



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Ankilozan spondilit hastalarında anemi sıklığının belirlenmesi ve biyolojik DMARD tedavisi ile değişimi

Determination of the frequency of anemia in patients with ankylozan spondilitis and its change with biological DMARD therapy

Aslı Keleş Önal¹, Selda Sarıkaya²

¹Zonguldak Atatürk State Hospital, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Zonguldak, Turkey.

²Zonguldak Bulent Ecevit University, Health Application and Research Center, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Zonguldak, Turkey.

Cukurova Medical Journal 2021;46(3):944-951.

Abstract

Purpose: The aim of the study was to evaluate the frequency of anemia in patients with ankylosing spondylitis (AS) and to observe the change of anemia with biological disease-modifying drug (bDMARDs) treatment.

Materials and Methods: 137 patients with AS were included in the study with follow-up in the Physical Medicine and rehabilitation outpatient clinic. Patients' hemoglobin (HGB), ferritin, iron, iron binding capacity, erythrocyte volume (MCV), hematocrit (HCT), erythrocyte sedimentation rate (ESH), C-reactive protein (CRP) levels were recorded by examining the hospital data recording system. The data obtained before and 1 year after the treatment were compared and anemia evaluations of the patients were made. The increase in hemoglobin values in patients using adalimumab and golimumab was compared.

Results: Anemia was detected in 56 (56.5%) of 99 patients included in the study. Iron deficiency anemia was found in 49 (49.4%) patients, and anemia of chronic disease was found in 7 (7%) patients. In all patients examined at the 52nd week of bDMARDs treatment, an increase in erythrocyte counts and HGB levels was detected, along with a decrease in ESR and CRP values. A significant increase in HGB levels was observed in all patients. When the increase in hemoglobin levels was compared between adalimumab and golimumab, no significant difference was found.

Conclusion: With bDMARDs treatment, which is effective in controlling the disease, an improvement can be seen in the anemia levels of AS patients.

Keywords: Anemia, ankylosing spondylitis, anemia of inflammation, bDMARDs

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı ankilozan spondilit(AS) hastalarında anemi sıklığını değerlendirmek ve aneminin biyolojik hastalık modifiye edici ilaç (bDMARDs) tedavisi ile değişimini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya AS tanısı alan, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takipli 137 hasta dahil edildi. Hastaların hemogloblin(HGB), ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, eritrosit hacmi (MCV), hemotokrit(HCT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein(CRP) düzeyleri hastane veri kayıt sistemi incelenerek kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedaviden 1 yıl sonra elde edilen veriler karşılaştırıldı ve ile hastaların anemi değerlendirmeleri yapıldı. Adalimumab ve golimumab kullanan hastalarda hemogloblin değerlerinde oluşan artış karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 99 hastanın 56'sında (%56,5) anemi saptandı. Hastaların 49'unda (%49,4) demir eksikliği anemisi, 7'sinde (%7) kronik hastalık anemisi saptandı. bDMARDs tedavisinin 52.haftasında incelenen tüm hastalarda ESH ve CRP değerlerinde gerileme ile birlikte, eritrosit sayılarında ve HGB seviyelerinde yükselme saptandı. Tüm hastalarda HGB seviyelerinde anlamlı artış olduğu görüldü. Adalimumab ve golimumab arasında hemogloblin seviyelerinde oluşan artış karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Hastalığın kontrol altına alınmasında etkili olan bDMARDs tedavisi ile AS hastalarının anemi düzeylerinde iyileşme görülebilir.

Anahtar kelimeler: Anemi, ankilozan spondilit, inflamasyon anemisi, bDMARDs

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aslı Keleş Önal, Zonguldak Atatürk State Hospital, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Zonguldak, Turkey E-mail address: asli.keles89@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.03.2021 Kabul tarihi/Accepted: 30.06.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

GİRİŞ

Ankilozan spondilit(AS) özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, etyolojisi kesin olarak belli olmayan kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Esas olarak aksiyal iskelette sindesmoftile birlikte ankiloz oluşumu, entezis bölgelerinin inflamasyonu ile giden ağrılı kronik, progresif otoimmün bir hastalıktır^{1,2}.

Enfeksiyon, kanser, otoimmün hastalıklar gibi birçok sistemik hastalık nedeniyle ortaya çıkan kronik hastalık anemisi, normokrom normositer anemi olarak gelişen hipoproliferatif bir anemi türüdür³. Etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da patogenetik süreçte tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 1-beta, interlökin 6 ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir⁴. İnflamasyon anemisi olarak bilinen kronik hastalık anemisinde, demir metabolizmasının önemli düzenleyicisi hepsidin seviyesindeki artışın da anemiye katkı sağladığı düşünülmektedir⁵.

AS'ın sık görülen eklem dışı bulgularının arasında anterior üveit, amiloidoz, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar yer almaktadır^{6,7}. Anemi, kronik inflamatuvar hastalıkların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyondur. AS hastalarında kronik hastalık anemi sıklığının araştırılması amacıyla yapılan çok fazla araştırma olmamakla birlikte bu hastalarda aneminin sık görüldüğü gözlemlenmiştir^{8,9}. 2020 yılında yapılan bir çalışmada %28,8 oranında anemi saptandığı bunun da %44,1'inin kronik hastalık anemisi olduğu belirtilmiştir¹⁰. EULAR tarafından non-steroid antiinflamatuvar(NSAİ) ilaçlara rağmen hastalık aktivitesi yüksek olan AS hastalarında tümör nekrozis faktör inhibitörü(TNFi) ve interlökin-17(IL-17) inhibitörleri önerilmektedir¹¹. Günümüzde bir proinflamatuvar sitokin olan TNF-a'yı bloke ederek etki gösteren infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab, etanercept gibi biyolojik ilaçlar bulunmaktadır^{12,13}. IL-17A'ya karşı geliştirilmiş, insan kökenli IgG1 monoklonal antikör olan sekukinimab ise çeşitli çalışmalar sonucunda AS, romatid artrit, psöriatik artrit gibi hastalıkların tedavisinde etkin bulunmuştur¹⁴. Bu ilaçların kullanımıyla hastaların şikayetlerinde azalma fonksiyonel durumlarında iyileşme olduğu bilinmektedir. Bu çalışmayla bu ilaçların primer etkileri dışında kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS hastalarında, anemi varlığı durumunda ilaçların bu durum üzerindeki etkisinin araştırılması planlandı. AS hastalarında görülen aneminin varlığı, IL-17

inhibitörü ve TNFi tedavisiyle ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur. Bu çalışmada AS hastalarında anemi sıklığının değerlendirilmesi ve biyolojik ajanların anemi üzerindeki etkilerinin araştırması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Hastalar

Zonguldak ili içerisinde bulunan Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 2015-2020 yılları arasında başvuran ve takip edilen, 1984 Modifiye New York kriterlerine¹⁵ göre tanı konmuş 137 AS hastası çalışmaya dahil edildi. Beş hasta eş zamanlı inflamatuvar barsak hastalığı olması, 33 hasta çalışma için yeterli düzeyde veri kayıtlarına ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Biyolojik DMARD tedavisi geleneksel tedavilere rağmen kalıcı olarak yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda önerilen ilaç tedavileridir. Çalışmaya alınan tüm hastalar ASAS'ın tavsiye ettiği gibi toplam 4 hafta boyunca en az iki NSAİ tedavisine rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip olup bDMARD ile tedaviye devam etmekte olan hastalardan oluşmaktaydı. ASAS'ın tedavi önerileri doğrultusunda doz ve aralıklarla ilaç tedavileri uygulanmaktaydı¹¹. Bu ilaçlardan infliksimab 5 mg/kg dozunda 0, 2, 6. haftalarda ve sonrasında her 8 haftada bir intravenöz olarak, adalimumab 40 mg iki haftada bir, golimumab 50 mg ayda bir, etanercept 25 mg haftada iki kez ya da 50 mg haftada bir kez, sertolizumab 200 mg iki haftada bir ya da 400 mg 4 haftada bir subkutan olarak uygulanmaktadır. AS tedavisinde kullanılabilen bir diğer bDMARD ise sekukinimabtır. Sekukinimab ise 1.2.3.4. haftada 150 mg sonrasında ise aylık subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır.

Modifiye New York Kriterlerine göre AS tanısı alan ve ASAS önerisi doğrultusunda bDMARD tedavisine geçen tüm hastalar çalışmaya alındı¹¹. Kanser tanısı, crohn veya ülseratif kolit hastalığı, vitamin B12 eksikliği, demir replasman tedavisi, böbrek ya da karaciğer yetmezliği, tiroid hastalığı, eritropoezi etkileyen bir ilaç alımı, hematolojik malignitesi, akut enfeksiyonu, gastrointestinal kanama öyküsü, alkol kötüye kullanımı, gebeliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İşlem

Çalışmamızda 5 yıldır takip edilen hastaların verileri, retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik

verileri, hastalık süreleri, kullandıkları ilaçlar, kullanım süreleri kaydedildi. Hastane otomasyon sisteminde bulunan laboratuvar testleri incelendi. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri kaydedildi. Tedaviye başlamadan önceki hemoglobinin (HGB), C-reaktif protein(CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hematokrit (HCT) değerleri ve eritrosit sayıları(RBC), eritrosit hacmi (MCV) kaydedildi. Tedavi başlangıcından 52 hafta sonra aynı parametreler tekrar kaydedildi. AS tanısı alarak TNFi tedavisi almakta olan hastalar düzenli olarak her üç ayda bir poliklinik kontrolleriyle takip edilmekteydi. Hastaların kontrolleri sırasında kullandıkları ilaçlar kayıt altına alınmaktadır. Çalışma süreci içinde demir replasman tedavisi aldığı saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Anemi Dünya Sağlık örgütü verilerine göre kadınlar için 12 gm/dl, erkekler için 13 gm/dl altı olarak tanımlandı. Serum ferritin düzeyi 60 ng/ml'den düşük ise demir eksikliği anemisi, 60 ng/ml'den yüksek ise kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi^{16,17}. Araştırmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. (tarih:04.11.2020 sayı:21)

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler ve istatistiksel farklılıklar, software PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc. kullanılarak hesaplanmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (alt-üst) olarak ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırmaları Student's t-testi veya Wilcoxon testi ile yapıldı. $p < 0,05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildiğinde 99 hastalık örneklem büyüklüğüyle çalışmamızın gücü %99 olarak hesaplandı. Basit doğrusal regresyon modeli kullanılarak yaş, cinsiyet, hastalık süresi, TNFi, sedimentasyon ve CRP değişimi gibi bağımsız faktörler ile bağımlı bir değişken olan HGB seviyesindeki değişim incelendi ve $p < 0,05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip edilen ve TNFi kullanan 137 AS hastasının kayıtları incelendi. Hastaların 38'i en az bir

dışlama kriteri bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve 99 hastanın verileri araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların % 55,6'sı erkekti ve yaş ortalamaları $45 \pm 10,77$ yıl idi. Doksan dokuz hastanın 56'sında (%56,5) anemi saptandı. Anemi saptanan hastaların 38'i kadın ve 18'i erkek idi. Hastaların 7'si kronik hastalık anemisi, 49'u demir eksikliği anemisi ile uyumlu laboratuvar bulgularına sahipti. Demir eksikliği saptanan hastaların serum demiri: $40,65 \pm 20,87$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, demir bağlama kapasitesi: $367,06 \pm 86,75$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, ferritin: $16,53 \pm 13,72$ ng/ml olarak saptanmış olup, kronik hastalık anemisine sahip hastaların serum demir seviyeleri: $51,40 \pm 39,46$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, demir bağlama kapasiteleri: $288,20 \pm 57,76$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, ferritin: $122 \pm 32,67$ ng/ml saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi olan hastaların 35'i kadın 14'ü erkek idi. Kronik hastalık anemisi olan hastaların 3'ü kadın 4'ü erkekti. Tüm hastaların laboratuvar parametreleri (HGB, MCV, RBC, ESH, CRP) Tablo 2'de verilmiştir. Kronik hastalık anemisi olan hastaların altısında TNFi tedavi ile HGB seviyesinde artış olurken sadece bir erkek hastada klinik olarak anlamlı olmayan azalma görülmüştür.

Tablo 1. Değerlendirilen tüm hastaların demografik verileri

Toplam sayı	99
Cinsiyet(Kadın/Erkek)	55/44
Toplam anemi hastası	56(%56,5)
Demir eksikliği anemisi	49(%87,5)
Kronik hastalık anemisi	7(%12,5)
HLA B27 (+)*	14(%22)
Adalimumab kullanan hasta	38(%38,4)
Golimumab kullanan hasta	31(%31,3)
Etanercept kullanan hasta	13(%13,1)
Sertolizumab kullanan hasta	9(%9,1)
İnfliksımab kullanan hasta	5(%5,1)
Sekukinimab kullanan hasta	3(3)
Yaş (yıl, ortalama \pm SS)	$45 \pm 10,77$
Hastalık süresi (yıl, ortanca/alt-üst)	7(1-17)
İlaç kullanım süreleri(yıl, ortanca/alt-üst)	4(1-9)

*:63 hastanın HLA B27 değerine ulaşılmıştır.

HGB seviyelerine etki eden faktörler arasından yaş, cinsiyet hastalık süresi, ilaç, sedimentasyon hızı ve CRP basit doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde sedimentasyon değerindeki azalmayla arasında negatif korelasyon saptanmıştır ve Tablo 4' de belirtilmiştir. Anemisi olmayan toplam 43 hastanın izleminde tedavi sonrası HGB seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0,017$) görülmüş

olup, sedimantasyon hızı değerlerinde anlamlı düşme saptanmıştır ($p=0,004$).

Hastaların kullandığı TNFi ilaçlardan en fazla adalimumab ve golimumab kaydı olduğu görüldü. Hasta sayılarının birbirine yakın olması nedeniyle, adalimumab kullanan 21 hasta ile golimumab kullanan 17 hastanın yaş, hastalık süresi, ilaç kullanım

süresi ve HGB değerlerindeki değişim karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, hastalık süresi, ilaç kullanım süresi, tedavi öncesi HGB değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki ilacı kullanan hastalarda hemogloblin değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmıştır ancak gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,409$).

Tablo 2. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortaya çıkan değişimler

Değerlendirilen tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri							
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P değeri
	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	
Hemoglobin(12,5-16,3 gm/dl)	12,4±0,1			13,2±1,8			<0,001
MCV(73-99 fL)		84,0	56,8-99,5		84,1	56-96	0,204
RBC($10^6/\mu\text{L}$)	4,6±0,0			4,7±0,6			<0,001
ESH(<20mm/h)		31	3-85		14	2-62	<0,001
CRP(0-5 mg/l)		8,4	0,6-106		3,9	0,1-73	<0,001
Anemi saptanan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri							
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P değeri
	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	
Hemoglobin(12,5-16,3 gm/dl)		11,40	9,2-13		12,0	8,7-16	<0,001
MCV(73-99 fL)		81,2	65,8-99,5		82,5	59,4-95,8	0,59
RBC($10^6/\mu\text{L}$)		4,2	3,4-5,9		4,5	3,3-6,0	<0,001
ESH (<20mm/h)		42	6-78		21	2-58	<0,001
CRP(0-5 mg/l)	26,3±26,1			8,00±10,94			<0,001
Demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri							
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P değeri
	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	Ortalama± SS	Ortanca	Alt-Üst	
Hemoglobin(12,5-16,3 gm/dl)		11,4	9,2-12,9		11,8	8,7-15,3	<0,001
MCV(73-99 fL)		81,7	65,8-99,5		82,4	59,4-95,8	0,941
RBC($10^6/\mu\text{L}$)		4,1	3,4-5,9		4,4	3,3-6,0	<0,001
ESH(<20mm/h)		41	6-76		21	3,3-6,0	<0,001
CRP(0-5 mg/l)	22,4±23,3			8,1±11,5			<0,001
Kronik hastalık anemisi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri							
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P değeri
		Ortanca	Alt-Üst		Ortanca	Alt-Üst	
Hemoglobin(12,5-16,3 gm/dl)		12	9,4-13		13,1	11,8-16	0,034
MCV(73-99 fL)		80,4	74,5-85,7		83,9	81,2-86,5	0,128
RBC($10^6/\mu\text{L}$)		4,4	3,8-4,9		4,7	4,5-5,5	0,018
ESH(<20mm/h)		68	33-78		16	3-47	0,018
CRP(0-5 mg/l)		47,9	15-106		4,6	1,4-18,3	0,018

SS: Standard Sapma, MCV: Eritrosit Hacmi, RBC: Eritrosit Sayıları, ESH: Sedimantasyon, CRP: C Reaktif Protein

Tablo 3. Adalimumab ve golimumab kullanan hastalardaki hemoglobin düzeyi değişimi.

	Adalimumab Ortalama±SS (N:21)	Golimumab Ortalama±SS (N:17)	P ¹ değeri
Yaş	42,80±10,98	44,82±11,30	0,582
Hastalık süresi	6,20±2,80	7,17±3,12	0,302
İlaç kullanım süresi	4,47±2,54	4,5±2,09	0,941
Tedavi öncesi hemoglobinin(12,5-16,3 gm/dl)	11,37±0,91	11,21±1,09	0,629
Tedavi sonrası hemoglobinin(12,5-16,3 gm/dl)	12,62±1,50	12,09±1,65	0,304
P ² değeri	<0,001	0,02	

¹:Adalimumab ve Golimumab kullanan hastaların değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılması

²:Aynı ilacı kullanan hastalar için tedavi sonrası ve tedavi öncesi hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Hemoglobin değişimine etki eden faktörler

Değişkenler	Beta	SH	GA	p
Yaş	-0.016	0,011	(-0,038)-(-0,006)	0.148
Cinsiyet	-0.042	0,260	(-0,559)-(-0,476)	0.874
Hastalık süresi	-0.007	0,034	(-0,075)-(-0,061)	0.837
Tedavi öncesi CRP	0.019	0,014	(-0,008)-(-0,046)	0.174
Tedavi öncesi ESH	-0.016	0,010	(-0,037)-(-0,004)	0.117
İlaç	0.023	0,091	(-0,159)-(-0,204)	0.806
ESH Tedavi öncesi/sonrası değişim	-0.038	0,011	(-0,059)-(-0,017)	0.001
CRP Tedavi öncesi/sonrası değişim	0.007	0,013	(-0,018)-(-0,033)	0.564

Regresyon analizinde kullanılan model için düzeltilmiş (adjusted) R² = %30,2 (F=6.144, p<0.001), **ESH**: Sedimentasyon, **CRP**: C Reaktif Protein, **SH**: Standart Hata, **GA**: Güven Aralığı

TARTIŞMA

Anemi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarla sıklıkla birlikte görülebilen ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olan bir hastalıktır⁴. Romatoid artritte anemi sıklığı %31,5 oranında görülürken AS hastalarında bu oran net olarak bilinmemektedir¹⁸. Literatür gözden geçirildiğinde AS hastalarındaki anemi sıklığının daha çok TNFi tedavileri ile birlikte yapılan çalışmalarda incelendiği görülmüştür^{8,9,19,21}. İncelenen çalışmalarda AS hastalarındaki anemi sıklığı %15 ile %35,18 aralığında değişmektedir. Kronik hastalık anemisi oranı ise %9-%25 arasında değişmektedir²¹. Bizim çalışmamızda ise anemi sıklığı yine biyolojik ajan kullanmakta olan hastalar incelenerek değerlendirildi ve %56,5 olarak bulundu. Anemi tipi yönünden veriler değerlendirildiğinde büyük oranda (%49,4) demir eksikliği anemisi saptandı. Demir eksikliği anemisine yol açabilecek

inflamatuvar barsak hastalığı varlığı, gastrointestinal kanama gibi ek hastalıklar dışlanmış olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki oran literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. AS'de aneminin araştırıldığı çalışmalar RA'ya göre daha az sayıdadır²² ancak bu hastalarda anemi sıklığının oldukça yüksek olduğu görülmektedir^{8,9}.

Çalışmamızda toplam hasta sayısında kadın cinsiyetin fazla olmasına rağmen, kronik hastalık anemisi olarak izlenmekte olan 7 hastanın 4'ü erkek hasta idi. İtalya'da yapılan bir çalışmada kronik hastalık anemisinin kadın cinsiyette fazla görüldüğü bildirilmesine rağmen, bizim çalışmamızda tam tersi olarak erkek cinsiyette daha fazla olarak saptandı⁸. Demir eksikliği anemisine sahip hastaların ise 35'ü kadın 14'ü erkek cinsiyete sahip idi. Kadın cinsiyete sahip 29 hasta 50 yaş altında yani reproduktif dönemde idi. Altı hasta ise 50 yaş üstünde saptandı.

Demir eksikliği anemisinin menstruel döngü ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte çalışmamızdaki hastalarda NSAİ kullanımı sonucunda submukozal gastrointestinal sistem kanamalarına bağlı demir eksikliği anemisi de gelişmiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların HGB seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Anemik olmayan hastalardaki eritrosit sayılarında anlamlı artış saptanmazken, anemi hastalarında eritrosit sayılarında belirgin iyileşme görülmüştür. Bu artış her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı görülse de ortanca değerler hem tedavi öncesinde hem de sonrasında normal laboratuvar sınırları içinde kaldığı görülmektedir. Dolayısıyla klinik olarak anlamlılık oluşturmadığı varsayılabilir. Anemisi olan hastalarda hastalık aktivitesinin düşmesi ile kırmızı kan hücre yapımının da arttığı düşünülebilir.

Kronik anemisi olan hastalarda HGB ortanca değerleri 12 gm/dl'den 13,1 gm/dl'e artış göstererek tüm hasta grupları arasındaki en yüksek artış bu grupta görülmüştür. Fakat hasta sayısının demir eksikliği anemisindeki hasta sayısından daha az olması nedeniyle p değerindeki değişiklik anlamlı olsa da demir eksikliği anemisi hastalarında görülen p değerinden daha düşük saptanmıştır.

HGB seviyelerine etki eden faktörler arasında yaş, cinsiyet hastalık süresi, ilaç, sedimantasyon hızı ve CRP basit doğrusal regresyon modeliyle incelendiğinde sedimantasyon değerindeki azalmayla arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Furst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS ve psöriatik artrit hastalarında, CRP'nin aneminin öngörücü prediktif değeri olabileceği belirtilmiştir²¹, bizim çalışmamızda ise AS hastaları için sedimantasyon hızı değerinin yüksekliğinin aneminin öngörücüsü olabileceği saptanmıştır. Sedimantasyon hızı yüksekliği hastalık aktivitesini gösterebildiği gibi aneminin bir sonucu olarak da görülebilmektedir. HGB seviyelerindeki artışa etki eden faktörleri linear regresyon modeliyle incelediğimizde korelasyon saptanan tek etmenin sedimantasyon seviyelerinde azalma olduğu dikkati çekmektedir. Sedimantasyon yüksekliğine sahip ancak anemi bulgusu olmayan hastalar için bu yükseklik hastaların takiplerinde anemi görülme ihtimali açısından uyarıcı bir bulgu olabilir.

TNF- α 'nın hem anemi hem de AS hastalığı patogeneğinde önemli rol oynaması nedeniyle TNFİ ajanlarla yapılan tedavileri inceleyen çalışmalarda hastaların HGB seviyelerinde artış görülmüştür. Kim

ve arkadaşlarının⁹ TNFİ kullanan AS hastaları ile yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda HGB seviyelerinde anlamlı artış olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki anemi türüne sahip hastaların, RBC, HGB seviyelerinde anlamlı iyileşmeyle birlikte sedimantasyon hızı ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerde azalma görülmüştür. Hastaların hastalık aktivitesindeki azalmayla birlikte HGB seviyelerinde artış olmuştur. Hastalar çalışma süreci boyunca NSAİ kullanımı açısından değerlendirilmemişlerdir. Gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamasına rağmen, NSAİ ilaçların subklinik mukozal hasar ve kanama yaratabileceği bilinmektedir^{23,24}. TNFİ kullanımıyla hastaların NSAİ kullanımına olan ihtiyacın azalması demir eksikliğine sahip hastalardaki HGB artışının altında yatan etmen olarak düşünülebilir. Türkiye'de 2018 yılında biyolojik ajanlarla tedavi edilen romatoid artrit ve AS hastalarındaki tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar değişiklikleri inceleyen çalışmada, hastaların tedavi sonrası HGB değerlerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı iyileşme saptanmıştır²⁵.

İnflamatuvar anemi olarak da bilinen kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisinden sonra en sık görülen ikinci anemi türüdür⁴. Kişide var olan mevcut hastalığın neden olduğu inflamatuvar yanıt vücudun çeşitli bölgelerindeki demir alımının azalmasına neden olur⁴. Tam olarak anlaşılmasına rağmen, patogenetik süreçlerin tümör nekroz faktörü ve interlökinler IL 1,6 ve interferonun aracılık ettiği düşünülmektedir⁴. Bizim çalışmamızda ise TNFİ ilaç kullanımı ile kronik hastalık anemisine sahip hastaların biri hariç hepsinde HGB seviyelerinde artış saptanmıştır. Hem AS patogeneğinde, hem de kronik hastalık anemisi patogeneğinde rol olan TNF- α 'nın inhibe edilmesiyle hastaların anemilerinde iyileşme saptanmıştır.

Tedavide kullanılan TNFİ'nin anemi üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Bes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada farklı TNFİ'nin anemi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil olan TNFİ'den sadece etanerseptin HGB seviyelerinde anlamlı artış sağlamadığı belirtilmiştir²⁰. Ancak Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kronik hastalık anemisine sahip hastalarda HGB seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan TNFİ birbirleriyle karşılaştırılmamıştır ancak hastaların büyük oranda etanersept kullandıkları

belirtmiştir⁹. Bizim çalışmamızda TNF α karşılaştırması öncelikle hedeflenmemiştir ancak adalimumab kullanan 21 hasta ile golimumab kullanan 17 anemik hastanın tedavi sonrası tedavi öncesine göre HGB ve RBC sayısında artış, sedim ve CRP değerlerinde belirgin düşme saptanmıştır. Bu iki ilaç kıyaslandığında her iki ilacı alan hastalar arasında hastalık süresi, yaş, ilaç kullanım süresi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalarda tedavi sonrasında artan HGB değerleri karşılaştırıldığında iki ilaç arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Romatoid artrit, psöriatik artrit, AS hastalarında tedavi ile HGB seviyelerindeki değişimi inceleyen bir çalışmada her üç hastalıkta da tedavi ile HGB seviyelerinde artış saptanmıştır²¹. Bizim çalışmamızda da hem adalimumab hem golimumab tedavisi ile HGB değerlerinde anlamlı ölçüde artış olduğu görülmüştür.

Hastalarda inflamasyonun göstergesi olan kronik hastalık anemisi, hekimler tarafından sık görülmediği düşünülerek gözden kaçabilmektedir. Ancak bu araştırmanın sonucunda da görüldüğü gibi AS hastalarında anemi görülebilir. TNF α hastalık aktivitesini azaltmanın yanı sıra aneminin düzeltilmesi açısından da önemlidir. Bunların yanı sıra çalışmamızda hastalık aktivite ölçeğinin kullanılmaması, çalışmanın retrospektif olması nedeniyle çalışma sürecinde NSAİ kullanım sıklığının kayıt altına alınmaması ve anemi saptanan hastalarda ülkemizde sık görülen talasemi taşıyıcılığının değerlendirilmemesi çalışmanın önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak anemi AS hastalarının takipleri sırasında sık görülebilen ve gözden kaçırılmaması gereken önemli bir hastalıktır. AS hastalığının tedavisinde önemli yer tutan TNF α ilaçlar hastalık aktivitesini, komplikasyonlarını azaltmanın yanı sıra hastaların hemoglobin düzeylerinde artışa yol açarak aneminin iyileşmesine katkı sağlayabilmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: SS; Veri toplama: AKÜ; Veri analizi ve yorumlama: AKÜ; Yazı taslağı: AKÜ; İçeriğin eleştirel incelenmesi: SS; Son onay ve sorumluluk: AKÜ, SS; Teknik ve malzeme desteği: AKÜ; Süpervizyon: SS; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 04.11.2020 tarih ve 2020/21 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : SS; Data acquisition: AKÜ; Data analysis and interpretation: AKÜ; Drafting manuscript: AKÜ; Critical revision of manuscript: SS; Final approval and accountability: AKÜ, SS; Technical or material support: AKÜ; Supervision: SS; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from Zonguldak Bülent Ecevit University Non-Interventional Clinical

Research Ethics Committee with the decision dated 04.11.2020 and numbered 2020/21.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:399-405.
2. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wnag X et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:1-16.
3. Subari S, Sayiner ZA, Gündoğan E, Yılmaz Met. Kronik Hastalık Anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular.* 2015;8:110-15.
4. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ and Pract.* 2017;26:1-9.
5. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol.* 2013;50:232-38.
6. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374:2563-74.
7. Van der Horst-Bruinsma IE. Clinical aspects of ankylosing spondylitis. *Ankylosing Spondylitis: Diagnosis and Management.* (Eds Van Royen BJ, Dijkmans BAC), New York, London: Taylor and Francis. 2006:45-70.
8. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:56-61.
9. Ki-Jo K, Cho CS. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-tnf therapy. *Turk J Rheumatol.* 2012;27:90.
10. Zviahina OV, Shevchuk SV, Kuvikova IP, Segeda LS, Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. *Wiad Lek.* 2020;73:715-21.
11. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A. 2016 update of the EULAR-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
12. Inman RD, David JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
13. Marin J, Acosta Felquer ML, Soriano ER. Spotlight on certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis: efficacy, safety and place in therapy. *Rheumatol.* 2018;10:33-41.
14. Lubrano E, Perrotta FM. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1587-92.

15. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-68.
16. Beutler E, Waalen JJB. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107:1747-50.
17. Vreugdenhil G, Baltus CA, Van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol.* 1990;29:105-10.
18. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229.
19. Braun J, Van Der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1032-36.
20. Bes C, Yazici A, Soy M. Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33:1415-18.
21. Furst DE, Kay J, Wasko Mc, Keystone E, Kavanaugh A, Deodhar A et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2013;52:1845-55.
22. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:50-57.
23. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:333-52.
24. Strom B, Taragin M, Carson J. Gastrointestinal bleeding from the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions Suppl.* 1990;29:27-38.
25. Demirci H, Kaykısız EK. Clinical and laboratory evaluation of response to biological agents in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Bitlis Eren University Journal of Science and Technology.* 2018;8:54-59.