,039
	<b>P* değeri</b>	0,167	0,524
$\Delta$ PLO	CC	0,481	0,538
	<b>P* değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ NLO	CC	0,483	0,443
	<b>P* değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ ESH	CC	0,753	-
	<b>P* değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	-

CC, Korelasyon Katsayısı, MPV: Ortalama platelet hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLT: Platelet, PLO: Platelet lenfosit oranı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein  
\*Spearman's Rho testi' kullanılmıştır.

## 5.TARTIŞMA

AS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (1). Biyolojik ajanlar AS'li hastaların tedavisine önemli bir katkı sağlamıştır (17). Klinik takipte etkinlik ve yan etkileri değerlendirme açısından yaygın olarak kullanılan TKS parameterelerinin diğer inflamatuvar hastalıklarda da gösterildiği gibi AS hastalarında da hastalık aktivitesini gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (26, 29, 33, 34). Biyolojik ajanlarla tedavi sonrasında TKS parametrelerinden bazılarında anlamlı değişiklikler olduğunu gösteren ve bu değişimleri tedavi etkinliği ve inflamasyonda azalmanın göstergeleri olarak bildiren az sayıda çalışma mevcuttur (1, 35-37). Biz de çalışmamızda AS hastalarında kullanılan biyolojik ajan tedavileri sonrasında tüm TKS parametrelerinde oluşan değişimleri saptamayı ve yan etkileri bildirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza biyolojik ajan tedavisine ilk defa başlanılan ve 12 ay süreyle aynı biyolojik ajanı almış 270 hastayı dahil ettik. Bu hastaların 166'sı (%61,5) erkek olup tanı yaşı ortalaması  $31,2 \pm 10,2$  (13-67) yılı. Hastaların biyolojik ajana başlama yaş ortalaması  $33,6 \pm 10,7$  (18-67) yılı. Hastaların %28,9'inin aile öyküsünde AS mevcuttu. Önceden yapılan bir çalışmayla (1, 36) uyumlu olarak çalışmamızdaki bu bulgular da AS'nin, genç yaşlarda ve erkeklerde daha sık rastlanan bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Hastalığın görülmesinde aile öyküsü olması da önemli yer tutmaktadır (45, 127, 128).

Çalışmamızdaki hastaların %78,5'inde eşlik eden herhangi bir hastalık yoktu. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde ise en sık hipertansiyon (%7,0), ailevi akdeniz ateşi (%5,2) ve DM (%4,4) saptandı. Türkiye'deki hastalık prevalansları incelendiğinde hipertansiyon %31,8, DM %13,7 ve ailevi akdeniz ateşi prevalansı ise 1:1000 olarak bildirilmiştir (129-131). Ülkemizde AS hastalarında yapılan başka bir çalışmada da AS hastalarında hipertansiyon %17 ve DM %6 oranında saptanmıştır (132). Çalışmamızdaki hastalarda eşlik eden hastalıkların sıklığının ülke ortalamasından düşük olmasının düşük yaş ortalaması sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

AS patogenezinin oluşmasında; genetik faktörler, inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-7 vb gibi), enfeksiyonlar, mekanik stres ve barsak mikrobiyotasındaki bozukluk gibi birden fazla durum tanımlanmıştır (5). Bağışıklık yanıtının temel inflamatuvar araçlarından biri TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$ ; inflamasyona, adezyon moleküllerinin artışına, yeni damar oluşumuna, akut faz yanıtının artışına ve eklem kıkırdağı harabiyetiyle hücre infiltrasyonunda artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda parakrin bir şekilde IL-1 gibi diğer sitokinleri de uyararak kemik yıkımına da neden olmaktadır (89). İnflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı ve TNF- $\alpha$  serum seviyelerinin AS'li hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (89).

TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin, NSAİİ ve DMARD tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda kullanımı daha önce tedavi seçenekleri çok sınırlı olan bu hastalıkta devrim niteliğinde olmuştur. AS tedavisinde TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedavinin çok etkili olduğu ve hastalık aktivitesinde ani azalmaya, fonksiyonda ve spinal mobilitede iyileşmeye, ağrı yoğunluğunda azalmaya, akut faz reaktanlarında düşmeye, MRG'de inflamasyon belirtilerinde gerilemeye ve periferik artrit ve entezit durumlarında iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (5, 15, 16). İnfliksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab ve golimumab Türkiye'de mevcut olan ve AS tedavisi için onaylanmış TNF- $\alpha$  inhibitörleri olup bu ilaçlardan sadece infliksimab intravenöz yoldan uygulanmaktadır (6).

Çalışmamızdaki hastalarda kullanılan biyolojik ajanların hepsi de TNF- $\alpha$  inhibitörü olup %35,6 adalimumab, %28,1 golimumab, %17 etanersept, %11,1 infliksimab ve %8,1 sertolizumab kullanıldığı görülmüştür. Ülkemizde 68 RA ve 203 AS hastası ile yapılan bir çalışmada (1) AS'de kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçları ve oranları %43,8 etanersept, %26,6 infliximab, %20,6 adalimumab, %7,8 golimumab ve %0,9 sertolizumab olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %93,3'ünde biyolojik ajan tedavisine iyi klinik yanıt olmuştur. AS patogenezinde TNF- $\alpha$ 'nın rolünün aydınlatılmasının ardından, TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçların etkinlik açısından birbirinden üstün olmadığı bildirilmiş (89, 133) olup çalışmamızda da klinik ya da CRP yanıt durumları açısından ilaçlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi uygulanan merkezlere göre tercih edilen biyolojik ajanlar değişebilmekle birlikte çalışmamızda verilen oranların bir yıl boyunca devam edilebilmiş ve yüksek oranda

klirik yanıt alınmış biyolojik ajan tedavilerine ait oranlar olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç seçiminde hastaların mevcut özellikleri ve tedaviye uyum durumlarının da etkili olabileceği düşünölmelidir.

Çalışmamızda biyolojik ajanla tedavi sonrasında NSAİİ ve DMARD kullanan hasta sayısında ciddi azalma mevcuttur. Bunun nedenleri arasında biyolojik ajanla kullanımı ile yeterli tedavi yanıtı oluşması ve yan etkileri azaltma isteği olduğu düşünölmüştür. Ayrıca, DMARD'ların AS'de fiziksel işlev, omurga hareketliliği, ağrı, entezit gibi durumların tedavisinde yarar sağladığına dair kanıt gösterilememesi de bu durumu desteklemektedir (15, 16, 89).

AS tanısı için spesifik bir tanı testi olmamakla birlikte ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanları genellikle tanıya yardımcı olmaktadır. AS'li hastaların yarısından fazlasında CRP değerlerinde yükseklik görölmekle birlikte (6) hastalığın klinik bulguları mevcutken bile ESH ve CRP normal bulunabilmektedir (1, 26, 81). Çalışmamızda başlangıçta CRP ve ESH değerleri yüksek olan hastaların biyolojik ajan tedavisinin 12. ayındaki değerlerinde anlamlı azalma mevcuttur. Hastaların %75,4'ünde CRP ve %68,1'inde ESH yanıtı olmuştur. Tedavinin ilk 3 ayında CRP ve ESH değerlerindeki azalmanın belirgin olduğu ve tedavinin devamı ile sonraki aylarda da bu yanıtın korunduğu görölmüştür. Yapılan bir çalışmada AS'li hastaların tedavinin 3. ve 6. ayında ölçölen CRP ve ESH değerlerinin, tedavi öncesi ölçölen değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunduğu ve en belirgin azalmanın 3. ayda gerçekleştiği bildirilmiştir (1).

Bir derlemede kadın hastaların tanıda gecikme, yüksek hastalık aktivitesi ve düşük tedavi etkinliği nedeniyle daha yüksek hastalık yüküne sahip olduğu bildirilmiştir (134). Bizim çalışmamızda ise biyolojik ajan tedavisine klinik yanıtta cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine hastaların klinik yanıtının CRP yanıtı ile arasında ise anlamlı ilişki saptanırken ESH yanıtı ile arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu bulgumuzdan yola çıkarak TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımında klinik yanıtın CRP ile takip edilebileceği ancak ESH değerlerinin takipte kullanımının daha kısıtlı bir değerinin olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmadaki hastalarda tedavinin 12. ayında hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinde anlamlı bir artış saptanırken, RDW değerinde anlamlı bir azalma

görülmüştür. RDW seviyesinde yükselmenin AS ile ilişkili olduğu ve hastalık aktivitesini tahmin etmek için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (34). Bu nedenle, RDW'deki düşüş hastalık aktivitesindeki azalma ile açıklanabilir. Enginar ve ark (1) tarafından yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi sonrasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüş ancak MCV ve RDW'de anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürde AS'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaç tedavisi sonrası hemoglobin değerlerinde yükselme olduğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (97, 135).

Kronik hastalık anemisi normositer ve mikrositer anemi gruplarında yer almaktadır. Plazma demir seviyeleri düşük olma eğiliminde olduğundan DEA'sini taklit edebilir (110, 136). Kronik hastalık anemisinin patogenezi ile ilişkili ana unsurlar; IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  dahil inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği, retikuloendotelial sistemden demir salınımının azalması, eritropoietin desteğinin azalması ve kemik iliği öncülerinin yetersizliğidir (135-137). AS patogenezinde RDW'nin spesifik mekanizması ve fonksiyonel rolü hala tam olarak açık değildir. AS'li hastalarda görülen RDW seviyesinde artışa; eritrositlerin doğasını, demir metabolizmasını ve eritrositlerin ömrünü etkileyen inflamasyondaki artışın sebep olduğu düşünülmüştür (22). Bu bilgilerden ve çalışma verilerinden yola çıkarak hastaların hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinde artma, RDW değerinde azalma olmasının nedeninin TNF- $\alpha$  inhibitör ilaç kullanımı sonucunda inflamasyonun azalması olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmadaki hastalarda tedavinin 12. ayında platelet sayısında anlamlı bir azalma görülürken, MPV değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. MPV'nin, KVH ve otoimmün hastalıklar için prognostik bir biyobelirteç olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (27, 125). Ayrıca, MPV sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiş olup bu konuda henüz yeterli veri yoktur (27). Kısacık ve ark. (26) tarafından RA ve AS hastalarında yapılan bir çalışmada tedavi öncesinde aktif AS hastalarının platelet değerleri sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek ve MPV değerleri anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulguları destekler şekilde, tedaviden sonra AS hastalarının platelet değerlerinin azaldığı, MPV değerlerinin ise yükseldiği saptanmıştır. Plateletler; inflamasyon, ateroskleroz, otoimmünite ve tümör immünolojisi ile ilişkilendirilmiş hücrelerdir. MPV ise

trombosit reaktivitesini temsil etmektedir. Platelet sayısı yüksek hastalarda düşük bir MPV genellikle enfeksiyon, inflamasyon veya malignitede görülen reaktif trombositozu düşündürmektedir. Düşük bir MPV değeri genellikle inflamatuvar durumlarla ilişkilidir (27). Bu doğrultuda AS'li hastalarda başlangıçta olan inflamasyonun tedavide TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçlar kullanılmasıyla baskılandığı ve inflamasyonun azalması ile platelet değerleri düşerken MPV değerlerinde yükselme görüldüğünü düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalarda tedavi ile platelet değerlerindeki düşmenin ilk 3 ayda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada (138) ise AS'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanan platelet değerlerinin TNF- $\alpha$  inhibitör ilaç tedavisi ile belirgin olarak azaldığı ve bu azalmanın ilk 1 ayda daha fazla olup tedavi devamlılığı ile korunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 3. aydan önce TKS değerlerine bakılmadığı için platelet ve diğer parametrelerdeki anlamlı düşüş ve yükselişlerin ilk olarak hangi zamanda başladığına dair bir bulgumuz olmasa da 3. ayda saptadığımız düzelmelerin tedavi devamlılığı ile korunduğunu göstermiş bulunmaktayız.

Çalışmadaki hastalarda tedavinin 12. ayında WBC değerlerinde anlamlı bir değişiklik yok iken nötrofil değerlerinde anlamlı bir azalma ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma saptanmıştır. Başka bir çalışmada da tedavi ile WBC ve nötrofil değerlerinde anlamlı düşme ve lenfosit değerlerinde anlamlı yükselme bildirilmiştir (1). SİE, özellikle hastalığın erken döneminde CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve makrofajlarla infiltre olur ve yüksek seviyelerde TNF- $\alpha$  inflamatuvar seviyesi görülür. AS hastalarında CD8+ T hücreleri periferik kanda azalır ve sinovyal sıvıda artar, ancak bunların AS patogenezindeki rolü belirsizliğini korumaktadır (139). TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçların kullanımı ile nötrofilde azalma ve lenfositte artmanın inflamasyonun baskılanmasına ve TNF- $\alpha$  düzeylerindeki azalmaya bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hastalarda tedavi ile 12. ayda NLO ve PLO değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Literatürde AS'li hastalarda hastalık aktivasyonunun ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için NLO ve PLO'nun birlikte değerlendirildiği (1, 29, 140), sadece NLO'nun değerlendirildiği (36, 37) ve sadece PLO'nun değerlendirildiği (33, 35) çalışmalar mevcuttur. NLO ve PLO; basit, ucuz ve kolay erişilebilir parametreler olarak tanımlanmıştır (1, 29, 36). Çalışmamız da dahil olmak üzere tüm bu çalışmaların ortak sonucuna dayanarak NLO ve PLO'nun hastalık

aktivitesinin, inflamasyonun ve TNF- $\alpha$  inhibitör ilaçlara tedavi yanıtının değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hastaların 1 yıllık tedavi sonucunda oluşan CRP değişimi ile platelet, PLO, NLO ve ESH değerlerindeki değişimin pozitif korelasyon ve hemoglobindeki değişimin ise negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Song GG ve Lee YH (141) tarafından yapılan ve 11 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde AS'de RDW, PLO ve MPV parametrelerinin CRP ile ilişkisi incelenmiştir. Meta-analizde, AS grubunda RDW, PLO ve MPV'nin CRP ile pozitif korele olduğu gösterilmiş olup bu parametrelerin AS hastalarında inflamatuvar yanıtın veya hastalık aktivitesinin yeni biyobelirteçleri olarak kullanılabilirliği iddia edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda biz de çalışma verilerimize dayanarak özellikle platelet, NLO ve PLO değerlerindeki düşüşün ve hemoglobin değerlerindeki yükselmenin inflamatuvar yanıt göstergesi olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

TNF- $\alpha$  inhibitörü ajanların kullanımı ile tüberkülozun yeniden aktivasyonu, psöriazisin alevlenmesi, hepatit B virüs reaktivasyonu ve trombositopeni, nötropeni, hiperkoagulabilite, pansitopeni ve aplastik anemi gibi hematolojik yan etkiler de bildirilmiştir (142). Bu yan etkilerin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. TNF- $\alpha$ , konsantrasyonuna ve sitokinlerin mikroortamına bağlı olarak hematopoietik öncül hücrelerin in vitro büyümesi üzerinde ya uyarıcı ya da engelleyici bir etki ortaya çıkararak hematopoezi kontrol eden karmaşık bir sitokin ağının parçasıdır (143). Selby ve ark. (144) tarafından crohn hastalığı için infliksimab alan 15 yaşındaki bir erkek hastada İTP geliştiği ve Feltelius ve ark. (145) tarafından etanercept alan hastalarda trombositopeni, pansitopeni ve lökopeni gibi hematolojik yan etkiler geliştiği bildirilmiştir. Miehsler ve ark. (146) tarafından yapılan bir çalışmada IBD, RA, AS ve PsA olan hasta grubunda infliksimabın hematolojik yan etkilerinin genel insidansının düşük olduğu bildirilmiştir. IBD ve RA tedavisinde toplanan verilerde, nötropeni insidansının adalimumab için %0,6-%0,9 arasında ve infliksimab için %1,1-%5,7 arasında olduğu bildirilmiştir (143). Bathon ve ark. (147) etanercept alan RA hastalarında sporadik tekrarlamayan nötropeni için %16'lık bir oran bildirmiştir. Rajakulendran ve ark. (148) tarafından yapılan çalışmada TNF- $\alpha$  tedavisi alan alan

RA hastalarının %14,3'ünde geçici nötropeni geliştiği görülmüş ve bu oran infliksimab, adalimumab veya etanersept için de benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda ise tedavi ile lökopenik hasta kalmazken anemik ve trombositozlu hasta sayısı anlamlı düzeyde azalmış olup trombositopenik ve polisitemik hasta sayısı ise anlamlı düzeyde artmıştır. Hastaları CRP yanıtına göre değerlendirdiğimizde ise 12. ayda CRP yanıtı olmayan hastalarda lökositoz, anemi ve trombositoz durumlarının daha fazla görüldüğü, fakat tedavi sonrası artış gösteren trombositopeni ve polisitemi durumlarının CRP yanıtı ile ilişkisiz olduğu saptandı. Sonuç olarak bu bulgular, tedavi ile inflamasyonun baskılanması nedeniyle anemi ve trombositoz durumlarının düzeldiğini fakat tedavi sonrası artış gösteren trombositopeni ve polisitemi durumlarının ilaç yan etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmaların genel olarak AS'den farklı hasta gruplarında yapıldığını, AS dışındaki pek çok hastalıkta kortikosteroid dahil olmak üzere immünsüpresan nitelikli çok sayıda ilacın kullanıldığı ve altta yatan hastalık tutulumlarının da görülen hematolojik yan etkiler üzerinde etkilerinin olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Çalışmamızda biyolojik ajanların TKS parametreleri üzerindeki etki ve yan etkilerini göstermeyi amaçlarken AS hasta grubunun seçilmesinin nedeni de bu hastaların yaş ortalesinin genç, eşlik eden hastalıkların sıklığının az olması ve kortikosteroid dahil olmak üzere immünsüpresan tedavilerin daha az sıklıkta kullanılmasıdır. Çalışmamız hastaların 1 yıllık takiplerini içermektedir. Daha uzun vade biyolojik ajan kullanımının neden olabileceği trombositoz ve polisitemi gibi durumların görülme sıklığında artış vb. hematolojik yan etkiler konularında bilgi sahibi olabilmek adına daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki veriler ışığında TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlar ile klinik yanıtta belirgin bir iyileşmenin sağlandığı, inflamasyonun kontrol altına alındığı ve bir yıllık takipte saptanan hematolojik yan etkiler açısından güvenli oldukları görülmüştür. Tedavi ile nötrofil, hemoglobin, RDW, platelet, PLO ve NLO değerleri anlamlı azalma gösterirken lenfosit, MCV, MPV değerlerinde anlamlı artışın olduğu ve WBC değerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür. Tedavi ile anlamlı azalma veya artma gösteren parametrelerdeki değişimin tedavinin ilk 3 ayında daha fazla olduğu ve bu yanıtın tedavinin devamlılığı ile korunduğu görülmüştür. Klinik yanıtın

yanında ilk 3 ayda hastaların NLO ve PLO gibi hematolojik parametrelerinde ve mevcutsa anemi ve trombositoz gibi durumlarında düzelme olmaması halinde kullanılan tedavinin inflamasyonu baskılamada yetersiz olduğunu öngörebileceğimiz kanaatindeyiz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaların 166'sı (%61,5) erkekti ve tanı yaşı ortalaması  $31,2 \pm 10,2$  (13-67) yılı. Hastaların 78 (%28,9)'ünün aile öyküsünde AS olduğu görüldü. Hastaların %78,5'ine eşlik eden başka bir hastalık yoktu ve en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla; hipertansiyon, ailevi akdeniz ateşi ve DM idi.

Hastaların tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların hepsi TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlardı. Kullanılan ilaçlar incelendiğinde hastaların %35,6'sında adalimumab, %28,1'inde golimumab, %17'sinde etanersept, %11,1'inde infliksimab ve %8,1'inde sertolizumab olduğu görüldü. Takipli hastaların %0,33'ünde tedavide kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlara yan etki gelişti. Etanersept ve adalimumab kullananlarda psöriatik lezyonlar (2'şer hasta), golimumab kullananlarda psöriatik lezyonlar (1 hasta) ve akne (1 hasta) ve sertolizumab kullananlarda ayaklarda döküntü (1 hasta), akne (1 hasta) ve gribal semptomlar (1 hasta) olarak bildirilmiştir.

Çalışmadaki hastaların %93,3'ü TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlara iyi klinik yanıt verdi. Klinik yanıt durumu her iki cinsiyette benzer saptandı. Başlangıçta yüksek CRP ve ESH değerlerine sahip hastaların %75,4'ünde CRP ve %68,1'inde ESH yanıtı sağlandı. Hastalarda klinik yanıt ile ESH yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmazken CRP yanıtı ile anlamlı ilişki saptandı. Klinik ya da CRP yanıt durumları açısından kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçların arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tedavi sonrasında NSAİİ ve DMARD kullanımları anlamlı azaldı.

Tedavinin 12. ayında başlangıca göre RDW, platelet, nötrofil, NLO, PLO, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenirken hemoglobin, hematokrit MPV, MCV ve lenfosit değerlerinde anlamlı bir artma saptandı. Hastaların WBC değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavinin ilk 3 ayında belirgin olarak azalan parametreler CRP, ESH, WBC, nötrofil, platelet, NLO ve PLO'dur. TKS parametrelerindeki yanıt en belirgin olarak ilk 3 ayda saptanmış olup tedavi devamlılığı ile 6 ve 12. aylarda da devam etmiştir.

Tedavinin 12.ayında anemili ve trombositozlu hasta sayısının başlangıca göre belirgin azaldığı, polisitemili ve trombositopenili hasta sayısının ise belirgin arttığı saptandı. CRP yanıtına göre gruplar arasında tedavinin 0.ayında sadece anemi varlığı

açısından anlamlı fark bulunurken tedavinin 12.ayında lökositoz, anemi ve trombositoz durumları CRP yanıtı olan hasta grubunda anlamlı olarak daha az görüldü.

TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaçlarla tedavinin 12.ayında lökopeni durumu görülmedi. Tedavideki ilaçların her biri ile anemi ve trombositoz durumu azaldı. İnfliksımab hariç diğer ajanlarla tedavide polisitemi durumunda artış saptandı. Tedavide kullanılan etanersept ve sertolizumab ile 0.ay ve 12.ayda trombositopeni olmayıp, adalimumab, golimumab ve infliksımab ile trombositopeni durumunda artış görüldü. Etanersept ve infliksımab ile tedavinin 12.ayında lökositoz azalmış, adalimumab ve golimumab ile artmış ve sertolizumab ile değişiklik görülmedi.

AS genellikle genç hastalarda ve erkeklerde daha sık görülse de her yaştan ve cinsiyetten hastayı etkileyebilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın geç fark edilmesi kalıcı hasarlara neden olmasından dolayı erken tanı ve yüksek tedavi yanıtı sağlayan güncel tedavilerle kalıcı hasarların önüne geçilebileceği kanaatindeyiz. TKS birçok hastalıkta erken tanı konulmasında önemli rol oynayan ve kliniklerde sıklıkla kullanılan ucuz bir yöntemdir. Çalışmamızın verilerine göre aynı ajanı en az bir yıl kullanabilen hastalarda yan etki insidansı oldukça düşük olup pek çok TKS parametresinde düzelme ile sonuçlanmıştır. TKS parametrelerinin inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde önemli olmasının yanısıra özellikle uzun vadede trombositopeni ve polisitemi gibi hematolojik yan etkiler açısından hastaların bakılan TKS değerlerinin ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKÇA

1. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(8):586-92.
2. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*. 2000;27(3):613-22.
3. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305-9.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:8-18.
5. Parma A, Cometi L, Leone MC, Lepri G, Talarico R, Guiducci S. One year in review 2016: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):3-17.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
7. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
8. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria

for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.

10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.

11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.

12. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology.* 1982;144(1):91-4.

13. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *Bmj.* 2006;333(7568):581-5.

14. Elyan M, Khan MA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory medications and exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(4):255-9.

15. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006;78:24-31.

16. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.

17. Lata M, Hettinghouse AS, Liu CJ. Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1442(1):5-16.

18. Celkan TT. What does a hemogram say to us?. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(2):103-16.

19. Milcic TL. The complete blood count. *Neonatal Netw.* 2010;29(2):109-15.

20. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(5):405-11.
21. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26(7):680-1.
22. Deng J, Xu S, Gao X, Xu S, Shuai Z, Pan F. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(7):292-7.
23. El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, El-Naggar ME. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):111-6.
24. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis.* 2020;12:16-21.
25. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):641-7.
26. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):291-4.
27. Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:146.
28. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.

29. Zeb A, Khurshid S, Bano S, Rasheed U, Zammurad S, Khan MS, et al. The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Markers of Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Cureus*. 2019;11(10):e6025.
30. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37(1):4-11.
31. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
32. Bozan N, Alpayci M, Aslan M, Cankaya H, Kiroglu AF, Turan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3663-72.
33. Liang T, Chen J, Xu G, Zhang Z, Xue J, Zeng H, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Factor Was Associated With the Severity of Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12:760214.
34. Peng YF, Zhang Q, Cao L, Liu Y, Chen D, Sun YK, et al. Red blood cell distribution width: a potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5289-95.
35. Boyraz I, Koç B, Boyacı A, Tutoğlu A, Sarman H, Ozkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2912-5.
36. Coşkun BN, Öksüz MF, Ermurat S, Tufan AN, Oruçoğlu N, Doğan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(3):101-5.

37. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(4):294-8.
38. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):343-64.
39. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(4):360-8.
40. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10): 1461.
41. Braun J, Sieper J. Inzeptionskohorte für Spondylarthropathien [Inception cohorts for spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol.* 2000;59(2):117-121
42. Jiménez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol.* 1993;20(12):2069-72.
43. Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG, Shapiro RF, Utsinger PD, Wiesner KB, et al. Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women. *Radiology.* 1976;119(2):293-7.
44. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
45. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):299-302.
46. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823-8.

47. Oldstone MB. Molecular mimicry as a mechanism for the cause and a probe uncovering etiologic agent(s) of autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1989;145:127-35.
48. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(10):58.
49. Grandon B, Rincheval-Arnold A, Jah N, Corsi JM, Araujo LM, Glatigny S, et al. HLA-B27 alters BMP/TGF $\beta$  signalling in *Drosophila*, revealing putative pathogenic mechanism for spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1653-62.
50. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res.* 2018;7.
51. Martín-Esteban A, Sanz-Bravo A, Guasp P, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B\*27 peptidome. *J Autoimmun.* 2017;79:28-38.
52. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):720-34.
53. Ishikawa H, Ohno O, Yamasaki K, Ikuta S, Hirohata K. Arthritis presumably caused by *Chlamydia* in Reiter syndrome. Case report with electron microscopic studies. *JBJS.* 1986;68(5):777-9.
54. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(9):516-20.
55. Purrmann J, Zeidler H, Bertrams J, Juli E, Cleveland S, Berges W, et al. HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27,B44. *J Rheumatol.* 1988;15(11):1658-61.

56. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):339-44.
57. François RJ, Eulderink F, Bywaters EG. Commented glossary for rheumatic spinal diseases, based on pathology. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(8):615-25.
58. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2011-24.
59. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8(4):275-87.
60. Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. Genetic factors predisposing to spondylarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):485-92.
61. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(4):265-72.
62. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):918-26.
63. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12913.
64. Liu L, Yuan Y, Zhang S, Xu J, Zou J. Osteoimmunological insights into the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *J Cell Physiol*. 2021;236(9):6090-100.
65. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:289458.

66. Zheng M, Zhang X, Zhou Y, Tang J, Han Q, Zhang Y, et al. TCR repertoire and CDR3 motif analyses depict the role of  $\alpha\beta$  T cells in Ankylosing spondylitis. *EBioMedicine*. 2019;47:414-26.
67. Toraldo G, Roggia C, Qian W-P, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and tumor necrosis factor  $\alpha$  from T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):125.
68. Wang L, Du F, Wang X. TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 2008;133(4):693-703.
69. Alnaeeli M, Penninger JM, Teng YT. Immune interactions with CD4+ T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c+ dendritic cells. *J Immunol*. 2006;177(5):3314-26.
70. Dhodapkar KM, Barbuto S, Matthews P, Kukreja A, Mazumder A, Vesole D, et al. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma. *Blood*. 2008;112(7):2878-85.
71. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):1-14.
72. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1483-91.
73. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B\*27-Positive Versus HLA-B\*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(5):26.
74. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):309-18.

75. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2285-94.
76. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70.
77. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
78. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997;127:621-9.
79. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):434.
80. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*. 2004;23(2):123-8.
81. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 9, 2022.
82. Hermann KG, Bollow M. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in patients with spondyloarthritis: correlation with anatomy and histology. *Rofo*. 2014;186(3):230-7.
83. Murphey MD, Wetzel LH, Bramble JM, Levine E, Simpson KM, Lindsley HB. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology*. 1991;180(1):239-44.
84. Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a

prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2107-15.

85. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1991;30(5):330-5.

86. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):423-32.

87. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1899-906.

88. García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104(3A):30-4.

89. Frech T. Treatment of ankylosing spondylitis: focus on etanercept. *Biologics*. 2007;1(1):45-51.

90. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.

91. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):Cd004800.

92. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000;14:340-3.

93. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):Cd004524.

94. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
95. Schiff MH, Strand V, Oed C, Loew-Friedrich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)*. 2000;36(6):383-94.
96. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15.
97. Kim JW, Kim YY, Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY. Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1674-9.
98. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(8):767-70.
99. Sayed Abdulla J, Shi J, Roy BS, Zhanwen Z, Liu C. Patients with ankylosing spondylitis treatment by golimumab: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2020;29(8):1813-22.
100. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-48.
101. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(3):164-9.
102. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(1):104-16.
103. Chabot-Richards DS, George TI. White blood cell counts: reference methodology. *Clin Lab Med*. 2015;35(1):11-24.

104. Mank V, Brown K. Leukocytosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022.
105. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):279-88.
106. Tahir N, Zahra F. Neutrophilia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022.
107. Hamad H, Mangla A. Lymphocytosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 18, 2022.
108. Barbalato L, Pillarisetty LS. Histology, Red Blood Cell. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 19, 2021.
109. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*. 2020;94:345-82.
110. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 9, 2022.
111. Pillai AA, Fazal S, Babiker HM. Polycythemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2022.
112. Mondal H, Lotfollahzadeh S. Hematocrit. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 7, 2022.
113. Sarma PR. Red Cell Indices. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
114. Maner BS, Moosavi L. Mean Corpuscular Volume. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022.

115. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(2):86-105.
116. Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Ann Transl Med.* 2019;7(20):581.
117. Rokkam VR, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 30, 2022.
118. George JN. Platelets. *Lancet.* 2000;355(9214):1531-9.
119. Williams O, Sergeant SR. Histology, Platelets. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 19, 2021.
120. Jinna S, Khandhar PB. Thrombocytopenia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 5, 2022.
121. McMullin MF. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):391-6.
122. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-6.
123. Sezgin M, Tecer D, Kanık A, Kekik FS, Yeşildal E, Akaslan E, et al. Serum RDW and MPV in Ankylosing Spondylitis: Can they show the disease activity?. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(1):1-10.
124. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use?. A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012;44(8):805-16.
125. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148-56.

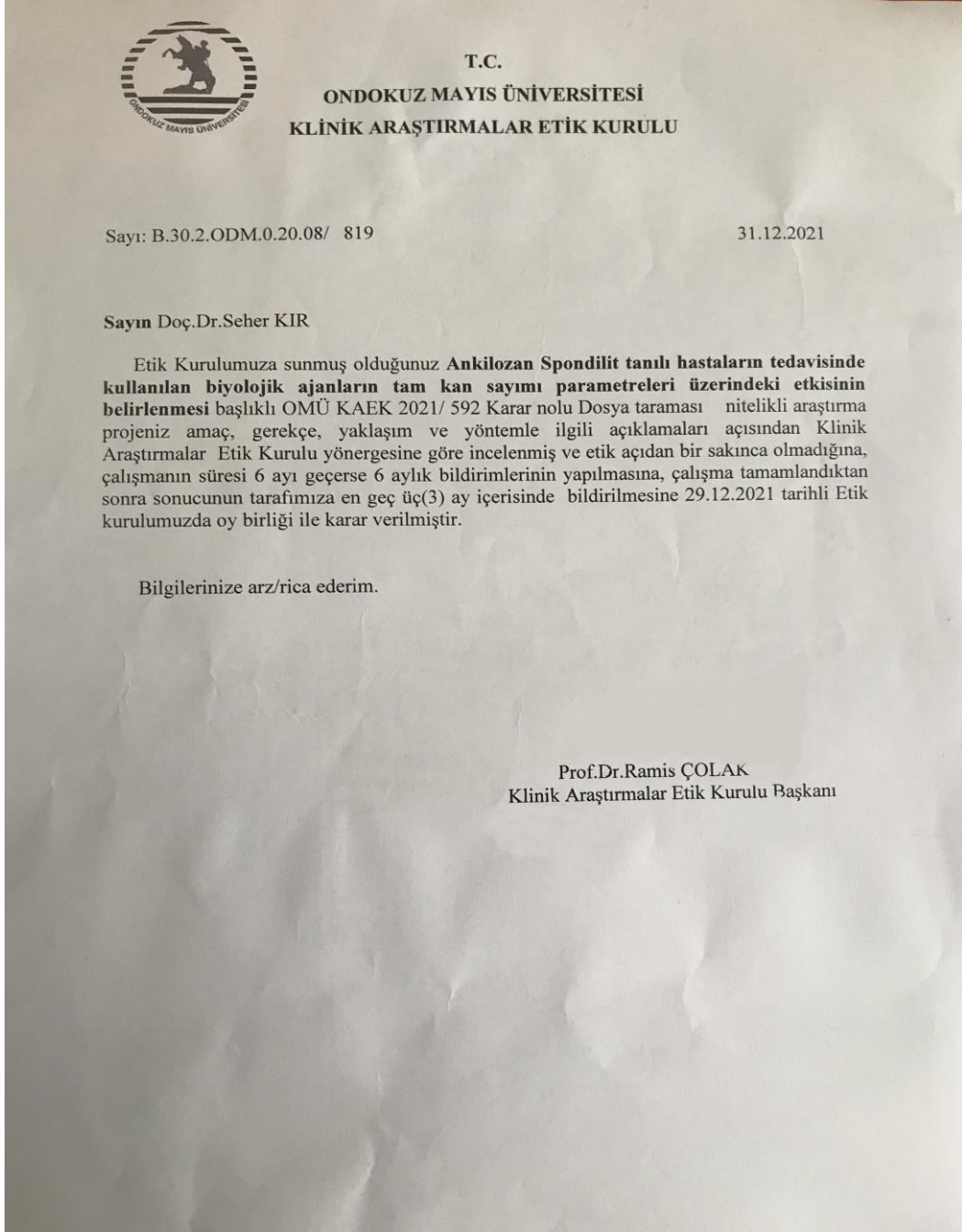
126. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345-57.
127. Hochberg MC, Bias WB, Arnett FC, Jr. Family studies in HLA-B27 associated arthritis. *Medicine (Baltimore).* 1978;57(5):463-75.
128. Jiménez-Balderas FJ, Zonana-Nacach A, Sánchez ML, Talavera JO, Barile-Fabris L, Pérez-Rodríguez ME, et al. Maternal age and family history are risk factors for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2182-5.
129. Arııcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, et al. [Turkish Hypertension Consensus Report]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(4):402-9.
130. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-9.
131. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
132. Gökşenoğlu G, Buğdaycı D, Paker N, Yıldırım MA, Etli Ö. The prevalence of comorbidity and predictors in ankylosing spondylitis. *Turk J Phys Med Rehab.* 2019;65 2:132-8.
133. Sari İ, Öztürk MA, Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci.* 2015;45(2):416-30.
134. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(6):35.

135. Bes C, Yazici A, Soy M. Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1415-8.
136. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica.* 1997;82(3):375-81.
137. Kim K-J. Anemia of Chronic Disease in Ankylosing Spondylitis: Improvement Following Anti-TNF Therapy. *Turk J Rheumatol.* 2012;27:90-7.
138. Qian H, Chen R, Wang B, Yuan X, Chen S, Liu Y, et al. Associations of Platelet Count with Inflammation and Response to Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Front Pharmacol.* 2020;11:559593.
139. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101495.
140. Al-Osami MH, Awadh NI, Khalid KB, Awadh AI. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):13.
141. Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: A meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(5):894-9.
142. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:35-46.
143. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):312-23.
144. Selby LA, Hess D, Shashidar H, de Villiers WJ, Selby LA. Crohn's disease, infliximab and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(5):698-700.

145. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT, et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):246-52.
146. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):221-56.
147. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586-93.
148. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1678-9.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



## Ek 2. Orijinallik Raporu

### ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLARIN TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

#### ORJİNALLIK RAPORU

<b>%8</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%6</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%2</b> YAYINLAR	<b>%2</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Dicle University</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>acikerisim.pau.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>www.atuder.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>acikerisim.dicle.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>app.trdizin.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>dspace.trakya.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>

19	<b>acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<%1
20	<b>Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University</b> Öğrenci Ödevi	<%1
21	<b>Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<%1
22	<b>YILDIZ, Yunus and EYİ YAPAR, Elif Gül. "Gebelikte annenin anemisi", DNT Ortadoğu Yayıncılık Ltd. Şti., 2012.</b> Yayın	<%1
23	<b>acikerisim.erbakan.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
24	<b>www.researchgate.net</b> İnternet Kaynağı	<%1
25	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<%1
26	<b>abakus.inonu.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<%1
27	<b>acikerisim.aku.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
28	<b>saglikliolalim.com</b> İnternet Kaynağı	<%1
29	<b>www.focali.com</b> İnternet Kaynağı	<%1

<b>9</b>	<b>9lib.net</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>10</b>	<b>toad.halileksi.net</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>11</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>12</b>	<b>Hyo-Wook Gil, Su-Jin Seok, Du-Shin Jeong, Jong-Oh Yang, Eun-Young Lee, Sae-Yong Hong. "Plasma level of malondialdehyde in the cases of acute paraquat intoxication", Clinical Toxicology, 2010</b> Yayın	<%1
<b>13</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>14</b>	<b>veteriner.fusabil.org</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>15</b>	<b>"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015</b> Yayın	<%1
<b>16</b>	<b>hdl.handle.net</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>17</b>	<b>Submitted to Erciyes Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<%1
<b>18</b>	<b>ilacvetedavidernegi.org</b> İnternet Kaynağı	<%1

<b>30</b>	<b>library.cu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>31</b>	<b>nek.istanbul.edu.tr:4444</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>32</b>	<b>www.acarindex.com</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>33</b>	<b>dergipark.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>34</b>	<b>ejfm.trakya.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>35</b>	<b>silo.tips</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>36</b>	<b>www.turkpsikiyatri.com</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>37</b>	<b>ÜNAL, Mehmet. "Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2015.</b> Yayın	<%1
<b>38</b>	<b>Bengü Altunan. "Evaluation of Interictal EEG Findings in Patients with Focal Epilepsy: Does Secondary Bilateral Synchrony Play a Role on Seizure Frequency?", Journal of the Turkish Epilepsi Society, 2020</b> Yayın	<%1

