

Klinik Çalışma

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞI VE TNF- α İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN ANEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Seher TANRIKULU¹, Hatice Seval PEHLEVAN², Gül Babacan ABANONU¹,
Yasemin ÖZGÜR¹, Zeynep Ece DEMİRBAŞ¹, İbrahim TAYCI¹, Şevki KONÜR¹,
Ozan DURMAZ¹, Mehmet Fatih AKDOĞAN¹, Refik DEMİRTUNÇ¹

ÖZET

Anemi, kronik inflamatuvar hastalıklara sıklıkla eşlik edebilen bir komplikasyondur. Anki-lozan spondilitte (AS) anemi prevalansı net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada AS'te anemi sıklığının araştırılması, TNF- α inhibi-törü tedavisinin anemi üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma hasta-nemiz İç Hastalıkları ve Romatoloji polikli-niklerine başvuran AS'li 142 hasta (Grup I) ve bu grupla demografik açıdan benzerlik gösteren 80 sağlıklı gönüllü (Grup II) üze-rinde yapıldı. Grup I içinde bulunan TNF- α inhibitörü kullanmakta olan 42 hasta bu te-daviye son 1 yıl içinde başlanmış olanlardan seçildi; hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki klinik ve laboratuvar bulguları has-tane kayıtlarından elde edildi. Hastaların ru-tin fizik muayeneleri yanında, BASDAI skor-ları, BASFI skorları, modifiye schober, göğüs ekspansiyonu, tragus duvar mesafeleri ölçü-lerek kaydedildi. Olgulardan hemogram, se-rum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, folat, vitamin B12, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif prote-in (CRP) için kan örnekleri alındı. Anemi ora-nı hasta grubunda % 23.2, kontrol grubunda %27.5'di (p:0.480). TNF- α inhibitörü kulan-makta olan 42 hastada, tedavinin 6. ayında

ESR, CRP, trombosit sayısında anlamlı dü-şüş, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, hematokrit değerlerinde anlamlı yükseliş saptandı (p<0.05); MCV, RDW, MPV'de an-lamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05). Bu grupta anemi sıklığı başlangıçta %26.19 iken, 6 aylık tedavi sonrasında %7.14'dü ve bu düşüş anlamlıydı (p:0.008). Bu çalışmada TNF- α inhibitörü tedavisinin AS'li hastalarda hemoglobin düzeylerini anlamlı yükselttiği ve anemi sıklığını azalttığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: anki-lozan spondilit, anemi, TNF- α inhibitörü

The Incidence of anemia and the effect of TNF- α Inhibitors on anemia in patients with ankylosing spondylitis

Abstract :

Anemia is one of the complications of ch-ronic inflammatory diseases that can often accompany them. The prevalence of anemia in Ankylosing spondylitis (AS) is not known precisely. In this study, we aimed to inves-tigate the prevalence of anemia and to in-vestigate the effects of TNF- α inhibitors on anemia. This study was carried out in our hospital outpatient clinics of Internal Medi-cine and Rheumatology; 142 patients with

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul. 2.Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul.

AS (Group I) and 80 healthy volunteers with similar demographic features were included in. Forty two patients (of Group II) which have been using TNF- α inhibitors were selected from those who began this treatment in the last one year; clinical and laboratory findings at the beginning and the sixth months of the treatment were obtained from hospital records. In addition to the routine physical examination, BASDAI scores, BASFI scores, modified Schober, chest expansion, tragus wall clearances were measured and recorded. Blood samples were taken from all individuals to measure blood count, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, folate, vitamin B12, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The rate of anemia was 23.2% in Group I, 27.5% in Group II (p:0.480). Forty two patients which have been using TNF- α inhibitors, have showed significant reductions in terms of ESR, CRP, platelet count, white blood cell count (WBC) (p <0.05) and showed significant increases in terms of hemoglobin and hematocrit levels; whereas MCV, RDW, MPV haven't changed significantly (p>0.05). While at the beginning anemia prevalence was 26.19%, after 6th months of treatment it decreases 7.14% (p:0.008). In this study we showed that, the treatment of TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis can cause significant increase in hemoglobin levels and can reduce the incidence of anemia.

Keywords: ankylosing spondylitis, anemia, TNF- α inhibitors

GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) seronegatif spondilozartropatilerin prototipidir. Özellikle omurga ve sakroilak eklemleri etkileyen, genç yaşta başlayan, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır¹.

Kronik inflamatuvar hastalıklara sıklıkla eşlik edebilen komplikasyonlardan biri de anemidir. Ankilozan spondilitte anemi prevalansı net olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda saptanan aneminin bir çok potansiyel sebebi bulunur; birincisi kronik hastalık anemisi (kronik inflamasyon anemisi). İnflamasyona yol açan ve 1-2 aydan daha uzun süren her türlü hastalık kronik hastalık anemisine yol açabilir. İnflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan sitokinler protein yapıda olup, doğal ve spesifik immün reaksiyonlarda immün sistem hücreleri arasında iletişimi sağlarlar. İnflamatuvar sitokinler özellikle interlekin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF) ve interferonlar (α -INF, β -INF, γ -INF) kronik hastalık anemisi gelişiminde merkezi bir rol oynar. Tüm bu sitokinler kemik iliğinde eritropoiezisi baskılar². Bu sitokinlerin eritropoiezis üzerindeki etkileri son yıllarda bulunan, karaciğer tarafından sentezlenen akut faz proteini hepsidine bağlı olabilir³. Bu proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6'nın AS patogeneindeki rolü bilinmektedir⁴. Anemi üzerinde rol oynayan bir diğer faktör ise, AS tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAII) gastrointestinal sistemden kanamalara sebep olabilmesidir^{5,6}.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikler açısından karşılaştırılması

		Grup I		Grup II		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	43	30.3	32	40	0.094*
	Erkek	99	69.7	48	60	
Yaş (ortalama \pm SD)		37.22 \pm 10.55		36.67 \pm 10.06		0.705**

p: Anlamlılık düzeyi (p<0.05 düzeyinde anlamlı)

* Ki-kare testi kullanıldı. ** Student t testi kullanıldı

Biyolojik ajanların çoğu TNF- α 'ya karşı geliştirilmiştir. TNF- α makrofajlar tarafından salgılanan ve gram negatif bakterilerin sebep olduğu septik şok tablosuna neden olan esas sitokindir (7). Infliximab (INF), adalimumab (ADA), etanersept (ETA) ve golimumab AS tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörleridir. Bu ajanların kullanımıyla AS'li hastaların semptomlarında ve fonksiyonel durumlarında iyileşme görülmesine rağmen, hastalığın tam tedavisi hala mümkün değildir^{8,9}.

Bu çalışmanın amacı; AS'te anemi sıklığını araştırmak ve anti-TNF tedavinin anemi parametreleri üzerindeki etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma Mayıs 2011 ve Şubat 2012 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları poliklinikleri ve Romatoloji polikliniğine başvuran, 1984 modifiye New York kriterlerine¹⁰ göre ankilozan spondilitli 142 kişilik hasta grubu (Grup I) ve bu hasta grubu ile cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzerlik gösteren 80 kişilik sağlıklı gönüllü (Grup II) üzerinde yapıldı. Öncesinde çalışma protokolü hazırla-

arak Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan erişkin hastalardan TNF- α inhibitörü tedavisi almayanlar, çalışma protokolü hakkında bilgilendirilip aydınlatılmış onamlarının alınmasını takiben çalışmaya dahil edildiler. TNF- α inhibitörü kullanmakta olan hasta grubu ise hastane poliklinik kayıtları incelenip dosya taraması yöntemiyle çalışmaya dahil edildi, bu şekilde hastaların almakta oldukları tedavilerine araştırmacılar tarafından müdahale edilme ihtimali ortadan kaldırıldı. TNF- α inhibitörü kullanmakta olan 42 kişilik hasta grubu, tedaviye son 1 yıl içinde başlanılmış olanlardan seçildi, hastaların tedaviye başlanmadan hemen önceki ve tedavinin 6. ayındaki klinik ve laboratuvar bulguları hastane kayıtlarından elde edilerek olgu rapor formlarına işlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 18 yaşından küçük olma, gebelik, malignite, mental retardasyon, ciddi emosyonel bozukluk, inflamatuvar barsak hastalığı olmak, psöriasis ya da psöriatik artrit olmak, reiter sendromu olmak, sınıflandırılmayan spondilartropati varlığı, eşlik eden ikincil bir

Tablo 2: Çalışma grubunda Hb parametresinin korelasyon tablosu

	r	p
Yaş (yıl)	0.165	0.014**
ESH (mm/saat)	-0.491	<0.001*
CRP (mg/dl)	-0.200	0.003*
Hct (%)	0.881	<0.001**
RDW (%)	-0.425	0.001*
Trombosit sayısı (/ μ L)	-0.291	<0.001**
Serum demiri (μ g/dl)	0.576	<0.001**
TDBK (μ g/dl)	-0.406	<0.001**
Transferrin satürasyonu	0.618	<0.001*
Ferritin (ng/ml)	0.573	<0.001*

p: Anlamlılık düzeyi (p<0.05 düzeyinde anlamlı) r: Korelasyon katsayısı

*Spearman's Rho Test kullanıldı **Pearson Test kullanıldı

romatizmal hastalığı olmak.

Başvuru sırasında tüm olgular yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, hastalık süresi, ilaç kullanımını açısından sorgulandı. Hastaların rutin fizik muayeneleri ve ayrıntılı kas-iskelet sistemi muayeneleri yapıldı. Hastalık aktivitesinin ve fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS), Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) indeksleri kullanıldı (11,12). AS hastası olup TNF- α inhibitörü kullanan hastaların tedavilerinin 6. ayındaki kan değerleri hastane kayıtlarından elde edildi. TNF- α inhibitörü kullanmayan hastalardan ve kontrol grubundan hemogram, demir, TDBK, ferritin, folat, vitamin B12, ESH ve CRP değerlerine bakılmak

üzere kan örnekleri alındı. Hemoglobinin (Hb) değeri erkeklerde 13gr/dl'nin, kadınlarda 12gr/dl'nin altında olan hastalar anemik kabul edildi¹³.

İstatistiksel İncelemeler: İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra; süreklilik arz eden parametrelerin bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t testi veya Mann Whitney U testi; ikiden fazla bağımsız grup arası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki-Kare testi veya Fisher'in Tam Olasılık testleri kullanıldı. Sü-

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	Grup I (n:142) ortalama \pm SS, medyan (range)	Grup II (n:80) ortalama \pm SS, medyan (range)	p
ESH (mm/saat)	24.00 (96.00)	15.00 (54)	<0.001*
CRP (mg/dl)	0.80 (35.90)	0.33 (1.90)	<0.001*
Beyaz küre (/ μ L)	8076.82 \pm 2005.50	6965.25 \pm 1919.66	<0.001**
Hb (gr/dl)	13.57 \pm 1.58	13.57 \pm 1.96	0.976**
Hct (%)	40.31 \pm 5.23	40.62 \pm 4.74	0.664**
MCV (fL)	85.45 \pm 7.14	84.80 \pm 8.37	0.540**
RDW (%)	14.10 (47.70)	13.65 (11.20)	0.025*
Serum demiri (μ g/dl)	68.07 \pm 35.63	77.96 \pm 40.55	0.077**
TDBK (μ g/dl)	306.22 \pm 60.50	335.60 \pm 62.48	0.002**
Ferritin (ng/ml)	28.70 (219.20)	43.80 (194.82)	0.159*
Transferrin Sat (%)	20.07 (126.69)	23.65 (79.88)	0.349*
Vitamin B12 (pg/ml)	203.00 (803.70)	269.00 (827.00)	<0.001*
Folik asit (ng/ml)	5.20 (17.76)	6.05 (9.10)	0.032*
Trombosit (/ μ L)	273647.88 \pm 84577.73	248875.00 \pm 56728.17	0.020**
MPV (fL)	8.44 (19.00)	10.05 (6.60)	<0.001*

p: Anlamlılık düzeyi (p<0.05 düzeyinde anlamlı) *Mann Whitney U testi kullanıldı

** Student t testi kullanıldı

reklilik arz eden parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired samples t testi veya Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler Enter lojistik regresyon analiziyle çoklu regresyon analizine tabi tutuldu. Korelasyon analizlerinde dağılım durumlarına göre pearson korelasyon analizi veya spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağımlı grup oranları Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde ifade edildi.

Bulgular:

Ankilozan spondilitli 142 olgunun (Grup I) 43'ü kadın (% 30.3), 99'u erkek (% 69.7) olup; yaş ortalaması 37.22 ± 10.55 yıldır. Hastalık süreleri (tanılı oldukları süre) minimum: 0 yıl, maksimum 39 yıl (median: 2.0, range:39); tanıda gecikme süreleri minimum: 0 maksimum 24 yıl (median: 1.0, range: 24); hastalık aktivite skorları BASDAI: min: 0 maksimum 9.2, ortalama: 4.21 ± 2.23 ; BASFI: min: 0 maksimum 15.5, ortalama: 3.40 ± 3.06 'dır. Hasta grubunda schober min: 1.0, maksimum:17.0, medyan:14.50 (7) cm; tragus duvar mesafesi min:4.5, maksimum:35,

median:13.00 (30.50) cm; göğüs ekspansiyonu: min:1, maksimum:13, medyan: 4(12) cm'di.

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 80 olgunun (Grup II) 32'si kadın (% 40) ve 48'i erkek (% 60) olup; yaş ortalaması 36.67 ± 10.06 yıldır. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grup I'de anemisi bulunan hasta sayısı 33 (% 23.2), Grup II'de anemisi bulunan hasta sayısı 22 (%27.5)'ydi. Hasta ve kontrol grupları arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.48$).

Grup I'deki 43 kadın hastanın 17'sinde (%39.5) ve 99 erkek hastanın 16'sında (%16.1) anemi saptandı. Hasta grubunda anemi sıklığı açısından cinsiyetler arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($p:0.002$).

Grup II'deki 32 kadından 11'inde (%34.3), 48 erkekte 11'inde (%22.9) anemi saptandı. Kontrol grubunda anemi sıklığı açısından cinsiyetler arasındaki bu fark anlamlı bulunmadı ($p:0.261$).

TNF- α inhibitörü alan hasta grubunda anemi sıklığının başlangıçta %26.19 (11 hasta)

Tablo 4: Anti TNF tedavi alan hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 6. aylarındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup Ia-1 (bazal) (n:42) ortalama \pm SS, medyan (range)	Grup Ia-2 (tedavinin 6. ayında) (n:42) ortalama \pm SS, medyan	p
ESH (mm/saat)	19.00 (89.00)	9.50 (64)	<0.001*
CRP (mg/dl)	1.20 (35.89)	0.81 (7.63)	<0.001*
Beyaz küre (/ μ L)	8287.35 \pm 2510.08	8415.71 \pm 2475.37	<0.001**
Hb (g/dl)	13.66 \pm 1.49	14.32 \pm 1.29	<0.001**
Hct (%)	41.23 \pm 3.84	43.73 \pm 7.32	0.031**
MCV (fL)	85.29 \pm 6.19	83.98 \pm 9.79	0.364**
RDW (%)	14.40 (33.30)	15.00 (29.50)	0.116*
Trombosit (/ μ L)	295476.19 \pm 120277	245030.95 \pm 75015.09	0.007**
MPV (fL)	8.40 (5.10)	8.05 (4.97)	0.501*

p: Anlamlılık düzeyi ($p < 0.05$ düzeyinde anlamlı) *Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı

** Paired samples t test kullanıldı

iken, 6 aylık tedavi sonrasında %7.14'e indiği gözlemlendi (3 hasta); anemi sıklığındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.008$).

Hemoglobin düzeyleri çalışma grubunda, Htc, ferritin, transferrin saturasyonu ile anlamlı pozitif; yaş, ESH, CRP, trombosit sayısı, RDW, TDBK ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi ($p <0.005$) (Tablo 2).

Grup I'de Grup II'ye oranla ESH, CRP, WBC, RDW ve trombosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı yüksek; TDBK, vitamin B12, folik asit, ortalama trombosit hacmi (MPV) anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında serum demiri, hemoglobin, hematokrit, ferritin, MCV, transferrin saturasyonu parametreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p>0.05$) (Tablo 3).

ESH, CRP, beyaz küre, RDW, trombosit sayısı, TDBK, vitamin B12 seviyesi, folik asit seviyesi, MPV, parametreleri birlikte Enterlojistik regresyon yöntemiyle çoklu regres-

yon analizine tabi tutulduğunda, hasta ve kontroller arasında diğerlerinden bağımsız olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin CRP ($p<0.002$; 95% CI=1.908-16.502, Odd ratio: 5.612) ve vitamin B12 olduğu görüldü ($p<0.001$; 95% CI=0.990-0.997, Odd ratio: 0.993).

Ankilozan spondilitli 142 olgunun içerisinde son 1 yıl içinde TNF inhibitörü tedavisi başlanmış hastalardan oluşan bir alt grup oluşturulmuştu (Grup Ia). Grup Ia'nın 10'u kadın (%23.8) 32'si erkek (%76.2) olup; yaş ortalaması 40.07 ± 9.01 yıldır. Hastalık süreleri (tanılı oldukları süre) minimum: 0 yıl, maksimum 22 yıl (median: 6, range: 22); tanıda gecikme süreleri minimum: 0 maksimum 10 yıl (median: 1.0, range: 10); hastalık aktivite skorları BASDAI: min: 1.6 maksimum 6.8, ortalama: 4.09 ± 2.42 ; BASFI: min: 0 maksimum 6.4, ortalama: 2.28 ± 2.34 'dü. Grup Ia'nın TNF inhibitörü tedavisi başlanma öncesine ait laboratuvar verileri (Grup Ia-1) ile tedavinin 6. ayına ait laboratuvar verileri (Grup Ia-2) hastane kayıtlarından elde edilerek karşılaşt-

Tablo 5: Sağlıklı kontroller, hiç anti-TNF tedavi almamış hastalar ve en az 6 aydır anti TNF tedavi almakta olan hastaların demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup II (n:80) ortalama \pm SS, medyan (range)	Grup Ia-2 (tedavinin 6. ayında) (n:42) ortalama \pm SS,	Grup Ib (n:100) ortalama \pm SS, medyan (range)	p
Yaş (yıl)	36.67 \pm 10.06	40.07 \pm 9.01	36.03 \pm 10.95	0.098
Kadın oranı, n(%)	32 (40.00)	10 (23.80)	33 (33.00)	0.194
ESH (mm/saat)	15.00 (54)	9.50 (64)	25.00 (96.00)	<0.00
CRP (mg/dl)	0.33 (1.90)	0.81 (7.63)	0.76 (9.41)	<0.00
Beyaz küre(/ μ L)	6965.25 \pm 1919.66	8415.71 \pm 2475.37	7988.40 \pm 1758.51	<0.00
Hb (g/dl)	13.57 \pm 1.96	14.32 \pm 1.29	13.54 \pm 1.63	0.032
Hct (%)	40.62 \pm 4.74	43.73 \pm 7.32	39.93 \pm 5.68	0.002
MCV (fL)	84.80 \pm 8.37	83.98 \pm 9.79	86.06 \pm 5.62	0.762
RDW (%)	13.65 (11.20)	15.00 (29.50)	14.00 (46.30)	0.002
Trombosit(/ μ L)	248875.00 \pm 56728.17	245030.95 \pm 75015.09	264480.00 \pm 62529.74	0.134
MPV (fL)	10.05 (6.60)	8.05 (4.97)	8.50 (18.90)	<0.00

p: Anlamlılık düzeyi ($p<0.05$ düzeyinde anlamlı) * Kruskal-Wallis testi kullanıldı

** One-Way ANOVA testi kullanıldı *** Ki-kare testi kullanıldı.

tırıldığında, tedavinin 6. ayında ESH, CRP, trombosit sayısı değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüş ($p<0.05$); beyaz küre, Hb, Hct değerlerinde anlamlı yükseliş ($p<0.05$) saptandı; MCV, RDW ve MPV'de anlamlı değişiklik bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Anti-TNF tedavi alan hasta grubunda anemi sıklığı başlangıçta %26.19 (11 hasta) iken, 6 aylık tedavi sonrasında %7.14'e indi (3 hasta); anemi sıklığındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.008$).

Sağlıklı kontroller, hiç anti-TNF tedavi almamış hastalar (Grup Ib) ve en az 6 aydır anti-TNF tedavi almakta olan hastaların demografik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, üç grup arasında ESH, CRP, beyaz küre, RDW, MPV, Hb, Hct parametreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$); MCV ve trombosit sayısı değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerlik göstermekteydi (Tablo 5).

Tartışma:

Kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisinden sonra ikinci sıklıkla görülen bir anemi tipidir. Kronik hastalık anemisi enfeksiyon, kanser ve otoimmün hastalıklar sonucu oluşan anemilerin önemli bir kısmını oluşturur. AS kronik inflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen AS de anemi insidans ve prevalansı net olarak bilinmemektedir¹⁴.

Ankilozan spondilitli hastalardaki anemi prevalansı daha çok TNF- α inhibitörlerinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilmiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan olan Braun ve arkadaşları, 2009 yılında 256 AS hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında¹⁵; anemi sıklığı plasebo uygulanan grupta %16.2, infliksimab uygulanan grupta %19.7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada TNF- α inhibitörü tedavisinin AS semptom ve bulgularını iyileştirmenin yanı sıra hemoglobin düzeylerini yükselttiği görülmüştür. Çalışmada infliksimab ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hemoglobin düzeyinin anlamlı yükseldiği, başlangıçta anemisi olan hastalardan infliksimab verilenlerin %70.3'ünün 24. haftada normal hemoglobin seviyelerine ulaştığı gösterilmiştir (15). Bu çalışmada ferritin ve MCV değerleri çalışılmadığı için aneminin etiyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır.

Niccoli ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 106 AS hastasının 16 (%15)'sında kronik hastalık anemisi saptanmıştır. Anemisi olan hastaların %82'sinde TNF- α inhibitörü tedavisi sonrası anemi düzelmiş, akut faz reaktanlarında ve ferritinde anlamlı düşüş sağlanmıştır¹⁶.

Ki-Jo Kim ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada 43 AS hastasının 12'sinde (%27.9) anemi saptadılar¹⁷. Bu on iki hastanın dördünde (%33.3) kronik hastalık anemisi, sekizinde (%66.7) demir eksikliği anemisi tespit edildi. Hastalarda TNF- α inhibitörü tedavisinin 32. haftasında ESR, CRP ve BASDAI skorlarında düşüş, hemoglobin düzeyinde iyileşme saptandı. Anemideki iyileşme kronik anemi hastalığı olan hastalarda anlamlı iken ($p:0.01$), demir eksikliği anemisi olan hastalarda anlamlı düzeye ulaşmadı ($p:0.079$). Ayrıca başlangıçta anemisi olmayan hastalarda dahi anti-TNF tedavisi sonrası hemoglobin düzeyinde anlamlı artış görüldü. Bu durum yazarlarca, hastalardaki eritropoiezin subklinik olarak baskılandığı şeklinde yorumlandı. Bu çalışmadaki hasta grubunun başlangıçtaki anemi sıklığı bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Cemal Bes ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında TNF- α inhibitörlerinden infliksimab veya adalimumab kullanılan grupta tedavinin 52. haftasında anlamlı hemoglobin artışı saptarken, bu artışın etanersept kullanan hastalarda anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir¹⁸.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda anemi sıklığı %23.2, kontrol grubunda %27.5'du; hasta ve kontrol grupları arasında anemi sıklığı açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Çalışmamızda hasta grubunda ESH, CRP, WBC, RDW ve trombosit sayıları anlamlı yüksek; TDBK, vitamin B12, folik asit, ortalama trombosit hacmi (MPV) anlamlı düşük bulundu; TNF-alfa inhibitörü tedavisi sonrasında ESH, CRP, trombosit sayısı değerlerinde anlamlı düşüş, beyaz küre, Hb, Hct değerlerinde anlamlı yükseliş saptandı. TNF-alfa inhibitörü tedavisi alan grupta anemi sıklığı başlangıçta %26.19 iken, 6 aylık tedavi sonrasında %7.14'e indi ($p:0.008$). Bizim çalışmamız hem AS'li hastalardaki anemi sıklığı açısından¹⁷, hem de TNF- α inhibitörü tedavisi sonrası ESR, CRP değerlerinde düşüş, hemoglobin değerlerinde yükselme görülmesi

açısından^{15,16,17,18} literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. TNF- α inhibitörlerinin anemi üzerindeki olumlu etkilerinin bu ilaçların sistemik antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir ve kronik hastalık anemisi ve ankilozan spondilit patogeneğinde önemli rol oynamaktadır¹⁹. Kronik hastalık anemisinin patogeneğinde; inflamasyona bağlı olarak demirin retiküloendotelial sistem hücrelerinde hapsedilmesi, TNF- α 'nın eritroid progenitör hücreler üzerinde pro-apoptotik etkisi, interlökin-1'in eritroid-BFU (Burst Forming Unit) ve CFU (Colony Forming Unit) üzerindeki etkisi ve interlökin-1 ve TNF- α 'nın toksik radikal oluşumuna sebep olarak eritropoietin üreten hücrelere zarar vermesi ve eritropoietin üretimini inhibe etmesi rol oynar^{20,21}. Ayrıca interlökin-6 seviyesindeki artışın hepatik hücrelerden hepsidin üretimini artırması demir metabolizmasının bozulmasına yol açarak kronik hastalık anemisi gelişimine katkıda bulunur²². Kronik hastalık anemisi romatoid artritte sık rastlanan bir bulgudur, sıklığı kimi yayınlarda %70'e kadar çıkmaktadır²³. Romatoid artritte daha fazla oranda aneminin görülüyor olmasının bir nedeni interlökin-6 seviyelerinin ankilozan spondilite oranla daha yüksek olmasına bağlanmaktadır²⁴. Anti-TNF tedavi TNF- α 'yı azaltarak kemik iliğinde eritroid hücrelerin apoptozunu ve hepsidin üretimini engeller. Bunlara ek olarak romatoid artrit hastalarında, serum hepsidin düzeyi hastalık aktivitesiyle doğru orantılıyken, hemogloblin seviyesi ile ters orantılıdır²⁵.

Daha önceki çalışmalarda AS'li hastalarda trombosit sayısının sağlıklı popülasyona oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ve antiinflamatuvar tedavi ile trombosit sayısının düştüğü gösterilmiştir (26,27,28). Kısacık ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AS'li hastaların trombosit sayılarının yüksek ancak MPV değerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tedavi ile 8 haftalık süre içerisinde trombosit sayılarının düştüğü ve MPV değerlerinin yükseldiği saptanmıştır²⁶. Literatürde ESH, CRP, beyaz küre ve trombosit sayılarını AS'li hastalarda yüksek bulan ve anti TNF tedavi ile bu değerlerin düştüğünü gösteren başka çalışmalar da vardır^{26,27,29}. Ayrıca ESH, CRP ve

trombosit sayısı, anti-TNF tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve takibinde yararlı bulunarak önerilmiştir²⁷. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda trombosit sayıları anlamlı yüksek, ortalama trombosit hacmi (MPV) anlamlı düşüktü; Anti-TNF tedavisi sonrasında trombosit sayısı anlamlı olarak azalmış, MPV'de azalma saptanmış fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Tedavi sonrası azalmış trombosit aktivasyonu AS'li hastalarda trombotik olay riskinin azalmasında önemli bir rol oynayabilir.

Çalışmamızda Vitamin B12 düzeyini hasta grubunda anlamlı düşük bulduk; CRP ve vitamin B12 düzeyleri hasta ve kontroller arasında diğer değişkenlerden bağımsız olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Vitamin B12 antioksidandır ve immün fonksiyonu azaltabilir. Bu etkiler için muhtemel mekanizmalar nitrik oksit azaltılması, nitrik oksit radikallerinde azalma, nöroimmün kolinerjik anti inflamatuvar aktivitede artış, nötrofillerin oksidatif fosforilasyonunda ve bakteriostatik özelliklerinde artıştır³¹. Vitamin B12 seviyelerinde düşüklük bir çok romatizmal hastalıkta gösterilmiş olmakla beraber, AS için bu konuda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır³².

Sonuç: Ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörü ilaçlar, hastalığın uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkili olmanın yanı sıra, hastaların Hb düzeylerini yükseltmekte ve anemi sıklığını azaltmaktadır. Bu hastalardaki anemi patogeneğine anti-TNF tedavinin etkilerinin ortaya konulmasında, interlökin-6 ve hepsidin seviyelerinin de dahil edildiği geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmaların yararı olacaktır.

Kaynaklar:

1. T, A., Ankilozan Spondilit, in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, G.K.Y. Beyazova M, Editor 2000, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 1577-91.
2. B, F., Anemi in PDQ Hematoloji 2005. p. 49-61.
3. Nemeth, E., et al., IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest, 2004. 113(9): p. 1271-6.
4. Francois, R.J., et al., Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. Ann Rheum Dis, 2006. 65 (6): p. 713-20.

5. Zochling, J., et al., ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(4): p. 442-52.
6. Thieflin, G. and L. Beaugerie, Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine*, 2005. 72(4): p. 286-94.
7. Toussiot E, L.P., Boucraut J Serum levels of IL-1 β , tumor necrosis factor- α , soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 1994. 13: p. 175-180.
8. Rudwaleit, M., et al., Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(6): p. 665-70.
9. Keller C, W.A., Davis J Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003. 62: p. 1128-1132.
10. 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;27:361-8.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
12. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
13. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Reports Series 405. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
14. Weiss, G., Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta*, 2009. 1790(7): p. 682-93.
15. Braun, J., et al., Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(8): p. 1032-6.
16. Niccoli, L., et al., Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNFalpha drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*, 2012. 15(1): p. 56-61.
17. Kim, K.-J., Anemia of chronic disease in Ankylosing spondylitis: improvement following Anti-TNF therapy. *Turk J Rheumatology*, 2012. 27: p. 90-97.
18. Bes, C., A. Yazici, and M. Soy, Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2013. 33(6): p. 1415-8.
19. Henderson, C. and J.C. Davis, Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006. 2(4): p. 211-8.
20. Wang, C.Q., K.B. Udupa, and D.A. Lipschitz, Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol*, 1995. 162(1): p. 134-8.
21. Jelkmann, W., Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*, 1998. 18(8): p. 555-9.
22. Adamson, J.W., The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: p. 159-65.
23. Swaak, A., Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. *J Rheumatol*, 2006. 33(8): p. 1467-8.
24. Gratacos, J., et al., Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(10): p. 927-31.
25. Demirag, M.D., et al., Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med*, 2009. 48(6): p. 421-6.
26. Kisacik, B., et al., Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(3): p. 291-4.
27. Romero-Sanchez, C., et al., Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(11): p. 1429-35.
28. Wang, F., et al., The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(6): p. 767-9.
29. Divecha, H., et al., Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*, 2005. 109(2): p. 171-6.
30. Bowman, S.J., Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2002. 31(5): p. 251-9.
31. Manzanares, W. and G. Hardy, Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010. 13(6): p. 662-8.
32. Segal R., Baumoehl Y., Elkayam O. (2004) Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 24(1): 14-19.