

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-TNF TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA UYGULAMA ÖNCESİ VE
SONRASINDA SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ ÖZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-TNF TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA UYGULAMA ÖNCESİ VE
SONRASINDA SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ ÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MUHARREM KESKİN

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli tez hocam Doç. Dr. Muharrem KESKİN'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetiőmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık döneminde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum, pek çok őey paylaőtığım sevgili hekim, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetiőmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük fedakarlıklar gösteren, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen babam Hüseyin ÖZ, annem Nevin ÖZ ve ablam Kübra ÖZ SAVAŐ'a,

Sevgisi, mutluluğu ile ailemize neőe olan canım kızım Elif Bade ÖZ'e,

Yüreginin güzelliği ile ailemizi kucaklayan; sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eőim Dr. Sare Nur ORHAN ÖZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali ÖZ

Ocak 2023

ÖZET
ANTI-TNF TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA UYGULAMA ÖNCESİ VE
SONRASINDA SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ALİ ÖZ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2023

Tümör nekroz faktörü (TNF) çoğunluğu makrofajlar tarafından üretilen, geniş sitokin ailesinin bir üyesidir. Farklı sitokinler farklı mesajlar iletir ancak sitokinler bağışıklık, inflamasyon, hücre büyümesi, hücre göçü, fibrozis, vaskülarizasyon dahil olmak üzere birçok önemli biyolojik süreçte kilit rol alır. Dolayısıyla bu kadar önemli görevleri olan sitokin ailesinin birçok hastalıkta da tedavi anlamında önemli görevleri bulunmaktadır.

Anti-TNF tedaviler çeşitli inflamatuvar hastalıklarda genellikle birinci sıra tedavilerden yarar görmeyen hastalarda kullanılmaktadır. Anti-TNF tedavinin başlıca kullanıldığı inflamatuvar hastalıklar Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS), İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) ve Psöriatik Artrit (PSA)'tir. Şu anda onaylanmış beş anti-TNF ilaç bulunmaktadır: İnfliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab ve Sertolizumab.

Akut veya kronik inflamasyonda kullanılan bazı inflamatuvar belirteçler vardır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve CRP/albumin oranı (CAR) gibi çeşitli immün inflamatuvar temelli indeksler gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar bu biyobelirteçleri inflamasyonu belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmek, hastalık aktivitesini değerlendirmek için potansiyel birer belirteç olarak tanımlamaktadır.

Günümüzde hem romatolojik hem de İBH hastalarında anti-TNF tedavinin etkinliğini net olarak değerlendirebilecek spesifik bir belirteç yoktur. Bu çalışmada anti-TNF alan hastalarda uygulama öncesi ve sonrasında serum inflamasyon belirteçlerinin seyrinin değerlendirilmesiyle tedavi yanıtını ve/veya yanıt yetersizliğini öngörebilmeyi amaçladık.

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ayaktan Tedavi Ünitesine 10/2021 – 09/2022 tarihleri arasında anti-TNF- α tedavisi almak için başvuran 80 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar Romatoloji ve Gastroenteroloji kliniklerinde takipli, en az 3 aydır anti-TNF- α tedavisi almakta olan ve remisyonda takip edilen hastalardan seçilmiştir. Çalışma prospektif yapılmıştır. Hastaların sosyodemografik ve karakteristik özellikleri hastane otomasyon sisteminden geriye dönük incelenmiştir. Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl), cinsiyet, hastalığın tanısı, hastalık süresi (ay), fistül ve/veya perianal apse varlığı (İBH hastalarında), anti-TNF- α kullanım sıklığı (hafta), anti-TNF- α kullanım süresi (ay), anti-TNF- α değişikliği, anti-TNF- α advers etki, steroid bağımlılığı, steroid direnci, ek hastalık varlığı ve İBH nedeni ile cerrahi tedavi öyküsü kaydedilmiştir. Hastalar kendi tedavi periyotlarına göre tedavilerini 8 haftalık, 4 haftalık, 2 haftalık ve 1 haftalık aralıklarla almıştır. 0. gün tedavi öncesi, 1. gün tedavi başı, 7. 14. ve 28. günler tedavi ortası olarak değerlendirilmiştir. Serum örneklerinin sonuçlarına göre NLR, PLR, SII ve CAR değerleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların %20'si (n=16) İBH hasta grubunu oluştururken hastaların %80'i (n=64) İBH dışı hasta grubunu oluşturmuştur. İBH hasta grubunun yaş ortalaması 38,25 (\pm 15,04) iken İBH dışı hasta grubunun ise 44,78 (\pm 11,90) saptanmıştır. İBH grubunda hastaların %43,8'i (n=7) ADA, %37,5'i (n=6) İFX ve %18,8'i (n=3) Vedolizumab, İBH dışı grubun %37,5'i (n=24) İFX, %18,8'i (n=12) CZP, %15,6'sı (n=10) ETA, %15,6'sı (n=10) GOL ve %12,5'i (n=8) ADA kullanmıştır.

Çalışmada, İBH grubunda yer alan hastaların anti-TNF tedavi döngülerinin başında NLR ve SII'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. İBH dışı grupta tedavinin başında NLR ve PLR'de anlamlı azalmalar tespit edilmiş ve tedavi ortasına gelindiğinde NLR ve PLR'de anlamlı azalmaların devam ettiği, SII ve CAR'da da bu dönemde anlamlı azalmaların görüldüğü tespit edilmiştir. Hasta gruplarının anti-TNF ajanlara göre biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde özellikle İFX tedavisi sonrası anlamlı sonuçlar tespit edilmiştir. İBH grubunda yer alan hastaların anti-TNF tedavi döngülerinin başında NLR, PLR ve SII'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Tedavinin ortasında ise PLR ve SII'da anlamlı azalmaların devam ettiği tespit edilmiştir. İBH dışı grupta ise tedavinin başında PLR ve CAR'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir ve İFX tedavisini 8 haftada bir alan hastalarda tedavinin ortalarına gelindiğinde PLR'de anlamlı artışlar görülmüştür.

Sonuç olarak hem İBH hem İBH dışı hasta gruplarında anti-TNF tedavilerin sonrasında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde NLR ve SII'ın ortak olarak kullanılabilceği, PLR ve CAR'ın daha çok İBH dışı grup hastalarda anlamlı değerlendirmelerde kullanılabilceği tespit edilmiştir. Özellikle PLR'nin İBH dışı grupta tedavi başı ve ortasında tedavinin sürdürülmesi, ek ajanlara geçilmesi, tedavi sıklığının artırılması gibi değerlendirmelerde daha etkin kullanılabilceği tespit edilmiştir. İBH dışı grupta IFX tedavisi alan hastalarda PLR'nin tedavi ortasında artması, yoğunlaştırılmış anti-TNF tedavinin hastalıkların remisyonunda daha faydalı olabileceğini akla getirmektedir. Özellikle GOL tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası yanıtın, tedavinin ortasında anlamlılık kazanması GOL tedavisinin etkinliğinin tedavinin ortalarına doğru ortaya çıktığını düşündürmektedir. Biyobelirteçlerin anti-TNF tedavi yanıt ve takibi bakımından klinik pratikte kullanımını öngörebilmek için yüksek volümlü hasta sayıları içeren daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir ancak mevcut çalışmamızın da ileri çalışmalara referans olabilecek sonuçları olduğu görölmektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-TNF Tedavi, Serum İnflamasyon Biyobelirteçleri, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

ABSTRACT
EVALUATION OF THE PROGRESS OF SERUM INFLAMMATION MARKERS
BEFORE AND AFTER THE APPLICATION IN THE PATIENTS REQUESTING
ANTI-TNF TREATMENT

DR. ALI OZ

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2023

Tumor necrosis factor (TNF) is a member of the large family of cytokines, mostly produced by macrophages. Different cytokines convey different messages, but cytokines play a key role in many important biological processes, including immunity, inflammation, cell growth, cell migration, fibrosis, vascularization. Therefore, the cytokine family has important duties in terms of treatment in many diseases.

Anti-TNF therapies are used in various inflammatory diseases, usually in patients who does not benefit from the first-line treatments. Inflammatory diseases in which anti-TNF therapy is mainly used are Rheumatoid Arthritis (RA), Ankylosing Spondylitis (AS), Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and Psoriatic Arthritis (PSA). There are currently five approved anti-TNF drugs: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, and Sertolizumab.

There are some inflammatory markers used in acute or chronic inflammation. Various immune-inflammatory-based indices have been demonstrated, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index (SII), and CRP/viiespons ratio (CAR). Recent studies define these biomarkers as potential markers for determining inflammation, evaluating treatment viiesponse, and evaluating disease activity.

Currently, there is no specific marker that can clearly evaluate the effectiveness of anti-TNF therapy in both rheumatologic and IBD patients. In this study, we aimed to predict the treatment response and/or lack of response by evaluating the course of serum inflammation markers before and after administration in patients receiving anti-TNF.

Eighty volunteer patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital, Department of Internal Medicine, Outpatient Treatment Unit between 10/2021 and 09/2022 for anti-TNF- α treatment were included in the study. The patients were selected from who were followed up in Rheumatology and Gastroenterology Clinics, were receiving anti-TNF- α therapy for at least 3 months, and were followed up in remission. The study was conducted prospectively. Sociodemographic and characteristic features of the patients were analyzed retrospectively from the hospital automation system. Age at diagnosis (years), gender, diagnosis of disease, duration of disease (months), presence of fistula and/or perianal abscess (in IBD patients), frequency of use of anti-TNF- α (weeks), use of anti-TNF- α from patient sources Duration (months), anti-TNF- α change, anti-TNF- α adverse effects, steroid dependence, steroid refractoriness, presence of comorbid disease, and history of surgical treatment for IBD were recorded. Patients received treatments at 8-week, 4-week, 2-week and 1-week intervals according to their own treatment periods. Day 0 was evaluated as pre-treatment, day 1 as beginning of treatment, and days 7, 14 and 28 as mid-treatment. By the help of serum samples, NLR, PLR, SII and CAR values were calculated.

While 20% (n=16) of the patients constituted the IBD patient group, 80% (n=64) of the patients constituted the non-IBD patient group. The mean age of the IBD patient group was 38.25 (\pm 15.04), and the non-IBD patient group was 44.78 (\pm 11.90). In the IBD group, 43.8% (n=7) of the patients had ADA, 37.5% (n=6) IFX, and 18.8% (n=3) Vedolizumab. In the non-IBD group, 37.5% (n=24) had IFX, 18.8% (n=12) CZP, 15.6% (n=10) ETA, 15.6% (n) =10 GOL and 12.5% (n=8) had ADA.

Significant decreases in NLR and SII were detected at the beginning of the anti-TNF treatment cycles of the patients included in the study and in the IBD group. Significant decreases were observed in NLR and PLR at the beginning of the treatment in the non-IBD group, and significant decreases were observed in NLR and PLR by the middle of the treatment, and significant decreases were observed in SII and CAR in this period. In the evaluation of biomarkers of the patient groups participating in the study according to anti-TNF agents, significant results were found especially after IFX treatment. Significant reductions in NLR, PLR and SII were detected at the beginning of the anti-TNF treatment cycles of patients in the IBD group. In the middle of the treatment, significant decreases in PLR and SII continued. In the non-IBD group, significant decreases in PLR and CAR were detected at the beginning of

treatment, and significant increases in PLR were observed by mid-treatment in patients who received IFX treatment every 8 weeks.

As a result, it has been determined that NLR and SII can be used jointly in the evaluation of treatment response after anti-TNF treatments in both IBD and non-IBD patient groups, and PLR and CAR can be used in meaningful evaluations mostly in non-IBD patients. It has been determined that PLR can be used in more accurate evaluations in the non-IBD group, such as maintaining the treatment at the beginning and mid-treatment, switching to additional agents, and increasing the frequency of treatment. The increase in PLR mid-treatment in patients receiving IFX therapy in the non-IBD group suggests that intensified anti-TNF therapy may be more beneficial in remission of the disease. The fact that the post-treatment response became significant in the middle of the treatment, especially in patients who received GOL treatment, suggests that the effectiveness of GOL treatment emerges towards the middle of the treatment. In order to predict the use of biomarkers in clinical practice in terms of anti-TNF treatment response and follow-up, further studies with high-volume patient numbers are required, but it can be postulated that our current study has results in terms of being as a reference for further studies.

Keywords: Anti-TNF Treatment, Serum Inflammation Biomarkers, Inflammatory Bowel Diseases

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α).....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Keşif.....	3
2.1.3 Gen.....	4
2.1.4 Yapı.....	4
2.1.5 Sinyal Oluşumu.....	5
2.1.6 Fizyoloji.....	6
2.2 TNF- α İnhibitörleri (Anti- TNF- α).....	8
2.2.1 Anti-TNF- α İlaçlar.....	9
2.2.1.1 İnfliksimab (IFX).....	9
2.2.1.2 Adalimumab (ADA).....	10
2.2.1.3 Etanercept (ETA).....	11
2.2.1.4 Sertolizumab pegol (CZP).....	11
2.2.1.5 Golimumab (GOL).....	12
2.2.2 Anti-TNF- α Yan Etkileri.....	12
2.2.3 Anti-TNF- α Ajanların Sık Kullanıldığı Hastalıklar.....	13
2.2.3.1 Romatoid Artrit (RA).....	13

2.2.3.2 Ankilozan Spondilit (AS)	14
2.2.3.3 Psöriatik Artrit (PsA).....	15
2.2.3.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)	16
2.3 Vedolizumab	18
2.4 Akut Faz Reaktanları (AFR).....	18
2.4.1 C-Reaktif Protein (CRP)	18
2.4.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	19
2.4.3 Prokalsitonin (PCT)	21
2.4.4 Ferritin	21
2.4.5 Albümin	22
2.4.6 Hematopoez.....	23
2.4.6.1 Nötrofil	23
2.4.6.2 Lenfosit	24
2.4.6.3 Trombosit.....	25
2.4.7 CRP / Albümin Oranı (CAR)	26
2.4.8 Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet / Lenfosit Oranı (PLR)	27
2.4.9 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks (SII)	29
3. MATERYAL ve METOT	30
3.1 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	46
6. KAYNAKLAR.....	52

ŞEKİLLER

Şekil 1. İnsan 6. kromozomu ve TNF genom yerleşimi	4
Şekil 2. TNF sinyal yolağı	5
Şekil 3. TNF- α etkileri	7
Şekil 4. Farklı Anti-TNF- α ajanlarının molekül yapıları	9
Şekil 5. Anti-TNF- α ajanların sık görülen advers etkileri	13

TABLolar

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve karakteristik özellikleri	33
Tablo 2. İBH ve İBH dışı hastaların anti-TNF ajandan bağımsız biyobelirteçlerle ilişkisi	35
Tablo 3. İBH grubu ve biyobelirteçlerin ilişkisi	36
Tablo 4. İBH dışı grup ile biyobelirteçlerin ilişkisi	37
Tablo 5. İBH grubunda İnfliximab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	38
Tablo 6. İBH grubunda Adalimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	38
Tablo 7. İBH dışı grupta İnfliximab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	39
Tablo 8. İBH dışı grupta Adalimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	40
Tablo 9. İBH dışı grupta Sertolizumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	40
Tablo 10. İBH dışı grupta Etanercept alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	41
Tablo 11. İBH dışı grupta Golimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi	41
Tablo 12. Tüm hastalarda İnfliximab ile biyobelirteçlerin ilişkisi	42
Tablo 13. Tüm hastalarda Adalimumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi	43
Tablo 14. Tüm hastalarda Sertolizumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi	44
Tablo 15. Tüm hastalarda Etanercept ile biyobelirteçlerin ilişkisi	44
Tablo 16. Tüm hastalarda Golimumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi	45

KISALTMALAR

5-ASA	5-Aminosalisilik Asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Adalimumab
AFR	Akut Faz Reaktanları
Anti-TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa İnhibitörleri
AP-1	Aktivatör Protein-1
AS	Ankilozan Spondilit
CAR	CRP / Albümin Oranı
CH	Crohn Hastalığı
CMV	Sitomegalovirüs
CRD	Cysteine Rich Domain
CRP	C-Reaktif Protein
CZP	Sertolizumab Pegol
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETA	Etanercept
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FAD	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
G-CSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF	Granülosit- Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GOL	Golimumab
GPS	Glaskow Prognostic Skore
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HPV	Human Papilloma Virüs
HSV	Herpes Simpleks Virüs
IFX	İnfliksımab
IG	İmmüoglobülin
IκB	Inhibitor of κ B
IV	İntravenöz
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
JAK	Janus Kinaz

JNKs	C-Jun N-terminal Kinases
MAb	Monoklonal Antikor
MHC	Majör Histocompatibility Kompleks
NK	Natural Killer
NLR	Nötrofil / Lenfosit oranı
NSAİ	Non-steroid Anti Enflamatuvar İlaç
PCT	Prokalsitonin
PLAD	Pre-ligand Binding Assembly Domain
PLR	Platelet / Lenfosit Oranı
PsA	Psöriatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
RIP-1	Serine/Threonine Kinase Receptor Interacting Protein-1
SAA	Serum Amiloid A
SC	Subcutan
SII	Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SODD	Silencer of Death Domain
TACE	TNF- α converting enzyme
TBC	Tüberküloz
Th	T helper
TNFR1	TNF Reseptörü Tip 1
TNFR2	TNF Reseptörü Tip 2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRADD	TNFR Associated Death Domain Protein
TRAF-2	TNFR Assosiyasyon Faktörü-2
VZV	Varisella Zoster Virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör nekroz faktörü (TNF) çoğunluğu makrofajlar tarafından üretilen, geniş sitokin ailesinin bir üyesidir. TNF önemli bir konak savunma molekülü olup herhangi bir yaralanma veya strese sonra dakikalar içinde kanda görülen ilk sitokindir. Bilgiyi bir hücreden diğerine ileten önemli yerel sinyal molekülleridir. Hücre içi enfeksiyon dahil birçok strese korunmaya yardımcı olur. Farklı sitokinler farklı mesajlar iletir ancak sitokinler bağışıklık, inflamasyon, hücre büyümesi, hücre göçü, fibrozis, vaskülarizasyon dahil olmak üzere birçok önemli biyolojik süreçte kilit rol alır. Dolayısıyla bu kadar önemli görevleri olan sitokin ailesinin birçok hastalıkta da tedavi anlamında önemli görevleri bulunmaktadır (1, 2).

Anti-TNF tedaviler çeşitli inflamatuvar hastalıklarda birinci sıra tedavilerden fayda görmeyen olgularda verilmektedir. Hastalığa bağlı gelişen çeşitli komplikasyonlarda da kullanımı mevcuttur. Anti-TNF tedavinin başlıca kullanıldığı inflamatuvar hastalıklar Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS), İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) ve Psöriatik Artrit (PSA)'tir. Şu anda onaylanmış beş anti-TNF ilaç bulunmaktadır: (i) kimerik bir IgG anti-human monoklonal antikor (mAb) olan İnfliximab; (ii) bir TNFR2 dimerik füzyon proteini olan Etanercept; (iii) tamamen insan monoklonal antikor olan Adalimumab; (iv) tamamen insan mAb olan Golimumab ve (v) bir PEG'lenmiş Fab fragmanı Sertolizumab (2).

Romatoid Artrit (RA), özellikle eklemleri tutan ve hastalığın seyri sırasında deformitelere yol açabilen, sistemik semptomlarla karakterize, etiyolojisi net bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artritte birinci basamak tedavi olarak metotreksat (MTX) kullanılmakla birlikte 1980'lerde TNF- α 'nın RA'da önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir ve geçtiğimiz on yıllar boyunca anti-TNF ilaçların mevcudiyeti RA hastalarının tedavisini iyileştirmiştir. Bununla birlikte hastaların %60-70'i anti-TNF tedavisine iyi ila orta derecede yanıt verirken hastaların %30-40'ında yanıt yok veya yetersizdir. Tedavi yanıtını net olarak değerlendirebilen bir biyobelirteç yoktur (3).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH)'nin başlıca formları Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK)'tir. Her ikisi de zaman içinde hastalar ve bireyler arasında inflamatuvar ve semptomatik yükte heterojenlik sergileyen gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonunu temsil eder. İnflamatuvar bağırsak hastalığında birinci basamak tedavide 5-aminosalisilikasit

(5-ASA) ve kortikosteroid tedavileri kullanılmakla birlikte 5-ASA ve kortikosteroid tedavisine dirençli olgularda Anti-TNF tedavilerine yer verilmektedir (4). C-reactive protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), beyaz kan hücreleri (WBC), albümin, prokalsitonin, ferritin gibi invaziv olmayan belirteçler, İBH'da hem ilk tanı hem de hastalık aktivitesinin kesin olarak izlenmesi için önemli kabul edilmektedir. Bununla birlikte şimdiye kadar optimal bir test geliştirilememiştir. Bu nedenle ek serum belirteçlerinin kullanımı, hastalığın ciddiyetini tahmin etmek ve tanısal kesinlik elde etmek için önemli bir avantaj sağlayabilir (5).

Akut veya kronik inflamasyonda kullanılan bazı inflamatuvar belirteçler vardır. Nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları ve birbirleriyle olan ilişkileri sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Lenfosit-monosit oranı (LMR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi çeşitli immün inflamatuvar temelli indeksler gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar NLR'yi inflamasyonu belirlemek için potansiyel bir belirteç olarak tanımlamaktadır. Son yıllarda inflamatuvar değişiklikleri yansıtabilen lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayalı sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) geliştirilmiştir. Hastanın immün ve inflamatuvar durumu arasındaki dengeyi yansıtan SII değeri, $[\text{trombosit (P)} \times \text{nötrofil (N)} / \text{lenfosit (L)}]$ formülüyle hesaplanır (6). C-reactive protein (CRP) hem akut hem de kronik inflamasyonda yaygın olarak kullanılan bir inflamasyon belirteçidir. Sağlıklı bireylerin çoğunda CRP konsantrasyonu 3 mg/l veya daha azdır. Serumda 10 mg/l'den yüksek bir CRP düzeyi, klinik olarak anlamlı bir inflamatuvar hastalığı gösterir (7). Son yıllarda, CRP/albumin oranı (CAR) inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, iskemik inme gibi inflamatuvar süreçlerde bir inflamasyon biyobelirteci ve prognostik faktör olarak önerilmiştir. CAR, inflamasyonu izole serum CRP düzeylerinden daha etkili bir şekilde gösterir. CAR, inflamasyonun şiddeti, hastalığın prognozu ve mortalite ile ilişkilidir (8).

Günümüzde hem RA hastalarında hem de İBH hastalarında anti-TNF tedavinin etkinliğini net olarak değerlendirebilecek spesifik bir belirteç olmadığından, bu çalışmada anti-TNF alan hastalarda uygulama öncesi ve sonrasında serum inflamasyon belirteçlerinin seyrinin değerlendirilmesiyle tedavi yanıtını ve/veya yanıt yetersizliğini öngörebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)

2.1.1 Tanım

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) sistemik inflamasyonun bir parçası olan hücre sinyal proteinidir. TNF- α ; nötrofiller, CD4+ T lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller, natural killer (NK) hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından üretilbildiği halde gerçek anlamda monosit ve makrofajlar aracılığıyla üretilen geniş sitokin ailesinin bir parçasıdır. TNF- α 'nın hücre savunmasında önemli bir görevi vardır. Herhangi bir stres ya da yaralanma sonrası dakikalar içinde kanda saptanan ilk sitokindir. Birçok otoimmün hastalıkta inflamasyonun başlaması ve devam ettirilmesinde önemli görevleri mevcuttur. Bilgileri hücreler arasında ileten önemli bir sinyal proteinidir ve hücre içi enfeksiyon dahil birçok stresten korunmaya yardımcı olur (1, 2).

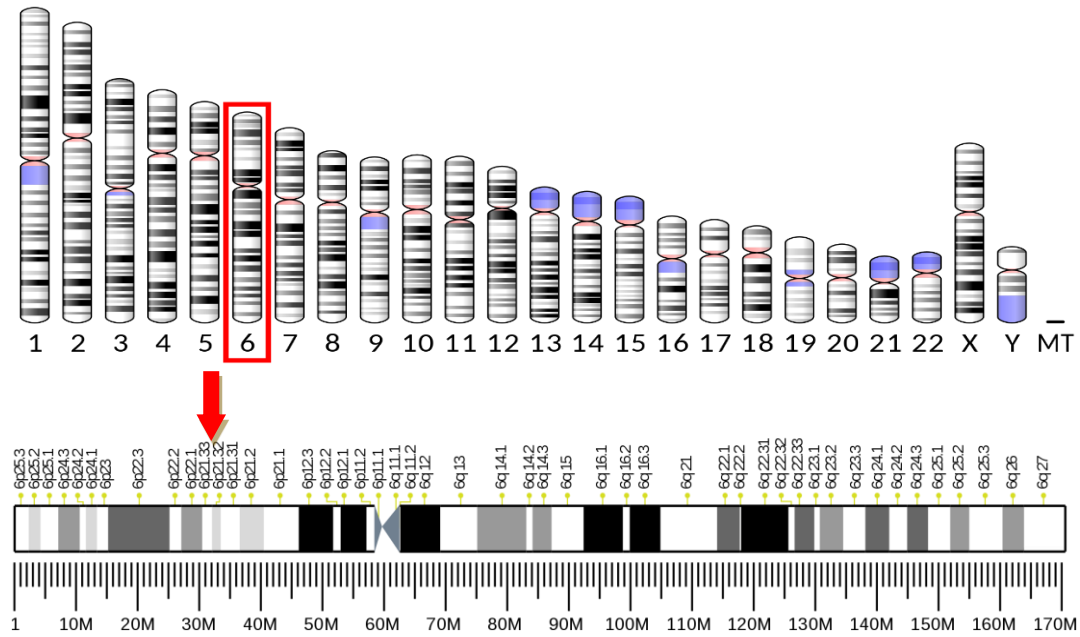
2.1.2 Keşif

1850'li yıllarda Fransa'da yaşamını sürdüren doktor P. Bruns'un, bakteriyel enfeksiyon geçiren hastaların, tümör boyutlarında gerileme tespit etmesinin ardından cerrah W. Coley, özellikle sarkomları bakteriyel ekstratlar ile tedavi etme yolunu kabul etmiştir. Bu ekstratların kullanımı sonrası tümör boyutlarında regresyon görülebilmekte; ancak istenmeyen toksik etkiler de meydana gelmekteydi. Öyle ki, gözlenen bu etkilerden dolayı bu ürüne sonraları 'Coley toksini' ismi verilmiştir (9). 1940'lı yıllarda toksinin potent bölgesinin gram-negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritler olduğu anlaşılmıştır. 1960'lı yıllarda T-helper ve NK hücrelerinin kâşifi Loyd Old, Mycobacterium bovis ile aşılana farelerde anti-tümör aktivitesinin geliştiğini gözlemlemiştir. Loyd Old, BCG aşısını tümör hücrelerine tatbik ettiğinde bu aktivitenin gelişmediğini gözlemlemiştir. Böylelikle tümör boyutundaki gerilemeyi sadece lipopolisakkaritlerin sağlayamayacağını belirtip, farelerin de dolaylı olarak bir madde salgılamış olabileceği teorisini öne sürmüştür (10). Carswell, 1975 yılında farelerle yaptığı deneylerde, sarkomdaki nekroz gelişimini sağlayan sitotoksik bir faktör olduğunu belirtmiştir. Böylece "Tümör Nekrozis Faktör" adı ilk kez literatürde anılmaya başlanmıştır (11). İlerleyen dönemlerde Anthony Cerami adlı biyokimyacı "Kaşeksin" ismini verdiği molekül üzerinde çeşitli çalışmalar yürütmüştür. 1980 yılında, yapılan deneyler sonucunda Ceramini, Old ve Bruce A. bu maddeyi pürifiye etmişlerdir; 4 yıl sonrasında bu maddenin gen bölgesi de klonlanmıştır. 1985 yılına gelindiğinde TNF- α ile kaşeksinin aslında aynı molekül olduğu

anlaşmıştır. Takip eden yıllarda Goeddel, apoptoza giden sinyal yollarını ve reseptör yapısını aydınlatmayı başarmıştır (12).

2.1.3 Gen

İnsan TNF- α geni 1985 yılında klonlanmıştır ve kromozom 6p21.3 ile eşleşmekte olup yaklaşık 3 kilobaz ve 4 ekson içerir (13).

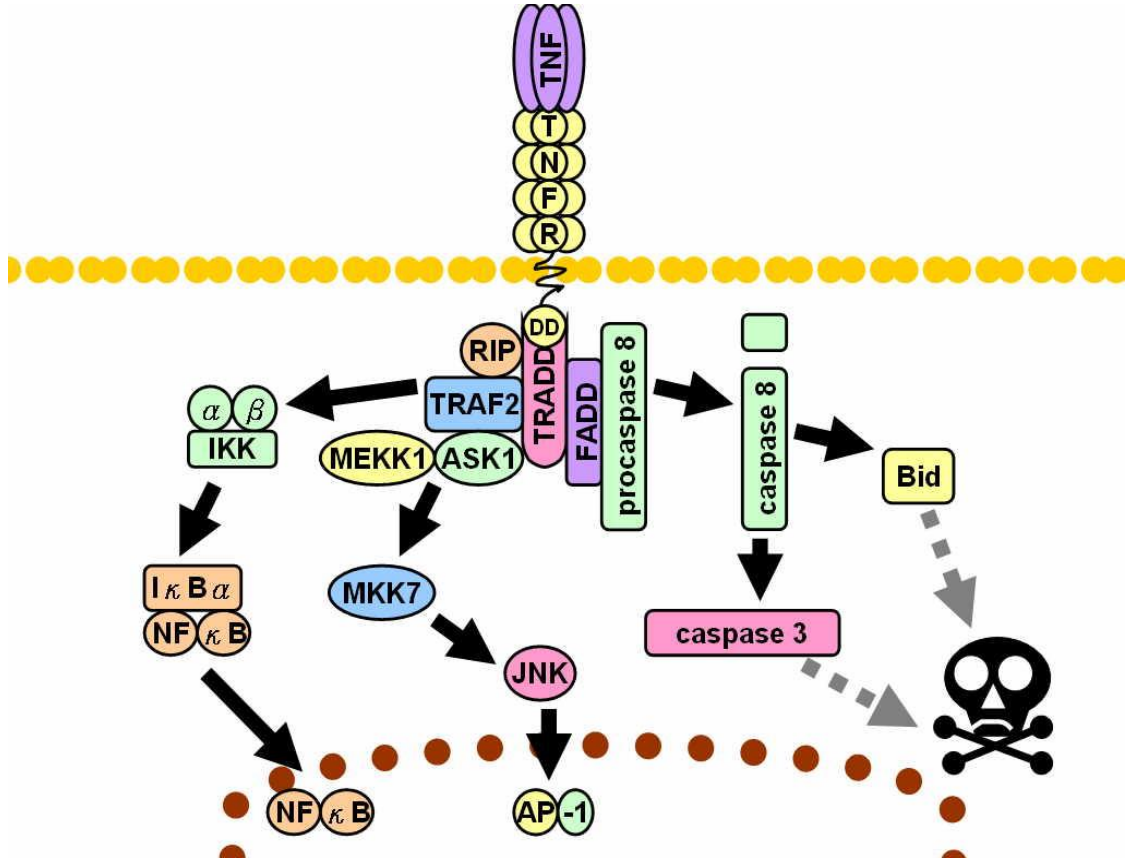


Şekil 1. İnsan 6. kromozomu ve TNF genom yerleşimi (14)

2.1.4 Yapı

TNF- α ; 212 aminoasitten oluşan, üç monomerli bir transmembran glikoproteinidir. Prekürsör TNF- α 'nın sitoplazmik kuyruğu bir çeşit metalloproteaz olan "TNF- α converting enzyme (TACE)" ile parçalanır ve çözünür. Sonuç olarak açığa çözünebilir TNF- α çıkar (15). Membranöz ve çözünebilir TNF- α biyolojik olarak aktiftir. Proinflamatuvar durumlardaki etkilerini hücrelerin yüzeylerinde bulunan TNF Reseptörü Tip 1 (TNFR1)'e bağlanmasıyla ortaya çıkarır (16).

2.1.5 Sinyal Oluşumu



Şekil 2. TNF sinyal yolağı (19)

TNF- α ; TNFR1 ve TNFR2 olarak iki reseptörü bağlayabilir. TNFR1 55 kilodalton ve TNFR2 75 kilodalton ağırlığındadır (17). TNFR1'in yapısı TNF- α gibi trimerik bir yapıdadır ve yineleyen 4 sisteinden oluşan (CRD-Cysteine Rich Domain) bir yapısı mevcuttur. En distalde yer alan 4. domain "pre-ligand binding assembly domain (PLAD)" olarak isimlendirilir. PLAD gereksiz ve kontrolsüz otoaktivasyonu engeller. TNF- α , reseptörde CRD2 ve CRD3 bulunan alanlara bağlandıktan sonra konformasyonel değişim ile sinyal oluşumu gerçekleşmektedir. Reseptörün sitoplazmik domaini normal durumlarda silencer of death domaini (SODD) denilen bir protein ile birleşir ve gereksiz uyarıların alt sinyal yollarına geçişini engellemektedir. TNF- α 'nın uyarılması sonrasında SODD ayrılır ve bu bölüme TNFR associated death domain protein (TRADD) bağlanmaktadır. Daha sonrasında serine/threonine kinase receptor interacting protein-1 (RIP-1) ve TNFR assosiyatif faktör-2 (TRAF-2) ile sinyal daha ileriye taşınmaktadır. Kısaca, 3 ana yolun izlendiği söylenebilmektedir. İlk iki yol aktivatör protein-1 (AP-1) ve NF- κ B ile daha çok inflamasyon sürecinde, üçüncü yol ise daha çok apoptoz oluşumunda etkin rol alır. TRAF-2 direk olarak NF- κ B'yı uyarabilmektedir.













Inhibitor of $\kappa\beta$ (I κ β)'nın fosforillenmesi ile "ubiquitination dependent degradasyon" gerçekleşir. Sonuç olarak, NF- $\kappa\beta$ çekirdeğe girerek gen transkripsiyonunu başlatır. NF- $\kappa\beta$ hücrenin yaşamasını, inflamatuvar yanıtı ve anti-apoptotik süreçlerde yer alan birçok proteinin transkripsiyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür. İkinci yolda C-Jun N-terminal kinases (JNKs) görev almaktadır. Bu molekül AP-1'in subuniti c-Jun'u fosforiller ve AP-1 çekirdeğe geçer. Ardından proinflamatuvar yanıt oluşturulur. Üçüncü yolda ise pro-caspase 8 görev alır. Pro-caspase 8'in caspase 3'ü aktive etmesi ile apoptoz gerçekleşmektedir (18).

2.1.6 Fizyoloji

TNF- α , patolojik ve normal hücrelerin etkilerinin oluşmasını sağlayan bir sitokindir. Temelde monosit ve makrofajlar tarafından üretilir ve inflamatuvar süreçte kilit rol oynar. TNF- α ; lökositlerin göç etmesi, anjiogenezisin oluşması, adezyon moleküllerinin artışı, lenfositlerin aktivasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol alır (20).

TNF- α 'nın önde gelen biyolojik ve sistematik etkilerini şöyle sıralayabiliriz: (20, 21)

- Lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını ve çoğalmasını sağlar.
- Lökositlerin hücreyi savunmasında mikroorganizmaları öldürmesini tetikler.
- IL-1'i, IL-6'yı, kemokinleri, monosit – makrofajları uyarır.
- Sitotoksik lenfositlerin virüsle enfekte olan hücreleri öldürmesinde aracılık sağlar.
- Sitokin ile uyarılan hipotalamus hücreleri arttırılan prostoglandin E2 sentezi ile ateş oluşturur.
- C-reaktif protein (CRP), C3 gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesini uyarır.
- T hücre ve B hücre aktivasyonu ile immünglobulin sentezini artırır.
- Osteoblast ve osteoklastların aktivasyonunu artırarak kemik – kırıldak yapım yıkım olaylarını tetikler.

 <p>Makrofaj</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Kemokin salınımında artma - IL-1 yapımında artma 	 <p>Osteoklast</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RANKL ekspresyonunda artma - Rezorpsiyonda artış
 <p>Monosit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - IL-1 yapımında artma 	 <p>Hepatosit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Akut faz yanıtında artış
 <p>T hücresi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Proliferasyon sağlama 	 <p>Endokrin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adipoz dokuda üretilebilir. Kilo kaybı sonrası üretimi ve reseptörünün sayısı azalır - Preadiposit genlerinde indüklenme - Lipolizde uyarım, serbest yağ asitlerinin salınımında artış - Adiponektin sentezinde baskılanma - Diabetes mellitusda hiperglisemi proinflatuar durum yaratır. Oksidatif stres artar. Sonuçta, TNF-α'da artış olur. Beta hücrelerinde insülin sinyal inhibisyonu gelişir - İnsülin reseptöründe tirozin fosforilasyonu inhibe edilir, Glut 4 mRNA'sı azaltılır ve insülin direnci gelişir - Lipoprotein lipaz inhibe edilir ve katabolik süreç hızlanır
 <p>B-hücresi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Antikor üretimi 	 <p>Miyosit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Basınç ve volüm artışında kalpten salınabilir - Kalp yetersizliğinde reseptörleri artar - Sol ventrikül dilatasyonuna neden olur - İntraselüler kalsiyum artışını önleyerek kasılma disfonksiyonu yapar - Endotel kaynaklı nitrik oksit sentezi uyularak, nitrik oksit salınımını artırır. Miktarı artınca fizyolojik olan stresten koruma etkisi kaybolup, miyosit ve endotelde disfonksiyon ve apoptoza yol açar
 <p>Endotel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kemokin salınımında artma - VEGF salınımında artma - IL-1 yapımında artma - Selektin başta olmak üzere adezyon molekülleri ekspresyonunda artma - Hücre infiltrasyonu ve anjiyogenezde artma - Trombomodulin sentezinde engellenme - ekstresek pıhtılaşma yolunda uyarım, plazminojen aktivatörlerinde azalma, neticede, prokoagulan etkide artma 	 <p>Glia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sinaptik iletişimde modifikasyon sağlama
 <p>Fibroblast</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gelişime destek ve çoğalmayı sağlama - Tip 1 kollajen geninde baskılanma ve kollajen sentezinde azalma - Proteoglikan sentezini önleme ve kırıldak rezorpsiyonunda artış 	 <p>Sinoviosit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Metalloproteinaz sentezinde artma ve kırıldak hasarını gelişimi

Şekil 3. TNF- α etkileri (22)

TNF- α , inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA), psöriatik artrit (PsA) ve psöriazis gibi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde yer alan proinflatuar bir sitokindir (21). Bu hastalıklarda TNF- α seviyeleri lokal ve sistemik olarak artmaktadır. Dolayısıyla, artmış TNF- α düzeylerinin doku hasarında etkili olabileceği gösterilmiştir (23).

Hayvan deneylerinde TNF- α 'nın birçok patojene karşı korunmada etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlardan bazıları M. tuberculosis, M. avium, M. bovis, Aspergillus fumigatus, Toxoplasma gondii, BCG, Candida albicans, Cryptococcus neoformans'dır (24). Bu mikroorganizmalara karşı konak savunmada granülom denilen ortasında multinükleer dev hücreler içeren bir çekirdek ve çevresinde makrofajlar ile lenfositlerin bulunduğu nekrotik artıklar meydana gelir. TNF- α granülomların yapı ve devamlılığının korunmasını sağlar (25).

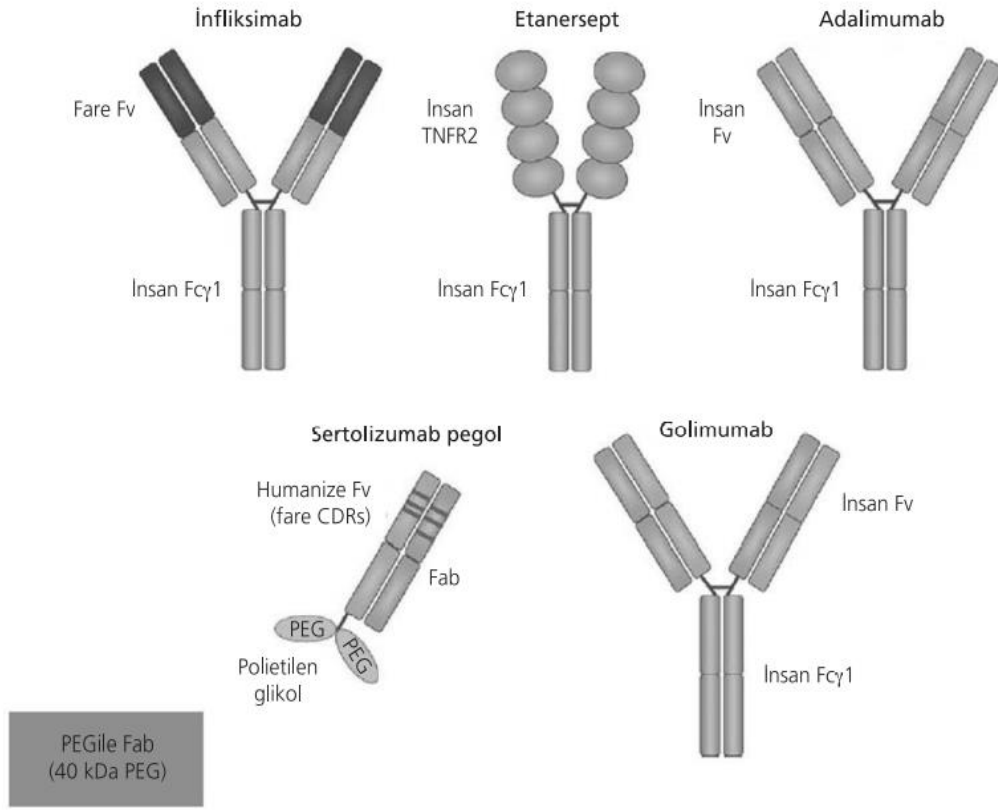
2.2 TNF- α İnhibitörleri (Anti- TNF- α)

TNF- α ; İBH, RA, AS, PsA ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. Dolayısıyla TNF- α inhibitörleri (Anti-TNF- α) gastroenteroloji, romatoloji ve dermatoloji alanlarında tedavi anlamında sıklıkla kullanılmaktadır. Gerçekten de anti-TNF- α ajanların bu hastalıklarda etkinliği ve güvenirliliği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir (26).

TNF- α 'nın yüksek ekspresyonunun görüldüğü patolojilerde TNF- α blokajı iki yol ile sağlanır. Bunlardan birincisi TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar ve ikincisi füzyon proteinleridir. Monoklonal antikorlara çeşitli işlevler kazandırılarak patolojik süreçlerde rol alması sağlanır. Bu işlevlerin başında insan proteinlerini tanıma, inhibe etme ve/veya ortadan kaldırma yer alır. Diğer taraftan, insan antikor ve TNF reseptörünün belli bölümleri ile oluşturulan rekombinant füzyon proteini aracılığıyla da anti-TNF- α etkinlik sağlanabilir (27). Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde 2018 yılından bu yana daha çok kronik otoimmün artritlerde ruhsat verilen ve klinik kullanımında olan beş adet TNF- α inhibitörü vardır: İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Etanersept ve Sertolizumab (28).

Adalimumab, infliksimab ve golimumab insan TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor (mAb); sertolizumab, insan TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir mAb bileşeni ve etanersept ise insan TNF reseptörlerinden elde edilmiş bir füzyon proteindir (29). TNF- α inhibitörlerinin ortak ve en önemli mekanizmaları arasında çözünür TNF- α 'ya bağlanıp bunu nötralize etmeleri yer almaktadır (30).

2.2.1 Anti-TNF- α İlaçlar



Şekil 4. Farklı Anti-TNF- α ajanlarının molekül yapıları (31)

2.2.1.1 İnfliksimab (IFX)

İnfliksimab tarihte ilk kez 1998 yılında Crohn hastalığı (CH) tedavisi ve sonrasında 1999 yılında RA tedavisi için onay almıştır. İnsan Ig-G1-Fc bölgesi ve fare değişken bölgesi ile birleştirilen kimerik yapıda TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Hem in-vitro hem de in-vivo TNF nötralizasyonu yapar. İn-vitro ortamda TNF sunan hücrelerde antikor aracılı hücrel sitotoksisteye neden olur. Romatoid artrit ve İBH hastalarında 3–10 mg/kg dozlarında medyan terminal yarı ömrü 8 – 9.5 gün (ortalama olarak 210 saat) olarak ölçülmüştür (32).

IFX tedavisi RA için; 0, 2 ve 6. haftalarda 3 mg/kg intravenöz (iv) olarak başlanır. Ardından 8 haftada bir 3 mg/kg iv idame rejimi olarak uygulanır. Yanıt yetersiz hastalar için, doz, her 8 haftada bir 10 mg/kg'a kadar artırılır veya 4 haftada bir sıklıkta tedavi planlanır.

Ancak yüksek dozlarda veya daha sık uygulamalarda ciddi enfeksiyon riskinin arttığı görülmüştür (33).

IFX tedavisi AS için; 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg iv olarak başlanır. Ardından 6 haftada bir 5 mg/kg iv olarak uygulanır (33).

IFX tedavisi CH için; 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg iv olarak başlanır. Ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg iv olarak idame uygulanır. Başlangıçta tedavi yanıtı ancak takipte yanıtızsızlık gelişen hastalarda doz her 8 haftada bir 10 mg/kg'a yükseltilebilir. 14. haftaya kadar yanıt yoksa tedavinin bırakılması planlanmalıdır (33).

IFX tedavisi ÜK için; 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg iv olarak başlanır. Ardından 8 haftada bir 5 mg/kg olarak idame uygulanır. 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarındaki klinik çalışmalarda benzer etkinlik görülmüştür. Kombinasyon tedavisinde (örneğin; azatioprin, merkaptopurin) etkinliğin arttığı görülmüştür (33).

2.2.1.2 Adalimumab (ADA)

Adalimumab Aralık 2002'de onay almıştır. Tamamen insan fenotipi IgG1 anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Yarılanma ömrü 10–20 gün (ortalama 14) gündür. Maksimum serum konsantrasyonuna 130 (\pm 56) saat içinde ulaşır. Ortamda kompleman bulunduğu TNF sunan hücreleri parçalar (32).

ADA tedavisi CH için; 160 mg (1 veya 2 günde) subkutan (sc) olarak başlanır. 2 hafta sonra 80 mg (15. gün) sc uygulanır. İdame olarak 29. günden itibaren başlanarak iki haftada bir 40 mg sc olarak devam eder. Genellikle immünomodülatör bir ilaç ile kombine halde verilir (34).

ADA tedavisi ÜK için; 160 mg (1 veya 2 günde) sc olarak başlanır. 2 hafta sonra 80 mg (15. gün) sc uygulanır. İdame olarak 29. günden itibaren iki haftada bir 40 mg sc olarak devam eder. Hastalıkta alevlenme olur ise bazı uzmanlarca her hafta 40 mg verilmesi uygun görülmüştür. İdame tedavisi 8 haftalık tedavi sonrasında klinik olarak remisyon gösteren hastalarda devam eder (34).

ADA tedavisi RA için; iki haftada bir 40 mg sc ile başlanır. Yanıt yetersiz hastalarda haftada bir 40 mg sc veya iki haftada 80 mg olarak revize edilebilir (34).

ADA tedavisi AS için; iki haftada bir 40 mg sc olarak uygulanır (34).

2.2.1.3 Etanercept (ETA)

Etanercept, FDA tarafından 1999 yılında RA tedavisinde onaylanan ilk anti-TNF- α ajandır. İki adet TNFR2'nin IgG'nin Fc kısmıyla birleştirildiği, dimerik yapıda bir füzyon proteindir. TNF molekülüne bağlanarak bunların gerçek reseptörlerine bağlanmasını önler ve etkilerini inhibe eder. Monoklonal anti-TNF- α ajanlarından farklı olarak, TNF sunan hücrelerde apoptoza veya parçalanmaya neden olmaz. ETA ortalama yarı ömrü 102 (\pm 30) saattir. Değişken olarak da 4.1 gün ile 12.5 gün arasında bir süreci vardır (32).

ETA tedavisi RA için; haftada bir kez 50 mg sc veya haftada iki kez 25 mg sc olarak uygulanmaktadır (metotreksat ile birlikte veya metotreksatsız). Maksimum doz 50 mg/hafta'dır. Yapılan çalışmalarda haftada bir 50 mg veya iki 25 mg alan hastalarda ilacın kararlı serum konsantrasyonları benzer saptanmıştır (35).

ETA tedavisi AS için; haftada bir kez 50 mg sc veya haftada iki kez 25 mg sc olarak uygulanmaktadır (35).

2.2.1.4 Sertolizumab pegol (CZP)

Sertolizumab insan monoklonal antikorun, rekombinant ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Sertolizumab yeni bir moleküldür ve diğer anti-TNF- α ajanlardan iki temel özelliği ile ayrılır; Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. İmmüoglobülinlerin (Ig) prototipi olan IgG molekülü iki tane Fab ve bir tane Fc kısmından oluşur. Ig'lerin Fab kısmı antijen bağlar, Fc kısmı ise kompleman proteinleri ile etkileşime girer. IgG, Fc bölgesi aracılığı ile çeşitli hücrelerdeki Fc reseptörlerine bağlanır. Diğer anti-TNF- α ajanlardan farklı olarak CZP'de Fc bölgesi bulunmaz. Dolayısıyla, in-vitro bir ortamda antikor ya da kompleman bağımlı sitotoksiste yapamaz. Ayrıca, CZP, TNF- α molekülüne monovalan bağlanarak immün kompleks oluşturur ve nötrofil degranülasyonunu azaltır (32).

CZP tedavisi RA ve AS için; 400 mg sc olarak başlanmaktadır. Başlangıç dozundan 2 ve 4 hafta sonra doz tekrarlanmaktadır. İdame olarak iki haftada bir 200 mg sc veya 4 haftada bir 400 mg sc olarak devam edilmektedir (36).

CZP tedavisi CH için (alternatif tedavi); 400 mg sc olarak başlanmaktadır. Başlangıç dozundan 2 ve 4 hafta sonra doz tekrarlanmaktadır. İdame olarak 4 haftada bir 400 mg olarak devam edilmektedir (36).

2.2.1.5 Golimumab (GOL)

Golimumab, ilk olarak 2009 yılında RA, AS ve PsA tedavisinde onay almıştır. Tamamen insan fenotipi bir monoklonal antikordur. Genetik mühendisliği kullanılarak TNF ile immünize edilen transgenik farelerden insan IgG1 şeklinde üretilir. İn-vivo ortamda üretildiği için insan TNF- α afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir (32).

GOL tedavisi RA, AS ve PsA için; 0, 4. haftalarda 2 mg/kg iv ve daha sonra her 8 haftada bir 2 mg/kg iv uygulanmaktadır. Ayda bir 50 mg sc olarak da uygulanabilmektedir. GOL tedavisi RA, AS ve PsA tedavisi için kortikosteroidler, biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) ve/veya steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Biyolojik DMARDs veya Janus kinaz (Jak) inhibitörleri ile birlikte kullanılmamaktadır (37).

GOL tedavisi ÜK için; 0. haftada 200 mg sc olarak başlanmaktadır. Ardından 2. haftada 100 mg sc olarak uygulanmaktadır. İdame olarak 4 haftada bir 100 mg sc olarak devam edilmektedir (37).

2.2.2 Anti-TNF- α Yan Etkileri

Anti-TNF- α tedaviler her ne kadar fizyolojik etkileri doğrultusunda yararları ön planda olsa da tedavi esnasında birçok yan etkisi gözlenmektedir. Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yaratması bunlar arasında sık ve ciddi görülen bir yan etkidir (38). Anti-TNF- α tedaviler arasında IFX, iv kullanımından dolayı en sık yan etki görülen gruptur. İnfüzyon tedavisini takiben ortalama 4 saat içinde akut reaksiyonlar görülebilir. Akut reaksiyonlarda infüzyon geçici süre durdurulup antihistaminik ve kortikosteroid tedavi verilebilir. Gecikmiş infüzyon

reaksiyonlarında döküntü, eklem ve kas ağrıları, halsizlik, hipersensitivite reaksiyonları görülebilir (16). Çeşitli çalışmalarda TNF inhibitör tedavilerinin mikobakteri insidansını artırdığı kanıtlanmıştır (39). Diğer yan etkiler arasında da vaskülit, üveit, otoimmün hepatit, lenfoma gibi maligniteler, lupus benzeri klinik tablo, demyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, enjeksiyon giriş yeri reaksiyonları yer alır (40). Anti TNF- α tedavisi sırasında en sık görülen enfeksiyonlar arasında tüberküloz (TBC), hepatit B ve C, human papilloma virüs (HPV), varisella zoster virüs (VZV), herpes simpleks virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) yer almaktadır. Tedaviye başlamadan önce kılavuzların önerdiği şekilde hastanın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (41).

<p>Sık görülenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjeksiyon yeri reaksiyonları • İnfüzyon reaksiyonları • Üst solunum yolu enfeksiyonları 	<p>Çok nadir veya belirsiz ilişki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kilo artışı • Pulmoner fibroz • Astım • Erişkin respiratuvar distres sendromu • Granülomatöz akciğer hastalığı • Kolon perforasyonu • Vezikolik fistül • Parestezi • Nöropati • Konvülsiyon • Düşük ayak • Astenozoospermi • Glomerülofrit • Proliferatif lupus nefriti
<p>Daha az görülen yan etkiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciddi enfeksiyonlar • Mikobakteriyel enfeksiyonlar • Fungal enfeksiyonlar • Fırsatçı enfeksiyonlar • Viral enfeksiyonlar (herpes zoster, hepatit B) • Lenfoma ve maligniteler • Otoimmünite, otoantikolar, lupus benzeri hastalık • Kalp yetmezliği • Sitopeniler • Demyelinizan hastalıklar • Hepatotoksisite 	

Şekil 5. Anti-TNF- α ajanların sık görülen advers etkileri (31)

2.2.3 Anti-TNF- α Ajanların Sık Kullanıldığı Hastalıklar

2.2.3.1 Romatoid Artrit (RA)

RA, kronik inflamatuvar artritler arasında en sık görülen hastalıktır. Persistan sinoviyal inflamasyon oluşturur ve sistemik inflamasyon ile karakterizedir. Otoantikor oluşumu görülür (42). Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erişkinlerin %0,2-1,1’inde görülür. Özellikle 60 yaşından sonra prevalansı %2 seviyelerine kadar yükselmektedir (43). Hastalığın patofizyolojisinde, temel olarak, persistan sinoviyal inflamasyonla birlikte eklem kıkırdağında ve kemikte hasar yer alır. Bu hasar birkaç inflamatuvar kaskatın ortak bir yolakla sonlanmasıyla oluşur. İnflamatuvar süreçteki en önemli yolak TNF- α aşırı üretimi ve ekspresyonuna neden olan yolaktır. Bu yolak, eklem harabiyeti için sürükleyici faktördür (42).

RA'da hastalık kontrol altına alınamaz ise eklem hasarı derinleşir ve eklemlerde fonksiyonel kısıtlılık, hastanın yaşam kalitesinde azalma meydana gelir. Klinik olayların temelinde inflamasyon olduğundan, tedavide genel yaklaşım olarak bu süreci tersine çevirmek amaçlanır (44). Bu amaçla, medikal tedavide 3 ana grup belirlenir: kortikosteroidler, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve DMARD'lar. NSAİİ'ler çoğunlukla inflamasyon ve ağrı kontrolünde rol alırken, diğer iki tedavi grubu inflamasyonun hücresel bağışıklık yanıtını bloke eder (45). Özellikle DMARD grubu ilaçların hastalığın erken döneminde kullanılmasının radyolojik ve klinik olarak sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (46). Kortikosteroidler ise DMARD tedavisine başlanırken veya tedaviler arasında geçiş yapılırken kısa süreli olarak kullanılır (47).

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)'a göre RA tanısı konulduktan hemen sonra DMARD tedavisi başlanması önerilir (47). DMARD'lar biyolojik ve sentetik olarak iki gruba ayrılır. Sentetik DMARD'ların içinde metotreksat, sülfasalazin, hidrosiklorokin, leflunomid gibi ilaçlar yer alır ve ilk basamak tedavide kullanılır. Sentetik DMARD'lar inflamatuvar artrit belirti ve bulgularını iyileştirse de etkinlikleri sınırlıdır (45). İlk basamak tedaviye yanıt alınamaz ise öncelikle TNF- α inhibitörleri olmak üzere biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARD'lar tedaviye eklenir. Eğer bu tedavilere de yanıt alınamaz ise etki mekanizması başka bir biyolojik ajana veya hedefe yönelik sentetik DMARD tedavisine geçilir (47).

2.2.3.2 Ankilozan Spondilit (AS)

Ankilozan spondilit, romatolojik bir hastalık grubu olan spondiloartropatilerin önemli bir alt tipidir. AS, aksiyal iskeleti etkiler ve tipik olarak inflamatuvar sırt ağrısına sebep olur. Yapısal ve işlevsel kısıtlılık yaşam kalitesini bozar. Hastalık daha çok erkeklerde görülür. Prevalansı %0,1-1,4 arasında değişmektedir. Hastalığın ilk belirtileri çoğunlukla 30 yaşından önce başlar. AS'nin tipik klinik özellikleri arasında; 3 aydan fazla süren ve egzersiz ile iyileşen ancak istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı, radyolojik olarak gösterilen tek ya da çift taraflı sakroileit ve aksiyal iskeletin farklı bölgelerinde inflamasyon, lomber omurganın ve göğüs ekspansiyonunun kısıtlılığı yer alır. Bu klinik belirtilere entezit, ön üveit, periferik artrit gibi inflamatuvar süreçler de eklenebilir. Kemik yapıdaki proliferasyona sekonder sindezmozitler ve ankiloz gibi karakteristik değişiklikler de meydana gelebilir (48).

Hastalığın patogeneğinde en önemli genetik risk faktörü olarak HLA-B27 pozitifliği yer alır (49). HLA-B27 molekülünde meydana gelen yanlış katlanma inflamatuvar yanıt oluşturur (45). AS'li hastaların sakroiliak eklem ve sinovyumunda TNF- α 'nın artmış ekspresyonu gösterilmiştir (50). Ayrıca, aşırı TNF- α ekspresyonunun yeni kemik oluşumuna yol açtığı da gösterilmiştir (51).

AS hastalarında tedavinin esas hedefi inflamasyonun kontrol altına alınması ve hastalığın ilerleyici etkilerini durdurmaktır. EULAR ve Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirmesi Derneği'nin ortak olarak oluşturduğu 2016 kılavuzuna göre ağrı ve tutukluğu olan hastalara ilk basamak tedavide NSAİİ verilmesi önerilmektedir. Hastalar NSAİİ tedavisini maksimum doza kadar almalı ve hastanın klinik takibine göre yeterli yanıt alınıyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hastalar semptomatik olduğu sürece bu tedaviye devam edilmelidir. NSAİİ tedavinin yetersiz kaldığı noktada inflamasyonun olduğu muskuloskeletal bölgeye kortikosteroid enjeksiyonu düşünülebilir. Periferik artrit olan olgular sülfasalazin ile tedavi edilebilir. Sadece aksiyal tutulumu olan hastalar geleneksel sentetik DMARD ile tedavi edilmemelidir. En az iki NSAİİ'nin toplam 4 hafta sürecinde kullanılmasına veya periferik tutulumu olan hastalara lokal kortikosteroid ve sistemik sülfasalazin tedavisi uygulanmasına rağmen hastalık aktivitesi halen yüksek ise tercihen TNF- α inhibitörü olmak üzere biyolojik DMARD tedavisine geçilmelidir. Anti-TNF- α tedavisine yanıt alınamayan durumlarda başka bir TNF- α inhibitörü veya başka bir biyolojik tedaviye geçilebilir (52).

2.2.3.3 Psöriatik Artrit (PsA)

Psöriatik artrit, klinik olarak spondiloartropatiler grubuna dahildir ve psöriazis hastalarının yaklaşık %7-30'u arasında görülür. Omurga, periferik eklemler ve gözleri etkileyen kronik, sistemik, inflamatuvar artrittir (53). PsA genellikle 50'li yaşlarda görülmekle birlikte prevalansı 100 bin kişide 20-420 arasındadır. Cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir. PsA'da birçok eklem tutulumu görülebilir. Sıklıkla distal interfalangeal eklemlerde asimetrik tutulum görülür. Bunun yanında oligoartiküler veya poliartiküler paternler de izlenebilir. Entezit veya daktilit hastalığın seyrinde görülebilir. PsA'da radyolojik görüntülemelerde eklem aralığında daralma görülmezken eklem komşuluğunda yeni kemik oluşumları gözlenir (45, 54).

PsA'nın patofizyolojisinde de diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu kalıcı bir bağışıklık yanıtının oluşturulması yer alır (55). Yapılan çalışmalarda PsA'lı hastaların sinovyumlarında TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar patogeneizde TNF- α rol aldığı ifade edilse de son yıllarda yapılan çalışmalar ile IL-17 ve IL-23'ün de patogeneizde merkezi bir rol oynadığı kabul edilmektedir (56).

PsA'lı hastalarda primer tedavi hedefi hastalığın belirtilerini kontrol altına alarak yaşam kalitesini artırmaktır. Bu amaçla mevcut inflamasyonun ortadan kaldırılması kilit noktadır. PsA'lı hastalarda klinik belirti ve bulguları gidermek amacı ile NSAİİ'ler kullanılabilir. Periferik artritli olan veya eklem dışı klinik belirtileri olan hastalarda geleneksel sentetik DMARD kullanılmalıdır. Lokal kortikosteroidler yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Kortikosteroidlerin sistemik kullanımında etkin olan en düşük doz kullanılmalıdır. En az bir geleneksel DMARD tedavisi alan ve yeterli yanıt alınamayan hastalarda tedaviye biyolojik DMARD ile devam edilmelidir. Biyolojik DMARD olarak öncelikle bir TNF- α inhibitörü ile devam edilmelidir. TNF- α inhibitörü uygun olmayan hastalarda diğer biyolojik ilaçlar kullanılabilir. Bir biyolojik DMARD tedavisine yeterli yanıt alınmazsa bir başka biyolojik DMARD tedavisine geçilmesi planlanabilir (57).

2.2.3.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; gastrointestinal sistemi tutan, CH ve ÜK gibi iki farklı klinik prezentasyonu olan kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalık grubudur. CH gastrointestinal sistemde herhangi bir alanı atlamalı bir şekilde tutabilmesiyle birlikte tutulum bölgesinde transmural inflamasyon oluşturmasıyla karakterizedir. ÜK ise devamlı bir tutulum gösterir, yalnızca kolonu tutar ve tutulum bölgesinde mukozaya sınırlı bir inflamasyona sebep olur (58).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında etyopatogenezi net olarak aydınlatılamasa da yapılan çalışmalar bozulmuş immün yanıtın, mikrobiyal faktörlerin, çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlıkların etyo-patogeneizde rol aldığını göstermektedir (59). İBH en sık 20-30 yaş aralığında görülmekle birlikte 60-80 yaş aralığında ikinci bir zirve yapmaktadır. Genel olarak İBH erkek ve kadınlarda eşit olarak görülse de yapılan çalışmalarda CH'nın daha çok kadınlarda, ÜK'in ise daha çok erkeklerde görüldüğü tespit edilmiştir (60, 61). İBH insidansı ve prevalansı ülkeler arasında değişkenlik gösterebilmekle birlikte gelişen tıbbi tanı yöntemleri ile

İBH'nın dünya üzerinde tanı konan kişi sayısı her geçen gün artış göstermektedir. Özellikle sanayileşmenin yoğun olduğu ülkelerde prevalans artış eğilimindedir. ÜK ve CH için insidans her 100 bin kişide sırasıyla Avrupa'da 24.3 ve 19.2, Kuzey Amerika'da 19.2 ve 20.2, Asya ve Orta Doğu'da 6.3 ve 5'dir (61).

Hem CH hem de ÜK'de klinik olarak sıklıkla karın ağrısı, diyare, kanlı dışkılama ve tenezmus görülmektedir. Ağır olgularda ateş, kilo kaybı, halsizlik görülebilmektedir. CH'da yaklaşık %30 olguda fistül ve perianal hastalık (fistül, fissür, skin tag, abse) gelişebilir (62). Her iki hastalıkta da eritema nodozum, iridosiklit, piyoderma gangrenozum gibi ekstraintestinal tutulumlar görülebilir (63). Emilim bozukluklarına bağlı vitamin B12 eksikliği, demir eksikliği, osteoporoz görülebilir. Her iki hastalığın tanısında ve ayrımında detaylı bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik ve endoskopik-kolonoskopik incelemeler yol göstericidir. Tanısal değerlendirme sırasında, terminal ileum seviyesi üzerinde tutulum gösteren hastalar kolonoskopik incelemeyle yeterli değerlendirilemeyeceği için gereklilik halinde kapsül endoskopi ve BT enterografi gibi yardımcı teknikler de kullanılabilir (62).

İBH'da tedavi hastalığın tipi, şiddeti, tutulum bölgesi ve yaygınlığına göre değişiklik gösterir. Tedavide primer hedef lokal ya da sistemik ajanlar ile immün yanıtı kontrol altına alabilmektir. Uzun vadede emilim bozuklukları, ekstraintestinal tutulumlar gibi diğer medikal problemlerin de çözülmesi planlanmalıdır. Medikal tedavide başlıca 5-Aminosalisilik Asit (5-ASA) türevleri, kortikosteroidler, azatiyoprin, TNF- α inhibitörleri, Anti- α 4 integrin ve Anti- α 4 β 7 integrin ajanları yer alır. Tedaviye 5-ASA türevleri ile başlanır. 5-ASA türevlerinin hastalığı tek başına kontrol altına alamadığı durumlarda tedaviye kortikosteroidler eklenir. Uzun süreli remisyonu kolaylaştırması ve steroid ihtiyacını azaltması nedeni ile azatiyoprin kombine tedavide kullanılabilir (62). Hem CH hem de ÜK'de başlangıç tedavisine dirençli olgularda TNF- α inhibitörlerinin monoterapi ve tiyoprinler ile kombine edilerek kullanımlarının da etkin olabileceği bilinmektedir. TNF- α inhibitörleri tedavide kullanılırken Tbc ve kronik viral hepatit reaktivasyonu açısından dikkat edilmelidir (64,65). Anti- α 4 integrin ve Anti- α 4 β 7 integrin ajanların yapılan çalışmalarda orta-şiddetli CH'nın başlangıç ve idamesinde özellikle TNF- α inhibitörlerine gelişen yanıtızlıkta kullanılabileceği gösterilmiştir (62).

2.3 Vedolizumab

Vedolizumab, bağırsak endoteline lökositin bağlanmasını seçici olarak bloke eden $\alpha 4\beta 7$ integrine karşı oluşturulmuş insan fenotipi monoklonal bir antikordur. 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından orta-şiddetli ÜK ve CH tedavisinde onay alan Vedolizumab, birince basamak biyolojik ajan olarak veya TNF- α antagonisti tedavilere dirençli olgularda kullanılmaktadır (66, 67).

Vedolizumab tedavisi ÜK ve CH için; 0. 2. ve 6. haftalarda 300 mg iv olarak başlanır. Sonrasında her 8 haftada bir 300 mg iv olacak şekilde idame tedavi devam edilir. 14 haftalık terapötik tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tedavi kesilir (68).

2.4 Akut Faz Reaktanları (AFR)

İnflamasyon durumlarında serumdaki konsantrasyonları inflamasyona cevap olarak en az %25 artan (pozitif AFR) veya azalan (negatif AFR) proteinler AFR olarak tanımlanır. Pozitif AFR'ler arasında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin (PCT), ferritin, serum amiloid-A (SAA), fibrinojen, fibronektin vb. sayılabilir. Pozitif AFR'ler arasında inflamasyon ve enfeksiyon değerlendirmesinde CRP, ESH, PCT daha sık kullanılanlardır. Negatif AFR'ler arasında albümin, prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein vb. sayılabilir. Negatif AFR'ler inflamasyon ve enfeksiyon değerlendirmesinde pozitif AFR'lere göre daha az sıklıkta kullanılırlar. AFR'ler karaciğerden salınırlar. Esas olarak IL-6 başta olmak üzere TNF- α , IF- γ ve IL-1 β gibi sitokinlerin etkisiyle enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak salınırlar. Travma, malignite, otoimmün hastalıklar gibi enfeksiyon dışı inflamasyona sekonder de AFR yanıtı görülebilir. AFR enfeksiyon ve diğer inflamatuvar durumların varlığı ve yoğunluğu hakkında bize bilgi verir ancak spesifik olarak bu durumun hangi hastalığa bağlı olduğunu göstermez. Sıklıkla bakteriyel enfeksiyon ve viral enfeksiyonlarda daha fazla AFR yanıtı görülür (69).

2.4.1 C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktive protein; 206 aminoasitten oluşan, 115.000 dalton ağırlığında olan, doğal immünitinin parçası kabul edilen bir akut faz reaktanıdır (70). İnflamasyonun oluşması ile birlikte birkaç saat içinde serumdaki değeri yüzlerce kat, 24-48 saat içinde binlerce kat

artabilmektedir ve diüurnal varyasyon da göstermemektedir. Esas olarak karaciğerden sentezlenir ve karaciğer yetmezliğinde serum seviyesinde beklentinin altında yükselmeler görülebilir (71).

C-reaktive protein için normal veya klinik olarak zararsız kabul edilir serum seviyesi net olarak bilinmemektedir. ABD’de 21.000’den fazla kişinin katılımı ile Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi tarafından yürütölen bir araştırmada CRP düzeyinin cinsiyet, yaş ve ırka göre değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir (72). Referans popöasyonlarda serum CRP değerleri %80 oranında 0,3 mg/dl’nin altında görölmüştür. Ancak bazı kişilerde 1 mg/dl’ye kadar minimal yükselmeler gözlenmiştir. Sağlıklı insanlarda ortalama değeri 0,8 mg/dl olarak saptanmıştır. Toplumda sağlıklı olarak kabul edilen kişiler arasında CRP seviyelerinde dalgalanmaların görölmesi genetik polimorfizm ve yaşam şekli arasındaki ilişkiye bağlanmaktadır. CRP için her ne kadar laboratuvarlar arasında farklılıklar gözlenirse de 0,3 mg/dl ve 1 mg/dl arasındaki konsantrasyonlar düşük dereceli inflamasyon olarak tanımlanır. CRP serum konsantrasyonu > 1 mg/dl olduğu durumlar ise anlamlı inflamasyonu işaret eder (73). CRP serum konsantrasyonunun belirgin derecede artması enfeksiyon ve inflamasyon ile güçlü ilişki göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonların çoğunda serum CRP konsantrasyonları 10 mg/dl üzerinde seyretmektedir. Genellikle bakteriyel enfeksiyonlarda göröldüğü kadar olmasa da viral enfeksiyonlarda da CRP seviyelerinde yükselmeler görölebilir. Başta bakteriyel enfeksiyonlarda görölmek üzere maligniteler, doku infarktı, travma, yanık, cerrahi girişim gibi durumlarda da genellikle CRP seviyesi belirgin yüksektir. CRP konsantrasyonunun 20-30 mg/dl gibi yüksek seviyeleri sepsis habercisi olarak kabul edilmektedir (7).

Romatizmal hastalıklarda CRP seviyesi çoğunlukla 5-20 mg/dl arasında seyreder. İBH ve vaskölit alevlenmelerinde CRP seviyesi 10 mg/dl üzerinde seyretmektedir. RA, AS, PsA, CH, ÜK gibi hastalıklarda CRP hastalık aktivitesini değerlendirmek için yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. CRP konsantrasyonu ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki mevcuttur. Ayrıca tedaviye yanıt açısından da anlamlı korelasyon söz konusudur (74).

2.4.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

İn-vitro ortamda eritrositlerin dansiteleri plazmadan daha yüksek olduğundan çökelme meydana gelir. Normal durumda eritrositler negatif yüklerine bağlı olarak birbirlerine itici güç uygularlar ve çökelme oluşmaz, ancak plazma proteinlerinin çoğunda pozitif yük hakimiyeti

olduğundan bu itici güç baskılanır ve eritrositlerin agregasyonunu artırır. Tüp üzerinde ölçümü yapılabilen agregasyon mesafesine ESH (mm/saat) denir (75– 77).

Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü yapabilmek için birçok metod kullanılabilmele birlikte klinik pratikte bilinen en eski metod olan ve en çok tercih edilen Westergren metodu kullanılmaktadır. Bu metod ile venöz kan sodyum sitrat ile antikoagüle edilir ve 200 mm işaretli Westergren pipetine dik olarak yerleştirilir. Plazmanın üst sınırı ile eritrositlerin üst sınırı arasındaki mesafe 1 saat sonra ölçülür. Ölçülen mesafe mm/saat olarak ifade edilir. ESH düzeyinde yalancı yükseklik ve düşüklük saptanmasında birçok etken bulunmaktadır. Yalancı yüksekliklerin görüldüğü sebepler arasında heparin kullanımı, yüksek konsantrasyonlu antikoagülan kullanımı, hiperkolesterolemi, hipotiroidi, eritrositlerin makrositoz yapısı, hipoalbuminemi varlığı gibi durumlar yer alır. Yalancı düşüklüklerin görüldüğü sebepler arasında da şiddetli lökositoz, polisitemi, yüksek doz kortikosteroid kullanımı, hipofibrinojenemi gibi durumlar yer alır (78–80). ESH'ın fizyolojik olarak yüksek saptanmasında yer alan durumlar arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, şişmanlık, 10. haftadan sonraki gebelikler, menstrüasyon dönemi, oral kontraseptif kullanımı sayılabilir (81– 83).

Normal ESH cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte genel kural olarak 50 yaş altı erkeklerde <15 ve kadınlarda <20 mm/saat, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde <20 ve kadınlarda <30 mm/saat olarak kabul edilmektedir. Pratik hayatta ise üst sınır olarak daha kolay bir yöntem kullanılır. Bu yöntemde üst sınır olarak erkeklerde (yaş / 2) formülü, kadınlarda [(yaş + 10) / 2] mm/saat formülü kullanılmaktadır (84). ESH için yarılanma ömrü 4-6 gün olarak varsayılır ve ESH takibinin haftalık olarak yapılması önerilmektedir (85).

Hastalarda gerçek ESH yüksekliği yapan nedenler arasında sıklıkla enfeksiyonlar, maligniteler, romatizmal hastalıkla, yanık ve infarktüs gibi doku hasarı durumları yer alır (86). Enfeksiyonlar arasında sıklıkla pnömoni, selülit, abse, osteomyelit, bakteriyemi gibi enfeksiyon tabloları yer alır. Romatolojik hastalıklar arasında polimyaljia romatika (PMR), komplike RA, dev hücreli arterit ve Gut gibi hastalıklar sık görülür. Maligniteler arasında multiple myelom en önde yer almakla birlikte solid tümörler, akut myeloid lösemi, myelo-displastik sendrom, Waldenström makroglobulinemisi gibi maligniteler sıklıkla görülür (87). ESH'daki değişim diagnostik olmamakla birlikte prognostik bir gösterge olabilir. Hastalığın varlığı ve ciddiyeti hakkında fikir verir ve tekrar ölçümlerle klinik takipte yardımcı olabilir. Asemptomatik

kışilerde sistemik hastalık ekartasyonu için kullanımı önerilmemektedir. Tanı amaçlı ise subakut tiroidit ve PMR'de yararlı olabileceği söylenmektedir (88).

2.4.3 Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin, tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından üretilir ve salınır. Hormonal aktivitesi olmayan bir kalsitonin öncülü glikoproteindir (89). Serumda PCT seviyeleri genellikle klinik testlerin ölçemeyeceği kadar ($<0,01 \mu\text{g/l}$) düşüktür (90). PCT'nin yarılanma ömrü 22-35 saat aralığında değişir ve indüksiyon periyodu 4-12 saat arasındadır (91). PCT, özellikle bakteri kaynaklı bir inflamatuvar uyarana yanıt olarak artar ve bakteriyel enfeksiyon veya sepsis esnasında PCT seviyesi IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerle birlikte belirgin artış gösterir (92). Viral enfeksiyonlarda PCT sentezi, konsantrasyonu artış eğiliminde olan IFN- γ tarafından inhibe edildiğinden dolayı viral enfeksiyonlarda PCT düzeyi düşük olma ($<0.5 \text{ ng/ml}$) eğilimindedir. Enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlarda da PCT seviyelerinde belirgin artış gözlenmez (93).

Genel olarak serum PCT seviyesinin 0.15-2 ng/ml aralığında olması orta düzeyli PCT artışı olarak nitelendirilir. Bu düzeyler arası lokalize hafif-orta bakteriyel enfeksiyonlarda, non-enfeksiyöz sistemik inflamatuvar yanıtta görülebilir. PCT seviyesinin $>2 \text{ ng/ml}$ olması yüksek düzeyli PCT artışı olarak nitelendirilir ve bakteriyel sepsis, ciddi lokalize bakteriyel enfeksiyon (menenjit, peritonit, ağır pnömoni gibi), ağır non-enfeksiyöz inflamatuvar durumlarda (ağır travma, majör yanıklar, majör cerrahi, akut çoklu organ yetmezliği gibi) görülebilir (94). Yapılan çalışmalarda yüksek PCT düzeylerinin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hastalığın şiddeti ve prognozu açısından yol gösterici olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple PCT, bakteriyel enfeksiyonun tanımlanması, bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayrılması ve antibakteriyel tedaviye yanıtın göstergesi olarak kullanılabilir (95).

2.4.4 Ferritin

Ferritin büyük bir demir depolama proteindir ve esas olarak demir homeostazında görev alır. Çoğunlukla karaciğer, dalak ve kemik iliğinin retikuloendotelyal hücrelerinde yer alır. Ferritin, proteinleri ve DNA'yı fazla demirin toksik etkilerinden korurken, demiri hücresel süreçler için kullanılabilir hale dönüştürür. Klinik uygulamada sıklıkla demir metabolizması ve homeostazındaki bozulmaları yansıtırsa da bunun dışında çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda

rol alır. Ferritinin, inflamatuvar hastalıklar, malign hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok başka durumda da rol oynadığı bilinmektedir (96).

Serum ferritin düzeyleri yaşa, cinsiyete, etnik kökene göre değişiklik gösterir. Birleşik Krallık laboratuvarlarında serum ferritin düzeylerinin üst sınırı yetişkin erkekler için 300-400 ng/l, yetişkin kadınlar için 150-200 ng/l olarak kabul edilir. Erkeklerde 30 yaşından itibaren 120 ng/l ortalama değer ile platoya ulaşır. Kadınlarda ise menstrüasyon ve hamilelik durumlarından kaynaklı demir kaybının sonucu olarak erkeklere göre daha düşük serum ferritin düzeyleri görülür. Kadınlarda 50 yaşından sonra 100 ng/l ortalama değer ile platoya ulaşır. Siyahi ırkta beyaz ırka göre ferritin düzeyleri daha yüksek görülmektedir (97).

Serum ferritini bir akut faz reaktandır ve akut veya kronik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilir. Akut ve/veya kronik enfeksiyon, RA ve diğer otoimmün bozukluklar, maligniteler, kronik böbrek hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda spesifik olmayan bir şekilde serumda artış gösterir. Çok yüksek ferritin düzeylerinde şiddetli sepsis, şiddetli inflamatuvar yanıt sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu, çoklu organ yetmezliği düşünülmelidir (98).

2.4.5 Albümin

Plazmada en çok dolaşan protein olan albümin sağlıklı insanlarda plazmada 3.5 g/dl ile 5 g/dl arasında bulunur. Plazmada bulunan toplam protein içeriğinin yarısını albümin oluşturur. Molekül ağırlığı yaklaşık 66.5 kilodaltondur. A ve B olmak üzere 2 alt grubu vardır ve 585 aminoasitten oluşur. Albümin karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenen negatif bir akut faz reaktandır. Günde ortalama 10-15 gram albümin kan dolaşımına salınır. Albüminin serumda yarılanma ömrü 21 gündür. Çok az bir miktarı karaciğerde depo halde bulunur, büyük çoğunluğu kan dolaşımındadır. Serum albümini plazma onkotik basıncının en önemli regülatörüdür. Serum albümin düzeyi laboratuvar ortamında ölçülebilir ve klinisyene çeşitli konularda bilgi verir. Hastanın beslenme durumunu göstermek, malabsorbsiyonlu hastaların takibini yapmak, karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek, total vücut hemostazı için gerekli faktör ve proteinleri sentezleme yeteneğini değerlendirmek adına klinisyene yardımcı olur. Serum albümini birçok plazma proteinine de ligand görevi görür (99).

Serum albümin seviyesi birçok duruma göre artar ya da azalır. Şok, dehidratasyon, hemokonsantrasyon, iv konsantre albümin uygulaması gibi durumlarda serum albümini artış gösterirken; malnütrisyon, malabsorbsiyon, akut veya kronik glomerulonefrit, nefrotik sendrom, hipergamaglobülinemi, karaciğer sirozu, malign hastalıklar, sepsis, yanıklar, protein kaybettiren enteropatiler gibi durumlarda da serum albümini azalış gösterir (100). Albümin negatif akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon esnasında kandaki seviyesi azalır. Birçok çalışmada inflamasyon ve malnütrisyon arasındaki yakın ilişkiden yola çıkılarak albüminin hastalığın prognozu, inflamasyonun şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

2.4.6 Hematopoez

Dolaşımda bulunan kan hücreleri, hematopoez adı verilen bir oluşum ile kemik iliğinde var olurlar. Kemik iliğinde saatte ortalama 10^{10} eritrosit ve 10^8 lökosit üretilir. Kemik iliği ihtiyaca göre kan hücrelerinin yapımını artırır ya da azaltabilir. Kemik iliğinin progenitör hücreleri hematopoetik kök hücrelerdir ve hematopoetik kök hücreler eritrositler, nötrofiller, T ve B lenfositler, eozinofiller, monositler, bazofiller, NK hücreleri ve dentritik hücelere farklılaşabilirler (102).

2.4.6.1 Nötrofil

Nötrofiller, dolaşımda en çok bulunan lökositlerdir ve lökositlerin yaklaşık %50-65'ini oluştururlar. Boyut olarak 9-15 mikron büyüklüğündedirler ve genellikle 3-4 segmentten oluşurlar. Beşten fazla segmentin olmasına hipersegmentasyon, 2 veya daha az segmentin olmasına hiposegmentasyon olarak adlandırılır. Kaba bir çekirdek kromatin yapısına sahiptirler ve sitoplazmaları granüllüdür. Akut faz yanıtının oluşması, mikroorganizmaların fagositozu, yabancı maddelerin fagositozu gibi görevleri vardır. Nötrofil eksikliğinde veya fonksiyon bozukluğunda genellikle deri ve solunum yollarının şiddetli bakteriyel ve fungal enfeksiyonları görülür (103).

Nötrofiller, bağışıklık sisteminde makrofajlardan sonra en önemli fagositik hücrelerdir. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-monosit stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-3 tarafından nötrofillerin yapımı düzenlenir. Yapım sonrası kemik iliğinde depolanırlar (104). Kemik iliğinden dolaşıma geçtikten sonra ortalama 6-8 saatte dokulara geçerler ve kemotaktik uyarılarla enfeksiyon bölgesine ulaşırlar. Nötrofil normal değeri 1500

/mm³ – 6000 /mm³ arasındadır ve 1500 /mm³ altındaki değerlere nütropeni denir. Nütropeni hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilir ve sırası ile 1000 /mm³ – 1500 /mm³, 500 /mm³ – 1000 /mm³, <500 /mm³ olarak sınıflandırılır. Nütropeni derecesi ağırlaştıkça enfeksiyona eğilim de artmaktadır (105). Mutlak nütrofil sayısının 7500 /mm³ üzerinde olmasına nütrofil denir. Lösemi dışı nedenlerle lökosit sayısının 50.000 /mm³ üzerine çıkması ve aşırı nütrofil durumu lökomoid reaksiyon olarak adlandırılır (106). Nütrofilinin primer nedenleri arasında myeloproliferatif hastalıklar, herediter nütrofil, kronik idiyopatik nütrofil gibi durumlar yer alırken sekonder nütrofil nedenleri arasında enfeksiyon, inflamasyon, stres, sigara, solid tümörler, ilaçlar (kortikosteroidler, G-CSF, GM-CSF, epinefrin) yer alır (104).

2.4.6.2 Lenfosit

Lenfositler, nütrofillerden sonra periferik kanda en çok görülen lökositlerdir ve çekirdek kromatin ağları kaba, genellikle granülsüz, dar sitoplazmalı ve 8-10 mikron çapında hücrelerdir. Lenfositler kemik iliğinde kök hücrelerden gelişirler ve santral lenfoid organlarda (timüs veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Morfolojik benzerlikleri yakın olmakla birlikte birbirinden gelişim olarak farklı yollar izleyen ve görevleri, antijen yapıları farklı olan iki lenfosit tipi vardır: Hücresel immüniteden sorumlu T lenfositler ve humoral immüniteden sorumlu B lenfositler (107).

B lenfositler antijen tanıyıcı özellikleri ile antijenle karşılaştıklarında plazma hücrelerine dönüşürler ve immünglobulin adı verilen antikorlar sentezlerler. Antikorlar, hücre dışı virüsün nötralizasyonunu sağlar, kompleman aktivasyonu yaparak hedef membranda lizis oluştururlar, opsonizasyon yaparak fagositozu kolaylaştırırlar ve virüsün konak hücrelerine bağlanmasını engellerler (108).

T lenfositler yüzeylerinde CD4 veya CD8 antijenleri taşımalarına göre iki gruba ayrılırlar (tüm T lenfositler yüzeylerinde CD3 antijeni de taşırlar). T lenfositler makrofajlar tarafından sunulan antijenleri tanırlar. Makrofajlar bu sunumu major histocompatibility complex (MHC) adı verilen glikoproteinler ile gerçekleştirirler. Sitotoksik T lenfositlerine (CD8 T lenfositleri) antijenler MHC class 1 proteinleri ile, yardımcı T lenfositlerine [CD4 T lenfositleri/ T helper (Th)] antijenler MHC class 2 proteinleri ile sunulurlar. Class 1 molekülleri ile endojen proteinler sunulur. Class 2 moleküller ile eksojen proteinler sunulur. Th lenfositler humoral ve hücresel bağışıklıkta rol alırlar ve Th1, Th2 olarak ikiye ayrılırlar. Th1 lenfositler

IFN- γ ve IL-2 sentezi yaparak B lenfositlerin antikor üretmesini sağlarlar. Ayrıca fagosite edilmiş mikroorganizmaların yok edilmesine yardım ederler. Makrofaj aktivasyonu yaparak hücrel bağışıklığı başlatırlar. Th2 lenfositler IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezi yaparak B lenfositlerin IgG1 ve IgE antikorunu oluşturmalarına ve eozinofillerin kanda artışına neden olurlar. Bu etki ile özellikle paraziter enfeksiyonlarda etkinlik gösterirler. Sitoplazmada bulunan virüsler CD8 T lenfositlere MHC class 1 aracılığı ile sunulurlar ve sitotoksik T lenfositler tarafından yok edilirler (108).

2.4.6.3 Trombosit

Trombositler kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşurlar. Megakaryositler bu oluşumu trombopoietin ve benzer etkinlik gösteren sitokinler aracılığı ile gerçekleştirir. Trombositler periferik kanda görülen en küçük hücrelerdir ve çekirdeksiz, disk şeklinde, küçük granüller içeren, 1.5-4 x 0,5 μm çapındadırlar. Trombositler sitoplazmalarında temelde 3 farklı granül içerirler ve granül içerikleri birbirinden farklıdır. En önemlisi pıhtılaşma faktörlerini ve plazma proteinlerini içeren alfa granüllerdir (109). Trombositlerin dolaşımdaki ömürleri 7-10 gün arasında değişir ve esas olarak hemostaz ile inflamasyon yanıtında görev alırlar. Yaşlanan trombositler makrofajlar tarafından apoptoz ile dolaşımdan uzaklaştırılır. Trombositlerin yaklaşık 1/3'ü dalakta göllenir ve dalak boyutundaki değişikliklere bağlı trombosit sayısındaki değişimler bu duruma bağlıdır (110).

Sağlıklı bireylerde normal trombosit sayısı 150.000–450.000 / mm^3 aralığındadır. Özellikle 60 yaşından itibaren trombosit sayısı azalmaya başlar. Trombosit sayısının 150.000 / mm^3 altında olmasına trombositopeni denir ve sağlıklı insanların %2,5'inde trombositopeni olabileceği unutulmamalıdır (111). Trombositopeni durumlarında ciddi kanamalar gözlenebilir. Özellikle ciddi kanamaların görüldüğü durumlarda genellikle trombosit sayıları 30.000 / mm^3 altında seyretmektedir. Hayatı tehdit edici kanamalar ise daha çok 5.000 / mm^3 altındaki trombosit sayılarında gözlenir. Trombosit fonksiyon veya tüketimini artıran ek patolojilerin olmadığı durumlarda kanama engelleyici trombosit eşik değeri $>10.000/\text{mm}^3$ tür. Trombositler hemostaz dışında inflamasyon, ateroskleroz gelişimi, anjiyogenez, tümör yayılımı gibi önemli mekanizmalarda da görev almaktadır (112).

2.4.7 CRP / Albümin Oranı (CAR)

CRP esas olarak karaciğerden sentezlenen pozitif akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve inflamasyona sekonder kandaki seviyesi saatler içinde yükselir. Enfeksiyon ve inflamasyonda hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi, kolay ölçümü ve yarı ömrünün kısa olması nedeni ile sıklıkla kullanılır. Özellikle inflamatuvar yükü olan hastalıklarda tanı, tedavi, takip ve mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilir. Albümin ise karaciğerden sentezlenen negatif akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve inflamasyona sekonder kandaki seviyesi düşer. Daha önceki birçok çalışmada serum albümin seviyelerinin inflamasyonun şiddeti, mortalite ve hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun en önemli nedeni inflamasyon ve malnütrisyon arasındaki sıkı ilişkidir. CAR, CRP'nin albümin değerine bölünmesiyle elde edilen yeni bir prognostik skordur ve temeli inflamasyona bağlıdır. CAR, inflamasyonun şiddeti, hastalığın prognozu ve mortalite ile ilişkilidir. Kaplan ve arkadaşlarının 192 akut pankreatit hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada CAR'ın non-invaziv sistemik inflamasyona dayalı bir skor olarak akut pankreatit hastalarında genel sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, CAR'ın prognozu tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (8).

CAR, inflamasyonun CRP ve albüminin tek başına ölçümlerinden daha faydalı bir ölçümdür. Son zamanlarda CAR'ın CH'nin aktivasyonu, inflamasyon aktivitesinin şiddeti olarak (101) ve RA hastalarında hastalık aktivitesinin izlenmesi gibi durumlarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (113). Qin ve arkadaşlarının 100 CH tanısı olan hasta ve 100 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, CAR'ın CH aktivitesini belirlemede yararlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (101). Batur ve arkadaşlarının 50 RA hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada, CAR'ın remisyondaki hastalara göre hastalık aktivitesi orta-yüksek olanlarda anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir ve CAR'ın RA hastalarında hastalık aktivitesini göstermede bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir (114). Zhong ve arkadaşlarının 241 AS hastası (65 aktif, 176 remisyon) ve 61 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları retrospektif çalışmada, CAR düzeylerinin aktif AS hastalarında aktif olmayan AS hastalarına göre ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ayrıca CRP ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. CAR'ın AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (115). Chen ve arkadaşlarının 275 ÜK hastası ve 601 CH hastası ile yaptıkları çalışmada, aktif İBH hastalarında CAR'ın aktif olmayan İBH hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, albüminin ise anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir

(116). Kaplan ve arkadaşlarının 118 siroz hastasının dahil edildiği retrospektif çalışmasında, CAR'ın yeni tanı sirotik hastalarda mortalite ve siroz komplikasyonlarını öngörmede kullanılabilecek spesifitesi yüksek bir parametre olduğu gösterilmiştir (117). Seringeç ve arkadaşlarının 32 Takayasu arteritli, 32 sağlıklı kontrol gruplu retrospektif çalışmalarında CAR'ın hastalık aktivitesi ile pozitif kolerasyon göstermesine karşın albüminin negatif kolerasyon gösterdiği belirtilmiştir (118). Kinoshita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hepatoselüler karsinomlu hastalarda CAR'ın modifiye Glaskow Prognostic Score (GPS)'dan daha yararlı bir prognostik skorlama olduğu belirtilmiştir (119). Kota Arima ve arkadaşlarının 142 pankreas duktal adenokarsinomlu hastayla yaptıkları çalışmada ise postoperatif 14. günde CAR'ın cerrahi invazyonu ve prognozu değerlendirmesinde yararlı prediktif bir belirteç olduğu gösterilmiştir (120).

2.4.8 Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet / Lenfosit Oranı (PLR)

Sistemik inflamasyonu ölçmek için çeşitli biyokimyasal belirteçler ve hematolojik skorlamalar kullanılmaktadır. Nötrofiller, lenfositler ve trombositler inflamatuvar süreçlerde önemli rollerde görev alırlar. Son yıllarda NLR ve PLR, kanser ve çeşitli sistemik hastalıkların yanında sistemik inflamasyonun bir belirteci ve hastalıkların prognostik tayini için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile; PLR ise platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Artmış inflamatuvar yanıt ve artmış sempatik aktiviteye sekonder gelişen yüksek kortizol seviyelerinin kanda lenfopeni gelişmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Artan inflamatuvar yanıt sekonder kanda nötrofil artışı görüldüğü bilinmektedir. İnflamatuvar yanıt, hipoksinin indüklemiş olduğu perfüzyon bozukluğuna sekonder yüksek oksijen radikallerinin salınımı ile ya da endotel hasarı nedeni ile inflamatuvar hücrelerden doğrudan salınan IL-6, IL-8, TNF- α , P-selektin, monosit kemotaktik protein 1 artışı ile oluşabilir. Artan trombosit sayısının ise trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Trombosit aktivasyonunun doğrudan inflamasyon, yüksek oksidatif stres ve endotel hasarı ile artan katekolamin sekresyonu, aynı zamanda komorbidite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (121, 122).

Bertani ve arkadaşlarının anti-TNF- α tedavisi alan 88 aktif ÜK hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada, 54 haftalık tedavi sonunda hem NLR'nin hem de PLR'nin başlangıç düzeylerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bertani ve arkadaşları bu

çalışmaları ile NLR ve PLR'nin anti TNF- α tedavisi alan ÜK hastalarında terapötik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasını önermişlerdir (123). Çelikkalek ve arkadaşlarının 26 ÜK hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada aktif ÜK hastalarının NLR değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (124). Feng ve arkadaşlarının 103 CH tanısı olan ve 103 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada CH tanısı olan hastalarda NLR ve PLR'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu biyobelirteçlerin hastalığın ayırıcı tanısında ve takibinde kullanılabileceği önerilmiştir (125). Eraldemir ve arkadaşlarının 49 CH tanısı olan (24 aktif, 25 aktif olmayan) ve 38 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada aktif CH tanısı olan hastaların aktif olmayan hastalara göre ve kontrol grubuna göre NLR ve PLR'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve hastalık aktivitesinde kullanılması önerilmiştir (126). An ve arkadaşlarının biyolojik tedavi başlanan (IFX, ADA, ETA, Ustekinumab) 75 psöriazis vulgaris tanılı hastada yaptıkları prospektif çalışmada tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay NLR, PLR, CRP düzeyleri incelenmiştir. Tedavi öncesi NLR, PLR ve CRP değerleri tedavinin 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Biyolojik ajanlar arasında ise anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. An ve arkadaşları bu çalışmaları ile NLR ve PLR'nin psöriazis vulgaris tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisinin sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabileceği belirtmişlerdir (127). Li ve arkadaşlarının 132 RA hastası üzerinde (92 aktif, 42 remisyon) yaptıkları çalışmada, NLR ve PLR'nin aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir ve NLR, PLR'nin CRP, ESH gibi RA hastalarında hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği ifade edilmiştir (128). Yine Fu ve arkadaşlarının 128 RA hastası ve 78 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, RA hastalarında kontrol grubuna göre NLR ve PLR'nin anlamlı derecede artış gösterdiği, CRP ve ESH ile pozitif korelasyon gösterdiği ve NLR, PLR'nin CRP, ESH gibi RA hastalarında hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği ifade edilmiştir (129). Gökmen ve arkadaşlarının 96 AS hastası ve 81 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, NLR'nin CRP gibi akut faz reaktanları ile birlikte inflamasyonu göstermede ve anti-TNF- α tedavisinin etkinliğini değerlendirmede yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (130). Yine NLR'nin kontrol grupları ile karşılaştırıldığında AS hastalarında arttığı ve ESH, CRP gibi akut faz reaktanları ile korele olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarla birlikte NLR'nin AS hastalarında hastalık aktivitesini gösteren bir biyobelirteç olabileceği inancı artmıştır (131). Daha birçok hastalık grubunda yapılan çalışmalarda benzer anlamlı sonuçlar gösterilmiştir.

2.4.9 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks (SII)

SII, son zamanlarda birçok çalışmada kullanılan, başlıca inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, çeşitli kanserler ve postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesi, hastalıkların prognozu ve klinik seyir takibi gibi birçok durumda kullanılabilirliği keşfedilen yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Yüksek SII değerlerinin özellikle malignitelerde olmak üzere çeşitli hastalıklarda genellikle kötü prognostik sonuçlara işaret ettiği doğrulanmıştır. SII; “(mutlak nötrofil sayısı x platelet sayısı) / mutlak lenfosit sayısı” formülü ile hesaplanır (6).

Xie ve arkadaşlarının 187 ÜK hastası (151 aktif, 36 remisyon) ile yaptıkları retrospektif çalışmada, SII seviyeleri aktif ÜK hastalarında remisyondaki ÜK hastalarına göre anlamlı daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca SII seviyelerinin serum CRP ve ESH ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Bu çalışmada SII’ın ÜK hastalarında hastalık aktivitesini göstermek için kullanılabileceği önerilmiştir (132). Yoshikawa ve arkadaşlarının 574 RA hastasıyla yaptıkları kesitsel çalışmada, SII’ın hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca SII’ın ESR ile pozitif korelasyonu olduğu ve NLR’ye göre hastalık aktivitesi ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda ise SII seviyelerinde önemli bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada SII’ın RA hastalarında hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabileceği önerilmiştir (133). Tanacan ve arkadaşlarının 166 Behçet hastası (103 aktif, 63 remisyon) üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada aktif hastalık grubunda SII değerlerinin anlamlı daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada ESR, CRP ve ferritin düzeylerinin de aktif hastalık grubunda anlamlı daha yüksek olduğu gösterilmiştir (134).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ayaktan Tedavi Ünitesine 10/2021 – 09/2022 tarihleri arasında anti-TNF- α tedavisi almak için başvuran 80 gönüllü hasta dahil edilmiştir ve hastalara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıp, yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı ile Romatoloji ve Gastroenteroloji kliniklerinde takipli, en az 3 aydır anti-TNF- α tedavisi almakta olan ve remisyonda takip edilen, aktif olarak steroid tedavisi almayan hastalardan seçilmiştir. Çalışma prospektif yapılmış olup yaşı 18 altında olan bireyler, malign hastalığı olanlar, gebeler, farklı ek akut ve kronik inflamatuvar hastalığı (Vaskülit, KOAH, Pnömoni, İnfeksiyöz hastalıklar, Pankreatit, Hepatit, Jinekolojik hastalıklar, Ürolojik hastalıklar, Diş hastalıkları vb.) olan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki tüm verileri geriye dönük incelenmiştir. Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl), cinsiyet, hastalığın tanısı, hastalık süresi (ay), fistül ve/veya perianal apse varlığı (İBH hastalarında), anti-TNF- α kullanım sıklığı (hafta), anti-TNF- α kullanım süresi (ay), anti-TNF- α değişikliği, anti-TNF- α advers etki, steroid bağımlılığı, steroid direnci, ek hastalık varlığı ve İBH nedeni ile cerrahi tedavi öyküsü kaydedilmiştir. Steroid bağımlılığı, 40-60 mg/gün prednizon tedavisine kısmi ya da tam klinik yanıt ve prednizon tedavisi tamamlandıktan sonraki 30 gün içinde nüks ya da prednizon dozunun azaltılmasıyla ortaya çıkan ve 15 mg/gün ve üzerinde en az 6 ay süreyle prednizon kullanılmasına sebep olan nüks olarak tanımlanmıştır. Steroid dirençli durum ise 40-60 mg/gün dozlarında prednizona yanıtızsızlık olarak tanımlanmıştır.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun, 01.10.2021 tarihinde aldığı 2021/3435 sayılı kararıyla onay alınmıştır.

Çalışmaya katılıp anti-TNF- α tedavisini 8 haftalık aralıklarla alan kişilerden 0. 1. ve 28. günlerde, 4 haftalık aralıklarla alan kişilerden 0. 1. ve 14. günlerde, 2 haftalık aralıklarla alan kişilerden 0. 1. ve 7. günlerde, 1 haftalık aralıklarla alan kişilerden 0. ve 1. günlerde serum örnekleri alınmıştır. 0. gün tedavi öncesi, 1. gün tedavi başı, 7. 14. ve 28. günler tedavi ortası olarak değerlendirilmiştir. Serumdan C-Reactive Protein, Sedimentasyon, Hemogram, Albümin, Prokalsitonin ve Ferritin düzeyleri çalışılmıştır. Serum örneklerinin sonuçlarına göre

nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), SII değeri [trombosit (P) x nötrofil (N) / lenfosit (L)], CRP/albumin oranı (CAR) değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için herhangi bir finansal destek olmamakla birlikte tedavi sürecinde rutin bakılmakta olan tetkikler üzerinden hastaların kan örnekleri değerlendirilmiştir.

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS versiyon 25 ve MedCalc versiyon 15.8 yazılımları kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi; gruplar arası karşılaştırmalar Student t testi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ve ordinal değişkenler içeren gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. Normal dağılımlı değişkenlerde ise korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testiyle hesaplanmıştır. Korelasyonlar ayrıca her çalışma grubu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çapraz tablolarla değerlendirilen durumlar için gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenler ve bağımlı ordinal değişkenler içeren gruplar arası karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmış ve P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya anti-TNF- α tedavisi alan 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %20'si (n=16) İBH hasta grubunu oluştururken hastaların %80'i (n=64) İBH dışı hasta grubunu oluşturmuştur. Hastaların sosyodemografik özellikleri, fistül varlığı, perianal abse varlığı, Anti-TNF olarak kullanılan ajan, Anti-TNF olarak kullanılan ajanın periyodu, Anti-TNF ajan değişimi, Anti-TNF ajana karşı görülen advers etki, steroid bağımlılığı, steroid direnci, GİS dışı komorbidite varlığı ve cerrahi öyküsü Tablo 1'de verilmiştir.

İBH hasta grubunun yaş ortalaması 38,25 (\pm 15,04)'ti. İBH grubunda hastaların %62,5'ini (n=10) erkekler oluştururken %37,5'ini (n=6) kadınlar oluşturdu. Hastaların %87,5'inde (n=14) fistül ve perianal abse görülmezken %12,5'inde (n=2) fistül ve perianal abse varlığı mevcuttu. Hastaların %43,8'i (n=7) Adalimumab, %37,5'i (n=6) İnfliximab ve %18,8'i (n=3) Vedolizumab kullandı. Hastaların %50'si (n=8) tedavilerini 8 haftada bir, %43,8'i (n=7) tedavilerini 2 haftada bir ve %6,3'ü (n=1) tedavilerini 4 haftada bir aldı. Hastaların %56,3'ünde (n=9) anti-TNF ajan kullanım süreci boyunca başka bir anti-TNF ajana değişim yapılmazken, hastaların %43,7'inde (n=7) başka bir anti-TNF ajana geçiş yapıldı. Hastaların %87,5'inde (n=14) advers etki görülmezken %12,5'inde (n=2) advers etki görüldü. Hastaların %87,5'inde (n=14) steroid bağımlılığı görülmezken %12,5'inde (n=2) steroid bağımlılığı görüldü. Hastaların %50'sinde (n=8) steroid direnci görülürken %50'sinde (n=8) steroid direnci görülmedi. Hastaların %62,5'inde (n=10) GİS dışında herhangi bir komorbidite yokken %6,3'ünde (n=1) kronik böbrek hastalığı, %6,3'ünde diyabetes mellitus, %18,8'inde (n=3) birden fazla komorbidite hastalık ve %6,3'ünde (n=1) sınıflandırılmayan bir hastalık mevcuttu. Hastaların %87,5'inde (n=14) cerrahi öyküsü bulunurken %12,5'inde (n=2) cerrahi öyküsü yoktu.

İBH dışı hasta grubunun yaş ortalaması 44,78 (\pm 11,90)'ti. İBH dışı hastaların %56,3'nü (n=36) erkekler oluştururken %43,8'ini (n=28) kadınlar oluşturdu. Hastaların %37,5'i (n=24) İnfliximab, %18,8'i (n=12) Sertolizumab, %15,6'sı (n=10) Etanercept, %15,6'sı (n=10) Golimumab ve %12,5'i (n=8) Adalimumab kullandı. Hastaların %29,7'si (n=19) tedavilerini 8 haftada bir, %29,7'si (n=19) tedavilerini 2 haftada bir, %25'i (n=16) tedavilerini 4 haftada bir ve %15,6'sı (n=10) tedavilerini haftada bir aldı. Hastaların %67,2'sinde (n=43) anti-TNF ajan kullanım süreci boyunca başka bir anti-TNF ajana değişim yapılmazken, hastaların %32,8'inde

(n=21) başka bir anti-TNF ajana geçiş yapıldı. Hastaların %90,6'sında (n=58) advers etki görülmezken %9,4'ünde (n=6) advers etki görüldü. Hastaların %93,8'inde (n=60) steroid bağımlılığı görülmezken %6,3'ünde (n=4) steroid bağımlılığı görüldü. Hastaların %84,4'ünde (n=54) steroid direnci görülmezken %15,6'sında (n=10) steroid direnci görüldü. Hastaların %53,1'inde (n=34) GİS dışında herhangi bir komorbidite yokken %21,9'unda (n=14) çoklu hastalık, %12,5'inde (n=8) sınıflandırılmayan hastalık, %6,3'ünde (n=4) diyabetes mellitus, %3,1'inde (n=2) hipertansiyon, %1,6'sında (n=1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %1,6'sında (n=1) kalp hastalığı mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve karakteristik özellikleri

	İBH Hastaları	İBH Dışı Hastalar
Yaş (yıl)*	38,25 ± 15,04	44,78 ± 11,9
	n (%)	n (%)
Cinsiyet		
Erkek	10 (62,5)	36 (56,3)
Kadın	6 (37,5)	28 (43,8)
Fistül		
Var	2 (12,5)	0
Yok	14 (87,5)	0
İBH Değil	0	64 (100)
Perianal Abse		
Var	2 (12,5)	0
Yok	14 (87,5)	0
İBH Değil	0	64 (100)
Anti-TNF Ajan		
İnfliximab	6 (37,5)	24 (37,5)
Adalimumab	7 (43,8)	8 (12,5)
Sertolizumab	0	12 (18,8)
Etanercept	0	10 (15,6)
Golimumab	0	10 (15,6)
Vedolizumab	3 (18,8)	0
Anti-TNF Period		
Bir hafta	0	10 (15,6)
İki hafta	7 (43,8)	19 (29,7)
Dört hafta	1 (6,3)	16 (25)
Sekiz Hafta	8 (50)	19 (29,7)
Anti-TNF Switch		

Var	7 (43,8)	21 (32,8)
Yok	9 (56,3)	43 (67,2)
Anti-TNF Advers Etki		
Var	2 (12,5)	6 (9,4)
Yok	14 (87,5)	58 (90,6)
Steroid Bağımlılık		
Var	2 (12,5)	4 (6,3)
Yok	14 (87,5)	60 (93,8)
Steroid Yanıtsızlık		
Var	8 (50)	10 (15,6)
Yok	8 (50)	54 (84,4)
GİS Dışı Komorbidite		
Yok	10 (62,5)	34 (53,1)
KBH	1 (6,3)	0
DM	1 (6,3)	4 (6,3)
HT	0	2 (3,1)
KOAH	0	1 (1,6)
Kalp Hastalıkları	0	1 (1,6)
Çoklu	3 (18,8)	14 (21,9)
Diğer	1 (6,3)	8 (12,5)
Cerrahi		
Var	2 (12,5)	0
Yok	14 (87,5)	0
İBH Değil	0	64 (100)
Toplam	16 (20)	64 (80)

*: Ortalama ve standart sapma

Çalışmaya toplamda 80 hasta dahil edildi. Hastaların anti-TNF ajandan bağımsız olarak inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkisi ve istatistiksel analizi Tablo 2’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların tedavi sürelerine göre 0, 1, 7, 14 ve 28. günlerde serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 8 haftada bir olan 27 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 28. gün (tedaviden 4 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 2 haftada bir olan 26 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi süresi 4 haftada bir olan 16 hasta için de 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Tüm hastalarda (İBH ve İBH Dışı Hastalar) biyobelirteçlerin anti-TNF uygulamaları arası karşılaştırmalarında Kruskal-

Wallis testine göre PLR 0-1. günler arasında ($p=0,049$) ve SII 0-1. günler arasında ($p=0,035$) anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 2. İBH ve İBH dışı hastaların anti-TNF ajandan bağımsız biyobelirteçlerle ilişkisi

Gün	n	NLR	p*	n	PLR	p*	n	SII	p*	n	CAR	p*
0	80	1,73 (1,26- 2,57)	0,07	80	0,11 (0,08-0,14)	0,049	80	512,0 (336,3- 775,2)	0,035	80	0,08 (0,03- 0,22)	0,88
1	80	1,67 (1,19- 2,25)	0,18	80	0,09 (0,07-0,13)	0,05	80	473,6 (337,5- 726,0)	0,11	80	0,07 (0,03- 0,21)	0,95
7	26	1,39 (1,01- 2,10)	0,88	26	0,09 (0,07-0,12)	0,09	26	369,8 (262,9- 622,6)	0,62	26	0,04 (0,02- 0,19)	0,11
14	16	1,45 (0,89- 2,04)	0,15	16	0,09 (0,07-0,14)	0,23	16	419,7 (228,3- 535,2)	0,15	16	0,06 (0,03- 0,14)	0,68
28	27	1,69 (1,20- 2,82)	0,11	27	0,11 (1,20-2,82)	0,16	27	463,5 (385,1- 813,1)	0,16	27	0,07 (0,02- 0,16)	0,52

*: Kruskal-Wallis Testi

Çalışmaya katılan hastaların %20'si ($n=16$) İBH grubu hastalardan oluştu. Bu grupta bakılan inflamatuvar biyobelirteçler ve istatistiksel analizi Tablo 3'de sunuldu. Çalışmaya katılan hastaların tedavi sürelerine göre 0, 1, 7, 14 ve 28. günlerde serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 8 haftada bir olan 8 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 28. gün (tedaviden 4 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 2 haftada bir olan 7 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi süresi 4 haftada bir olan 1 hasta için de 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. 14. günde bakılan serum örneklerinde sadece 1 hasta örneği olduğu için istatistiksel olarak çalışmaya dahil edilmedi. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR ve SII 1. gün ile 0. gün arasında 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,049$, $p=0,044$). Diğer günlerde biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. İBH grubu ve biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	16	2,47 (1,28-4,14)	16	0,12 (0,10-0,27)	16	647,8 (463,5-1287,7)	16	0,07 (0,03-0,22)
1	16	2,04 (1,22-2,83)	16	0,11 (0,09-0,19)	16	652,0 (419,9-885,9)	16	0,08 (0,02-0,2)
7	7	1,80 (0,90-2,22)	7	0,11 (0,09-0,14)	7	491,4 (233,7-893,3)	7	0,29 (0,02-1,09)
14	1	-	1	-	1	-	1	-
28	8	2,77 (1,40-3,54)	8	,14 (0,08-0,18)	8	755,8 (394,1-937,6)	8	0,05 (0,02-0,14)
						p*		
NLR 1- NLR 0						0,049		
SII 1- SII 0						0,044		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

Çalışmaya katılan hastaların %80'i (n=64) İBH dışı grup hastalardan oluştu. Bu grupta bakılan inflamatuvar biyobelirteçler ve istatistiksel analizi Tablo 4'de sunuldu. Çalışmaya katılan hastaların tedavi sürelerine göre 0, 1, 7, 14 ve 28. günlerde serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 8 haftada bir olan 19 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 28. gün (tedaviden 4 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi periyodu 2 haftada bir olan 19 hastadan 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavi süresi 4 haftada bir olan 15 hasta için de 0. gün (tedavi öncesi), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR 14. gün ile 0. gün arasında ve 14. gün ile 1. gün arasında 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,036, p=0,011). PLR 1. gün ile 0. gün arasında ve 14. gün ile 0. gün arasında bakılan sonuçlarda sırasıyla 1. gün ve 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,002). PLR 28. gün ile 1. gün arasında bakılan sonuçlarda ise 28. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p=0,036). SII 14. gün ile 0. gün ve 14. gün ile 1. gün arasında bakılan sonuçlarda 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,036, p=0,015). CAR 7. gün ile 1. gün arasında bakılan sonuçlarda ise 7. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,018). Diğer günlerde biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4. İBH dışı grup ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	64	1,71 (1,26-2,41)	64	0,1 (0,08-0,13)	64	474,4 (321,7-747,8)	64	0,08 (0,03-0,21)
1	64	1,61 (1,19-2,20)	64	0,09 (0,07-0,12)	64	455,7 (336,1-704,1)	64	0,07 (0,03-0,21)
7	19	1,35 (1,04-1,75)	19	0,08 (0,06-0,11)	19	354,7 (265,4-519,7)	19	0,03 (0,22-0,14)
14	15	1,44 (0,81-1,95)	15	0,09 (0,07-0,12)	15	419,0 (218,8-491,0)	15	0,06 (0,02-0,14)
28	19	1,60 (1,18-2,39)	19	0,10 (0,08-0,12)	19	450,1 (307,7-658,4)	19	0,07 (0,02-0,19)
						p*		
NLR 14- NLR 0						0,036		
NLR 14- NLR 1						0,011		
PLR 1- PLR 0						0,001		
PLR 14- PLR 0						0,002		
PLR 28- PLR 1						0,036		
SII 14- SII 0						0,036		
SII 14- SII 1						0,015		
CAR 7- CAR 1						0,018		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

İBH hastalarında anti-TNF ajan olarak İnfliximab kullanan hastaların (n=6) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 5’de sunuldu. Hastalardan 5 tanesi tedavilerini 8 haftada bir alırken 1 hasta tedavisini 4 haftada bir aldı. 8 haftada bir tedavisini alan hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 28. gün (tedaviden 4 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavisini 4 haftada bir alan hastadan ise 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. 14. gün serum örneklemeğinde sadece bir hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR, PLR ve SII 1. gün ile 0. gün arasında 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,028, p=0,044, p=0,028). PLR ve SII 28. gün ile 0. gün arasında 28. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,043, p=0,043). Diğer günlerde biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 5. İBH grubunda İnfliximab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	6	3,65 (2,80-6,35)	6	0,27 (0,13-0,33)	6	1188,2 (868,1- 1750,4)	6	0,06 (0,04- 0,17)
1	6	2,51 (2,03-3,41)	6	0,16 (0,11-0,23)	6	805,4 (682,9- 897,5)	6	0,07 (0,01- 0,19)
14	1	-	1	-	1	-	1	-
28	5	2,86 (2,18-3,84)	5	0,17 (0,12-0,19)	5	813,1 (555,7- 1114-8)	5	0,05 (0,03- 0,46)
						p*		
NLR 1- NLR 0						0,028		
PLR 1- PLR 0						0,044		
PLR 28- PLR 0						0,043		
SII 1- SII 0						0,028		
SII 28- SII 0						0,043		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

İBH hastalarında anti-TNF ajan olarak Adalimumab kullanan hastaların (n=6) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 6'da sunuldu. Hastalar tedavilerini 2 haftada bir aldı. Hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden CRP, NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, CRP, NLR, PLR, SII ve CAR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 6. İBH grubunda Adalimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	7	1,59 (1,23-2,39)	7	0,11 (0,10-0,13)	7	529,3 (454,8-620,5)	7	0,22 (0,03-0,24)
1	7	1,81 (1,19-2,17)	7	0,1 (0,09-0,11)	7	529,1 (419,5-683,6)	7	0,17 (0,04-0,33)
7	7	1,80 (0,9-2,22)	7	0,11 (0,09-0,14)	7	491,4 (233,7-893,3)	7	0,29 (0,21-1,09)

İBH hastalarında Vedolizumab kullanan hastaların sayısı (n=3) yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

İBH dışı hastalarda anti-TNF ajan olarak İnfliximab kullanan hastaların (n=24) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 7’de sunuldu. Hastalardan 19’u tedavilerini 8 haftada bir alırken 5 hasta tedavilerini 4 haftada bir aldı. 8 haftada bir tedavisini alan hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 28. gün (tedaviden 4 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Tedavisini 4 haftada bir alan hastalardan ise 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, PLR 1. gün ile 0. gün arasında 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (p=0,003), PLR 28. gün ile 1. gün arasında 28. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptandı (p=0,036). SII 1. gün ile 14. gün arasında bakılan sonuçlarda 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,043). CAR 1. gün ile 0. gün arasında bakılan sonuçlarda 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,046). Diğer günlerde biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7. İBH dışı grupta İnfliximab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	24	1,66 (1,27-2,56)	24	0,11 (0,09-0,13)	24	498,9 (301,3-794,8)	24	0,08 (0,03-0,18)
1	24	1,76 (1,24-3,05)	24	0,09 (0,07-0,12)	24	551,9 (326,1-854,8)	24	0,07 (0,02-0,15)
14	5	1,24 (0,93-2,51)	5	0,11 (0,08-0,17)	5	491,0 (234,8-742,6)	5	0,02 (0,01-0,09)
28	19	1,60 (1,18-2,39)	19	0,1 (0,08-0,12)	19	450,1 (307,7-658,4)	19	0,07 (0,02-,019)
						p*		
PLR 1- PLR 0						0,003		
PLR 28- PLR 1						0,036		
SII 14- SII 1						0,043		
CAR 1- CAR 0						0,046		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

İBH dışı hastalarda anti-TNF ajan olarak Adalimumab kullanan hastaların (n=8) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 8’de sunuldu. Hastalar tedavilerini 2 haftada bir aldı. Hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testine göre bakılan ve günlere göre hesaplanan sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8. İBH dışı grupta Adalimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	8	1,35 (1,07-1,87)	8	0,09 (0,08-0,12)	8	447,3 (255,2-500)	8	0,1 (0,02-0,27)
1	8	1,59 (1,15-1,69)	8	0,09 (0,08-0,1)	8	373,8 (307,4-529,9)	8	0,07 (0,02-0,18)
7	8	1,32 (1,02-1,71)	8	0,08 (0,07-0,1)	8	310,3 (252,3-492,7)	8	0,03 (0,03-0,11)

İBH dışı hastalarda anti-TNF ajan olarak Sertolizumab kullanan hastaların (n=12) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 9’da sunuldu. Hastalar tedavilerini 2 haftada bir aldı. Hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 7. gün (tedaviden 1 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testine göre bakılan ve günlere göre hesaplanan sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 9. İBH dışı grupta Sertolizumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	12	1,60 (1,16-2,72)	12	0,08 (0,07-0,15)	12	471,2 (312,3-775,2)	12	0,09 (0,02-0,36)
1	12	1,32 (0,84-2,52)	12	0,08 (0,06-0,13)	12	412,6 (198,8-729,2)	12	0,11 (0,02-0,29)
7	12	1,35 (1,04-2,55)	12	0,08 (0,06-0,16)	12	384,9 (273,1-746,9)	12	0,05 (0,01-0,17)

İBH dışı hastalarda anti-TNF ajan olarak Etanercept kullanan hastaların (n=10) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 10’da sunuldu. Hastalar tedavilerini haftada bir aldı. Hastalardan 0. gün (tedaviden önce) ve 1. gün (tedaviden 24 saat

sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. İBH dışı grupta Etanercept alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	10	1,70 (1,56-2,05)	10	0,1 (0,09-0,14)	10	552,4 (457,6-612,6)	10	0,04 (0,03-0,09)
1	10	1,67 (1,51-2,16)	10	0,1 (0,1-0,14)	10	561,4 (405,9-699,6)	10	0,04 (0,03-0,17)

İBH dışı hastalarda anti-TNF ajan olarak Golimumab kullanan hastaların ($n=10$) serum inflamasyon biyobelirteçlerinin bağımlı karşılaştırmaları Tablo 11’de sunuldu. Hastalar tedavilerini 4 haftada bir aldı. Hastalardan 0. gün (tedaviden önce), 1. gün (tedaviden 24 saat sonra) ve 14. gün (tedaviden 2 hafta sonra) serum örnekleri alındı. Bu örneklerden NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR 14. gün ile 1. gün arasında ve 14. gün ile 0. gün arasında 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,038$, $p=0,029$). PLR 14. gün ile 0. gün arasında 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,021$). Diğer günlerde biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. İBH dışı grupta Golimumab alanlar ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	10	1,83 (1,15-2,54)	10	0,11 (0,07-0,15)	10	454,9 (263,2-853,6)	10	0,13 (0,06-0,43)
1	10	1,47 (0,98-2,19)	10	0,09 (0,07-0,13)	10	382,7 (269,5-579,7)	10	0,08 (0,05-0,24)
14	10	1,45 (0,75-1,90)	10	0,08 (0,06-0,12)	10	384,2 (196,5-437,7)	10	0,1 (0,05-0,23)
						p*		
NLR 14- NLR 0						0,029		
NLR 14- NLR 1						0,038		
PLR 14- PLR 0						0,021		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

Çalışmaya dahil edilen ve anti-TNF ajan olarak İnfliximab kullanan hastaların tedavi uygulama zamanlarına göre NLR, PLR, SII, CAR değerleri ile günlere göre istatistiksel analizi Tablo 12’de incelenmiştir. Hastaların %37,5’i (n=30) anti-TNF ajan olarak İnfliximab kullandı. Tedavilerini 8 haftada bir alan hastalardan tedavi öncesi (0. gün), tedaviden 24 saat sonra (1. gün) ve tedaviden 4 hafta sonra (28. gün) serum örnekleri alındı. Tedavilerini 4 haftada bir alan hastalardan ise tedavi öncesi (0. gün), tedaviden 24 saat sonra (1. gün) ve tedaviden 2 hafta sonra (14. gün) serum örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından günlere göre NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). PLR sonuçlarında 1. gün ile 0. gün arasında ve 14. gün ile 0. gün arasında sırası ile 1. ve 14. günler lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırası ile; $p=0,001$, $p=0,046$). PLR için diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SII sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). CAR sonuçlarında 1. gün ile 0. gün arasında 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,049$). CAR için diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Tüm hastalarda İnfliximab ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	30	1,92 (1,31-2,94)	30	0,12 (0,1-,14)	30	599,3 (359,3-927,9)	30	0,07 (0,03-0,17)
1	30	2,03 (1,27-3,04)	30	0,09 (0,07-,013)	30	634,3 (388,9-876,7)	30	0,07 (0,02-0,16)
14	6	1,60 (1,07-2,85)	6	0,11 (0,08-0,22)	6	520,4 (261,2-949,5)	6	0,05 (0,02-0,1)
28	24	1,77 (1,23-2,78)	24	0,11 (0,08-0,16)	24	468,2 (385,7-784,4)	24	0,07 (0,03-0,17)
						p*		
PLR 1- PLR 0						0,001		
PLR 14- PLR 0						0,046		
CAR 1- CAR 0						0,049		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

Çalışmaya dahil edilen ve anti-TNF ajan olarak Adalimumab kullanan hastaların tedavi uygulama zamanlarına göre NLR, PLR, SII, CAR değerleri ile günlere göre istatistiksel analizi Tablo 13’de incelenmiştir. Hastaların %18,75’i (n=15) anti-TNF ajan olarak Adalimumab

kullandı. Hastalar tedavilerini 2 haftada bir almakla birlikte hastalardan tedavi öncesi (0. gün), tedaviden 24 saat sonra (1. gün) ve tedaviden 1 hafta sonra (7. gün) serum örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından günlere göre NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). PLR sonuçlarında 1. gün ile 0. gün arasında 1. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,023$). PLR için diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SII sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). CAR sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Tüm hastalarda Adalimumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	15	1,52 (1,15-1,88)	15	0,1 (0,09-0,12)	15	475,0 (316,5-529,3)	15	0,13 (0,02-0,24)
1	15	1,62 (1,18-2,04)	15	0,09 (0,08-0,11)	15	421,2 (337,3-620,4)	15	0,09 (0,03-0,23)
7	15	1,44 (0,99-2,06)	15	0,09 (0,08-0,11)	15	354,7 (251,3-581,2)	15	0,43 (0,02-0,29)
						p*		
PLR 1- PLR 0						0,023		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

Çalışmaya dahil edilen ve anti-TNF ajan olarak Sertolizumab kullanan hastaların tedavi uygulama zamanlarına göre NLR, PLR, SII, CAR değerleri ile günlere göre istatistiksel analizi Tablo 14'de incelenmiştir. Hastaların %15'i (n=12) anti-TNF ajan olarak Sertolizumab kullandı. Hastalar tedavilerini 2 haftada bir almakla birlikte hastalardan tedavi öncesi (0. gün), tedaviden 24 saat sonra (1. gün) ve tedaviden 1 hafta sonra (7. gün) serum örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından günlere göre NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). PLR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SII sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). CAR sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Tüm hastalarda Sertolizumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	12	1,60 (1,16-2,72)	12	0,08 (0,07- 0,15)	12	471,2 (312,3- 775,2)	12	0,09 (0,02- 0,36)
1	12	1,32 (,84-2,52)	12	0,08 (0,06- 0,13)	12	412,6 (198,8- 729,3)	12	0,11 (0,02- 0,29)
7	12	1,35 (1,04-2,55)	12	0,08 (0,06- 0,16)	12	384,9 (273,1- 746,9)	12	0,05 (0,01- 0,17)

Çalışmaya dahil edilen ve anti-TNF ajan olarak Etanercept kullanan hastaların tedavi uygulama zamanlarına göre NLR, PLR, SII ve CAR değerleri ile günlere göre istatistiksel analizi Tablo 15’de incelenmiştir. Hastaların %12,5’i (n=10) anti-TNF ajan olarak Etanercept kullandı. Hastalar tedavilerini haftada bir almakla birlikte hastalardan tedavi öncesi (0. gün) ve tedaviden 24 saat sonra (1. gün) serum örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından günlere göre NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR, PLR, SII ve CAR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Tüm hastalarda Etanercept ile Biyobelirteçlerin İlişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	10	1,70 (1,55-2,05)	10	0,1 (0,09-0,14)	10	552,4 (457,6-612,6)	10	0,04 (0,03-0,09)
1	10	1,67 (1,51-2,16)	10	0,1 (0,1-0,14)	10	561,6 (405,9-699,6)	10	0,04 (0,03-0,17)

Çalışmaya dahil edilen ve anti-TNF ajan olarak Golimumab kullanan hastaların tedavi uygulama zamanlarına göre NLR, PLR, SII ve CAR değerleri ile günlere göre istatistiksel

analizi Tablo 16’da incelenmiştir. Hastaların %12,5’i (n=10) anti-TNF ajan olarak Golimumab kullandı. Hastalar tedavilerini 4 haftada bir almakla birlikte hastalardan tedavi öncesi (0. gün), tedaviden 24 saat sonra (1. gün) ve tedaviden 2 hafta sonra (14. gün) serum örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından günlere göre NLR, PLR, SII ve CAR hesaplandı. Wilcoxon sıralı testiyle bakılan ve günlere göre yapılan karşılaştırmalarda, NLR sonuçlarında 14. gün ile 0. gün arasında ve 14. gün ile 1. gün arasında 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p değerleri sırası ile; p=0,029, p=0,038). NLR için diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). PLR sonuçlarında 14. gün ile 0. gün arasında 14. gün lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,021). PLR için diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). SII sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). CAR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 16. Tüm hastalarda Golimumab ile biyobelirteçlerin ilişkisi

Gün	n	NLR	n	PLR	n	SII	n	CAR
0	10	1,83 (1,15-2,54)	10	0,11 (0,07-0,15)	10	454,9 (263,2-853,6)	10	0,13 (0,06-0,43)
1	10	1,47 (,98-2,19)	10	0,09 (0,07-0,13)	10	382,7 (269,5-579,7)	10	0,08 (0,05-0,24)
14	10	1,45 (0,75-1,90)	10	0,08 (0,06-0,12)	10	384,2 (196,5-437,7)	10	0,1 (0,05-0,23)
						p*		
NLR 14- NLR 0						0,029		
NLR 14- NLR 1						0,038		
PLR 14- PLR 0						0,021		

*: Wilcoxon bağımlı değişkenler karşılaştırma testi

5. TARTIŞMA

Günümüzde hem romatolojik hastalıklarda hem de inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, anti-TNF tedavilerin yanıtını net değerlendirebilecek spesifik bir belirteç olmadığından, bu çalışmada anti-TNF alan hastalarda uygulama öncesi ve sonrasında serum inflamasyon belirteçlerinin seyrinin değerlendirilmesiyle tedavi yanıtını ve/veya yanıt yetersizliğini öngörebilmeyi amaçladık.

Çalışmaya katılan ve İBH grubunda yer alan hastaların anti-TNF tedavi döngülerinin başında NLR ve SII’da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. İBH dışı grupta tedavinin başında NLR ve PLR’de anlamlı azalmalar tespit edilmiş ve tedavi ortasına gelindiğinde NLR ve PLR’de anlamlı azalmaların devam ettiği, SII ve CAR’da da bu dönemde anlamlı azalmaların görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum İBH dışı grup hastalarda tedavi yanıtı değerlendirilirken tedavinin başında NLR ve PLR’nin; tedavi ortalarına gelindiğinde NLR, PLR yanında SII ve CAR’ın da etkin olarak kullanabileceğini göstermektedir. İBH dışı grupta CAR’ın tedavi ortasında anlamlı azalmalarının görülmesi öncelikle albüminin yarılanma ömrünün 21 gün olmasından kaynaklı olabileceğini akla getirmektedir. Yine İBH dışı grupta tedavi sonrası CRP’nin ve dolayısıyla CAR’da anlamlı azalmaların görülmesi özellikle bu grup hastalıklarda CRP’nin ve CAR’ın tedavi yanıtında daha etkin bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini akla getirmektedir. Tedavisini 8 haftada bir alan İBH dışı grup hastalarda tedavinin ortasına gelindiğinde PLR’de anlamlı artışlar görülmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülme de aynı sonuçlar NLR, SII ve CAR’da da görülmüştür. Bu durum İBH dışı grupta tedavilerini 8 haftada bir alan hastalarda tedavi periyotlarının sıklaştırılması ya da tedavi dozunun yoğunlaştırılması ile tedavi yanıtının daha iyi olabileceğini göstermektedir. Hastalıkların takibi ve tedavi yanıtlarını değerlendirmede her iki grupta da NLR ve SII’ın anlamlı sonuçlar vermesiyle birlikte İBH dışı grupta özellikle PLR’nin tedavini yanıtını değerlendirmede daha spesifik sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Ek olarak İBH dışı grupta tedavinin yanıt takibinde CAR’ın da daha anlamlı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda İBH grubunda tedavi ortası ve sonlarına doğru yanıt değerlendirilmesinde kullanılabilecek anlamlı bir sonucun olmaması öncelikle hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan hasta gruplarının anti-TNF ajanlara göre biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde özellikle İFX tedavisi sonrası anlamlı sonuçlar tespit edilmiştir. İBH grubunda yer alan hastaların anti-TNF tedavi döngülerinin başında NLR, PLR ve SII'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Tedavinin ortasında ise PLR ve SII'da anlamlı azalmaların devam ettiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar İBH grubu hastalarda İFX tedavi yanıtının değerlendirilmesinde öncelikle PLR ve SII'nın kullanılabileceğini akla getirmektedir. İBH dışı grupta ise tedavinin başında PLR ve CAR'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Bu grupta CAR'ın anlamlılık değerinin sınırdan olması ($p= 0,046$) tedavinin başında görülen azalmanın sağlıklı bir değerlendirme olamayacağını göstermektedir. İBH dışı grupta İFX tedavisini 8 haftada bir alan hastalarda tedavinin ortalarına gelindiğinde PLR'de anlamlı artışlar görülmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülme de aynı sonuçlar NLR, SII ve CAR'da da görülmüştür. Bu durum İBH dışı grupta İFX tedavisini 8 haftada bir alan hastalarda tedavi periyotlarının sıklaştırılması ya da tedavi dozunun yoğunlaştırılması ile tedavi yanıtının daha iyi olabileceğini akla getirmektedir. Yine bu grupta İFX tedavisini 4 haftada bir alan hastalarda ($n=5$) tedavinin ortasında SII'da anlamlı azalmaların görülmesi tedavi periyodunun kısalması ile tedavi yanıtının daha iyi olabileceğini göstermektedir. Tedavi periyodunun kısalması ile tedavi yanıtının daha iyi olabileceğinin sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla hasta ile klinik çalışmaların yapılması uygun görünmektedir. Sonuçlar genelinde değerlendirme yapıldığında İBH dışı grup hastalarda İFX tedavisinin yanıt değerlendirilmesinde ön planda PLR ve SII'nın kullanılabileceği görülmektedir. Hastalık gruplarından bağımsız olarak İFX tedavisi alan tüm hastalarda ise PLR'de tedavinin başı ve ortasında anlamlı azalmalarının görülmesi hastalığın seyri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PLR'nin ön planda kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmaya katılan ve anti-TNF ajan olarak ADA tedavisi alan hastalarda PLR'de tedavinin başında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini akla getirmektedir. Lakin tedaviyi İBH ve İBH dışı gruplara ayırarak değerlendirdiğimizde anlamlı azalmalar tespit edilmemiştir. Bu farklılığın, hasta gruplarındaki sayıların yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan ve tamamı İBH dışı gruptan oluşan, anti-TNF ajan olarak GOL tedavisi alan hastalarda NLR ve PLR'de tedavinin ortasında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Bu sonuç, GOL tedavisinin etkinliğinin tedavinin ortalarına doğru ortaya çıktığını ve tedavi yanıtını değerlendirmede ön planda NLR ile PLR'nin kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmaya katılan hastalardan anti-TNF ajan olarak ETA ve CZP kullanan hastaların tümü İBH dışı grupta yer almıştır. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası yanıt değerlendirilmelerine bakıldığında anlamlı bir farklılık görülme de NLR, PLR, SII ve CAR'da azalma görülmüştür. Bu hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı bir farklılığın görülmemesi hasta sayısının yetersizliği lehinde düşünülmüştür.

Fu ve arkadaşlarının 2021 yılında İBH hastalarında NLR'nin klinik takipteki önemi ile ilgili yaptıkları meta-analizde, toplam 2185 İBH hastası ve 993 sağlıklı kontrol grubunun katıldığı 16 çalışma değerlendirilmiş ve 1092 İBH hastasının NLR değerleri 933 sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yine aktif 1269 İBH hastasının NLR değerleri, remisyondaki 1056 hastadan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak NLR'yi İBH hastalarında hastalık şiddetini ve klinik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek değerli bir biyobelirteç olarak tanımlamışlardır (135). Bizim çalışmamızda da her ne kadar hasta gruplarımız remisyonda takip edilen hastalar olsa da İBH hastalarında tedavi sonrası yanıt değerlendirmede NLR'nin anlamlı sonuçlar verdiğinden dolayı klinik pratikte kullanılabileceği görülmektedir.

Bertani ve arkadaşlarının anti-TNF- α tedavisi alan 88 aktif ÜK hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada, 54 haftalık tedavi sonunda hem NLR'nin hem de PLR'nin başlangıç düzeylerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bertani ve arkadaşları bu çalışmaları ile NLR ve PLR'nin anti-TNF- α tedavisi alan ÜK hastalarında terapötik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasını önermişlerdir (123). Bizim çalışmamızda da İBH grubunda NLR'de tedavi sonrası takipte anlamlı azalmaların görüldüğü ve özellikle İBH grubunda anti-TNF ajan olarak İFX kullanan hastalarda NLR ve PLR'nin tedavi sonrası yanıt değerlendirmede kullanılabileceği öngörülmüştür.

Xie ve arkadaşlarının 187 ÜK hastası (151 aktif, 36 remisyon) ile yaptıkları retrospektif çalışmada, SII seviyeleri aktif ÜK hastalarında remisyondaki ÜK hastalarına göre anlamlı

olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu çalışmada SII'nin ÜK hastalarında hastalık aktivitesini göstermede ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceği önerilmiştir (132). Bizim çalışmamızda da remisyonda takip edilen hastalarda tedavi sonrası süreçte SII'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.

Asahina ve arkadaşlarının İFX, ADA ve Ustekinumab tedavisi alan 50 PsA ve 186 Psöriazis vulgaris hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12 aylık sürede hastaların NLR ve PLR değerleri araştırılmıştır. Tedavi öncesi her iki grupta da NLR, PLR değerleri anlamlı yüksektir. Hastaların kullanılan biyolojik tedaviden bağımsız 12 aya kadar kullanılan biyolojik tedaviden sonra NLR ve PLR'de anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile NLR ve PLR'nin psöriatik hastalarda sistemik inflamasyonu değerlendirmek ve tedavi sonrası hastalık seyrini değerlendirmek için yararlı belirteçler olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da İBH dışı grupta NLR ve PLR'nin tedavi takibinde kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Gezer ve arkadaşlarının toplam 226 romatolojik hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada biyolojik tedavi öncesi, 3. ay, 6. ay ve son ilaç uygulamalarında hastalardan NLR, PLR ve SII hesaplanmış ve zaman içindeki dinamikleri karşılaştırılmıştır. Parametrelerin tümünde zaman içerisinde anlamlı azalmalar gözlenmiş olup NLR, PLR ve SII'nin romatolojik hastalarda anti-TNF tedavisinin takibinde yararlı olabileceği öngörülmüştür (136). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da İBH dışı grupta tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede NLR, PLR, SII ve CAR değerlerinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.

An ve arkadaşlarının biyolojik tedavi başlanan (IFX, ADA, ETA, Ustekinumab) 75 psöriazis vulgaris tanılı hastada yaptıkları prospektif çalışmada tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay NLR, PLR, CRP değerleri incelenmiştir. Tedavi öncesi NLR, PLR ve CRP değerleri tedavinin 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Biyolojik ajanlar arasında ise anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. An ve arkadaşları bu çalışmaları ile NLR ve PLR'nin psöriazis vulgaris tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisinin sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda da hem İBH grubunda hem İBH dışı grupta biyobelirteçlerin tedavi yanıtını değerlendirmede anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Yoshikawa ve arkadaşlarının 574 RA hastasıyla yaptıkları kesitsel çalışmada, SII'ın hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda ise SII seviyelerinde kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada SII'ın RA hastalarında hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabileceği önerilmiştir (133). Nitekim bizim çalışmamızda da RA tanılı hastalarda anti-TNF ajan sonrası takiplerde SII'da anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.

Batur ve arkadaşlarının 50 RA hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada, CAR'ın remisyonadaki hastalara göre hastalık aktivitesi orta-yüksek olanlarda anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiş ve CAR'ın RA hastalarında hastalık aktivitesini göstermede ve tedavinin yanıt değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da CAR'ın özellikle İBH dışı grup hastalarda tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde anlamlı azalmaların görüldüğü tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, klinik pratikte, bir anti-TNF ajanın tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin bazı konularda bizlere ön fikirler verebileceği görülmektedir. Tedavi döngüsünün başında, ortasında veya sonunda bakılan biyobelirteç değerlerinin değişimi, tedavinin sürdürülmesi, alternatif bir anti-TNF ajan ile değiştirilmesi, tedavi sıklığının veya yoğunluğunun artırılması, mevcut tedaviye ek tedaviler eklenmesi gibi konularda değerlendirme yapabileceğimizi akla getirmektedir. Tedavi başında bakılan biyobelirteçlerde anlamlı azalmaların görülmemesi kullanılan anti-TNF ajana karşı yanıtın yeterli olamayacağına dair fikir vermektedir. Özellikle İBH dışı hasta grubunda PLR'nin tedavi başında anlamlı azalması ve tedavi ortasında anlamlı artması başka bir anti-TNF ajana geçiş yapılması, aynı grupta daha yoğun ya da daha sık tedavilerin verilmesinin tedavide daha iyi yanıtların olabileceği veya mevcut tedaviye ek tedavilerin eklenmesinin tedavi yanıtını iyileştirebileceği (İBH dışında DMARD; İBH'da immünsüpresifler gibi) gibi konularda değerlendirme yapabileceğimizi göstermektedir.

Çalışma genelinde İBH ve İBH dışı hasta gruplarında değerlendirme yapsak da gruplar arası hasta sayılarının dağılımında dengesizliklerin olması (sırası ile n= 16, n= 64), alt gruplarda da benzer şekilde, yeterli sayıda hasta popülasyonunun sağlanamaması grupların ve alt analizlerinin değerlendirilmesinde en büyük kısıtlayıcı faktör olmuştur. Bazı anti-TNF ajanlarının değerlendirildiği gruplara İBH grubundan hastalar eklenememekle birlikte hasta sayılarında aynı homojenizasyonun sağlanamaması bazı alt analizlerin değerlendirilmesini

kısıtlamıştır. Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğu (n=74) standart periyotlarda tedavilerini alırken az bir kısmı (n=6) daha sık periyotlarda tedavilerini almıştır ve sayısal olarak dengenin oluşmaması tedavi periyotlarının tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve yeterli anlamlılık kazanmasında engel olmuştur. Tedavi öncesi ile tedavi başı ve ortasının değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlarını görebildiğimiz parametreler olmasına karşın tedavi ortası ve sonuna kadar olan dilimde bir değerlendirme yapamamamız tedavi sonu ile ilgili bir sonuç elde edemememize sebep olmuştur. Tedavi sonu değerlendirmenin olmaması kullanılan anti-TNF ajanların tedavi sonunda nasıl bir yanıt oluşturduğu, yanıtının devam edip etmediği, tedavi periyotlarının sıklaştırılması gibi konularda net cevaplar verememiştir. Nitekim bu olumsuzluklara karşın var olan çalışma grubu ile elde ettiğimiz sonuçlar ileriki çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

Sonuç olarak, hem İBH hem İBH dışı hasta gruplarında anti-TNF tedavileri sonrasında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde NLR ve SII'ın ortak olarak kullanılabilceği, PLR ve CAR'ın daha çok İBH dışı grup hastalarda anlamlı değerlendirmelerde kullanılabilceği tespit edilmiştir. Özellikle PLR'nin İBH dışı grupta tedavi başı ve ortasında tedavinin sürdürülmesi, ek ajanlara geçilmesi, tedavi sıklığının artırılması gibi konularda daha doğru değerlendirmelerde kullanılabilceği tespit edilmiştir. İBH dışı grupta IFX tedavisi alan hastalarda PLR'nin tedavi ortasında artması, yoğunlaştırılmış anti-TNF tedavinin hastalıkların remisyonunda daha faydalı olabileceğini akla getirmektedir. Özellikle GOL tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası yanıtın, tedavinin ortasında anlamlılık kazanması GOL tedavisinin etkinliğinin tedavinin ortalarına doğru ortaya çıktığını düşündürmektedir. Biyobelirteçlerin anti-TNF tedavi yanıt ve takibi bakımından klinik pratikte kullanımını öngörebilmek için yüksek volümlü hasta sayıları içeren daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir ancak mevcut çalışmamızın da ileri çalışmalara referans olabilecek sonuçları olduğu görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Udalova I, Monaco C, Nanchahal J, Feldmann M. Anti-TNF Therapy. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
2. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int Immunol*. 2015;27(1).
3. Bek S, Bojesen AB, Nielsen J V., Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Dec 22];17(5):403–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607508/>
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Dec 22];68(Suppl 3):s1–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562236/>
5. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 22];116(4):213–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773946/>
6. Laringeal Skuamoz Y, Karsinomla H, Sivrice ME, Kumbul YÇ, Yasan H, Tüz M, et al. Can We Use Neutrophil: Lymphocyte Ratio, Platelet: Lymphocyte Ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index Values to Differentiate Larynx Carcinoma from Benign and Premalignant Laryngeal Diseases in the Elderly? 2021;29(3):185–94.
7. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Dec 7];17(6):430–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962952/>

8. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2021 Dec 21];16(4):424–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823374/>
9. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26.
10. Carswell-Richards EA, Williamson BD. A man of vision and the discovery of tumor necrosis factor. *Cancer Immun*. 2012;12.
11. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors (activated macrophage). *Immunology*. 1075;72(9).
12. Chen G, Goeddel D V. TNF-R1 signaling: A beautiful pathway. Vol. 296, *Science*. 2002.
13. LJ O. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* [Internet]. 1985 [cited 2021 Oct 16];230(4726):630–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2413547/>
14. File:Ideogram human chromosome 6.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2022 Jan 23].
15. L C, OM L, I M, B F, M G, MG B, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Oct 16];12(1):38–43.
16. BB A, SC G, JH K. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* [Internet]. 2012 Jan 19 [cited 2021 Oct 16];119(3):651–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22053109/>
17. Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, Lund PK. Tumor Necrosis Factor (TNF) α Increases Collagen Accumulation and Proliferation in Intestinal Myofibroblasts via TNF Receptor

- 2 *. J Biol Chem [Internet]. 2005 Oct 28 [cited 2021 Oct 16];280(43):36099–109. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925820594118/fulltext>
18. T B, I C. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. J Mol Med (Berl) [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 16];92(6):583–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706103/>
 19. File:TNF signaling.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2022 Jan 23]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TNF_signaling.jpg
 20. JC D, D VDH, J B, M D, J C, DO C, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum [Internet]. 2003 Nov [cited 2021 Oct 16];48(11):3230–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613288/>
 21. Moelants EA, Mortier A, Damme J Van, Proost P. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. Immunol Cell Biol [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2021 Oct 16];91(6):393–401.
 22. ÇAYAKAR A. Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa ? Türkiye Klin İç Hast Derg [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 23];3(2):67–76. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-nedir-bu-tumor-nekrozis-faktor-alfa-83157.html>
 23. M F, FM B, RN M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol [Internet]. 1996 [cited 2021 Oct 16];14:397–440. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8717520/>
 24. Allendoerfer R, Deepe GS. Blockade of Endogenous TNF- α Exacerbates Primary and Secondary Pulmonary Histoplasmosis by Differential Mechanisms. J Immunol. 1998;160(12).
 25. J R, W L, H L, Y L, P K, F K, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1

- are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* [Internet]. 1993 [cited 2021 Oct 16];364(6440):798–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8395024/>
26. SC H, AM VS, K DB, VP VH, MT N. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem* [Internet]. 2015 May 18 [cited 2021 Oct 27];22(16):1892–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666788/>
 27. MA W, DL M, MR S. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Oct 27];165(2):270–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305470/>
 28. GD K, LB I. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 27];12(1):49–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656660/>
 29. T H, H M, S H, H T, T S. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2021 Oct 27];49(7):1215–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194223/>
 30. H M, T H, H T, N U. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Oct 27];101:56–63.
 31. Elif Er Gülbezer Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi U, Hastalklar Klini ç, Bölümü R. Romatolojide “Biyolojik Tedavi” Kavramı. 2017 [cited 2022 Jan 23];
 32. Hochberg MC, Gravellese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Tumor necrosis factor-blocking therapies. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2018 [Internet]. [cited 2021 Oct 27].
 33. Infliximab (including biosimilars of infliximab): Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 27].

34. Adalimumab (including biosimilars of adalimumab): Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 27].
35. Etanercept (including biosimilars of etanercept): Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 29].
36. Certolizumab pegol: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 29].
37. Golimumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 29].
38. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Dec 5];9(2):67–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716440/>
39. T A, S K, S M, A F, J S, MS B. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Dec 5];5:79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569399/>
40. Emmungil H AKA nekrozis faktör- α tedavileri ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar. *JTSR* 2012;4:17-23. Emmungil H, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavileri ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar. *J Turk Soc Rheumatol* 2012;4:17-23. [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 5]. p. 17–23. Available from: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_36374/jtsc-4-17.pdf
41. Medical D, Med D. CLINICAL GUIDELINES DANISH MEDICAL JOURNAL. *J* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 5];59(7):4480. Available from: <http://www.dsinfm.dk/>
42. DL S, F W, TW H. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Sep 25 [cited 2021 Nov 6];376(9746):1094–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870100/>
43. Y A, PV V, AA D. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis*

- Rheum [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Nov 6];36(3):182–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045630/>
44. JS S, D A, IB M. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2021 Nov 6];388(10055):2023–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>
 45. C T, R D, E C. Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis. *Cytokine* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Nov 6];86:92–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497159/>
 46. VP N, KP M, G E, TA S, M U, JS S. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2021 Nov 6];43(7):906–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113999/>
 47. JS S, R L, J B, G B, K C, M D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 6];76(6):960–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/>
 48. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2007 Apr 21 [cited 2021 Nov 14];369(9570):1379–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448825/>
 49. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 14];13(6):359–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446810/>
 50. Braun Jür, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 14];38(4):499–505. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718003/>

51. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Nov 14];73(2):437–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23921997/>
52. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 14];76(6):978–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/>
53. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Nov 16];24 Suppl 2(SUPPL. 2):31–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20443998/>
54. Huynh DQ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2021 Nov 16];54(1):20–8.
55. Veale DJ. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2021 Nov 16];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24611179/>
56. Kane D, FitzGerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 16];6(4):292–8.
57. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Nov 16];75(3):499–510.

58. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 23];115(1):182–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9649475/>
59. Raffals LE, Chang EB. Navigating the Microbial Basis of Inflammatory Bowel Diseases: Seeing the Light at the End of the Tunnel. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Nov 23];10(4):502–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377740/>
60. Loftus E V., Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 23];31(1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122726/>
61. M’Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 23];6:33–47.
62. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 8 [cited 2021 Nov 23];347(6):417–29.
63. Picchianti-Diamanti A, Lorenzetti R, Chimenti MS, Luchetti MM, Conigliaro P, Canofari C, et al. Enteropathic spondyloarthritis: Results from a large nationwide database analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Nov 23];19(2).
64. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Nov 23];113(4):481–517.
65. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Nov 23];114(3):384–413.
66. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Dec 5];148(5):1035-1058.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747596/>

67. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Dec 5];149(1):238–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025078/>
68. Vedolizumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 5].
69. Author: Irving Kushner, Section Editor: Daniel E Furst, Deputy Editor: Paul L Romain. Acute phase reactants - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 11]. p. 1–21.
70. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 7];26 Suppl A(SUPPLA):41A-44A. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20386760/>
71. Amezcua-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. The story behind the acute-phase reactants. *J Rheumatol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Dec 7];37(2):469. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147484/>
72. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Apr 14 [cited 2021 Dec 7];352(15):1611–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829550/>
73. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an “elevated” C-reactive protein level? *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2021 Dec 7];163(4):326–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26280429/>
74. Çayakar A. Sedimantasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe Sedimentation & CRP; From Past to Future. *Derleme / Rev Aegean J Med Sci*. 2019;2:85–96.
75. SARI O, SAĞLAM K, TANOĞLU A, KORUCU AR, BULUCU F, ERİKÇİ S. Eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat’i geçtiği hastalıkların geriye dönük incelenmesi. *Gülhane Tıp Derg* [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 11];49(3):163–7.
76. Çam H, Özkan HÇ. Türk Pediatri Eritrosit sedimentasyon hızı› The erythrocyte sedimentation rate. 2002;

77. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* [Internet]. 1985 [cited 2021 Dec 11];78(6 Pt 1):1001–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4014259/>
78. Physiological Basis and Clinical Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. p. 214–8.
79. Choi JW, Pai SH. Influences of hypercholesterolemia on red cell indices and erythrocyte sedimentation rate in elderly persons. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 11];341(1–2):117–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14967166/>
80. Miao G. Reference values of erythrocyte sedimentation rate of adult healthy subjects. *Arch Med Res* [Internet]. 2002 Sep [cited 2021 Dec 11];33(5):506–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459325/>
81. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* [Internet]. 1986 [cited 2021 Dec 11];104(4):515–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3954279/>
82. Caswell M, Stuart J. Assessment of Diesse Ves-matic automated system for measuring erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol* [Internet]. 1991 [cited 2021 Dec 11];44(11):946–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752986/>
83. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med*. 1998;103(5):257–74.
84. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1983 [cited 2021 Dec 11];286(6361):266. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6402065/>
85. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Dec 11];123(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800157/>

86. Calderon AJ, Wener MH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein. *Hosp Med Clin* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Dec 11];3(1):e313–37.
87. Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Dec 11];92(11):1636–43.
88. Manzo C, Milchert M. Polymyalgia rheumatica with normal values of both erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration at the time of diagnosis: a four-point guidance. *Reumatologia* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 11];56(1):1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686435/>
89. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018 May 1;38(5):569–81.
90. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1994 [cited 2021 Dec 11];79(6):1605–8.
91. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 11];26(9):1193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11089742/>
92. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 11];96:936–43.
93. Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Dec 11];29(8):689–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996831/>
94. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Belirteci Olarak Prokalsitonin Procalcitonin as a Acute

- Phase Reactant. 2017 [cited 2021 Dec 11];196–7. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2096589-over->
95. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2021 Dec 11];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21936959/>
 96. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May 1;23(3):95–104.
 97. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018 May 1;181(3):331–40.
 98. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2010 Aug 1;1800(8):760–9.
 99. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. *StatPearls* [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2021 Dec 12];
 100. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Dec 12];4(4):272–80.
 101. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2021 Dec 12];22:4393–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848931/>
 102. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Dec 14];6(2):93–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16491134/>
 103. Silvestre-Roig C, Hidalgo A, Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood* [Internet]. 2016 May 5 [cited 2021 Dec

- 14];127(18):2173–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002116/>
104. Dale DC. Neutropenia and Neutrophilia | Williams Hematology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. Dale DC. Neutropenia and neutrophilia. In: Kenneth Kaushansky K, Lichtman MA, eds. Williams Hematology. 8th edition; 2010. p.93950. 2010 [cited 2021 Dec 14]. p. 93950.
 105. Dale DC, Boxer L, Conrad Liles W. The phagocytes: neutrophils and monocytes. Blood [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2021 Dec 14];112(4):935–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684880/>
 106. Widick P, Winer ES. Leukocytosis and Leukemia. Prim Care - Clin Off Pract. 2016 Dec 1;43(4):575–87.
 107. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2003. Yenileştirilmiş 3.Baskı - Mikrobiyoloji [Internet]. İmmünoloji 2003. Nobel-Güneş Kitapevi 3. 2003 [cited 2021 Dec 17]. p. 9–113.
 108. Özkök S. Türkiye Klinikleri Immunology Allergy - Special Topics 2017 - Volume 10 Issue 3 | Journals | Türkiye Klinikleri [Internet]. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2017. 2017 [cited 2021 Dec 17]. p. 176–9. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/immunology-allergy-special-topics/1308-1187/issue/2017/10/3-0/enfeksiyon-immunolojisi-ozel-sayisi/en-index.html>
 109. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Dec 17];135(5):603–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107346/>
 110. Hanson SR SS. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement - PubMed [Internet]. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. Blood 1985;66(5). 1985 [cited 2021 Dec 17]. p. 1105–9.

111. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* [Internet]. 2000 Dec 14 [cited 2021 Dec 17];83(3):480–4.
112. DEMİR AM, ÜMİT EU. Approach to Thrombocytopenia and Disorders of Platelet Dysfunction. *Türkiye Klin Hematol - Özel Konular* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 17];7(2):7–13. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-trombositopeniler-ve-trombosit-islev-bozukluklarına-yaklasim-69534.html>
113. Yang W ming, Zhang W heng, Ying H qun, Xu Y mei, Zhang J, Min Q hua, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Dec 21];62:293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048859/>
114. Balevi Batur E, Levendoglu F. Is Serum C-Reactive Protein to Albumin Ratio Be A New Biomarker for Assessing Disease Activity and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis? *Osmangazi Tıp Derg Osmangazi J Med*. 2021;
115. Zhong Z, Huang Y, Liu Y, Chen J, Liu M, Huang Q, et al. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. 2021 [cited 2021 Dec 23]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6642486>
116. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 21];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655630/>
117. KAPLAN M, ATEŞ İ, KAYHAN MA, KAÇAR S, AKPINAR MY, GÖKBULUT V, et al. C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Sirotik Hastalarda Prognostik Amaçlı Kullanımı. *Akad Gastroenteroloji Derg* [Internet]. 2018 Aug 20 [cited 2021 Dec 21];17(3):1–7.
118. Akkececi NS, Cetin GY, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin

- Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 21];25:1401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792377/>
119. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 21];22(3):803–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190127/>
 120. Arima K, Yamashita Y ichi, Hashimoto D, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, et al. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Dec 21];216(1):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859917/>
 121. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):217–21.
 122. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. <http://dx.doi.org/103109/1439759520151091136> [Internet]. 2016 May 3 [cited 2021 Dec 23];26(3):372–6.
 123. Bertani L, Rossari F, Barberio B, Giulia Demarzo M, Tapete G, Albano E, et al. Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Inflamm Bowel Dis* • [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 23];26(10).
 124. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Dec 23];27(1):72–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292894/>
 125. Feng J-R, Qiu X, Wang F, Chen P-F, Gao Q, Peng Y-N, et al. Diagnostic Value of

- Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. 2017 [cited 2021 Dec 23]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3526460>
126. Ceyla Eraldemir F, Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi K, Ana bilim Dalı B. The relationship between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with oxidative stress in active Crohn's disease patients. *Hippokratia*. 2016;20:268–73.
 127. An I, Ucmak D, Ozturk M. The effect of biological agent treatment on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and C-reactive protein in psoriasis patients. *Postep dermatologii i Alergol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 23];37(2):202–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489355/>
 128. Li M, Xie L. Efficacy Assessment in Rheumatoid Arthritis. 2021 [cited 2021 Dec 23];
 129. Fu H, Qin B, Profile S, Hu Z-D. Neutrophil-and Platelet-to-Lymphocyte Ratios are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. [cited 2021 Dec 23]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/276358658>
 130. 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* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Dec 23];29(4):294–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24849656/>
 131. Kucuk A, Uslu AU, Ugan Y, Bagcaci S, Karahan AY, Akarmut A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is involved in the severity of ankylosing spondylitis. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 23];116(12):722–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26924141/>
 132. Xie Y, Zhuang T, Ping Y, Zhang Y, Wang X, Yu P, et al. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 24];517:122–6.
 133. Yoshikawa T, Furukawa T, Tamura M, Hashimoto T, Morimoto M, Azuma N, et al. THU0106 SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN RHEUMATOID

- ARTHRITIS PATIENTS: RELATION TO DISEASE ACTIVITY. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Dec 24];78(Suppl 2):325–325.
134. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Mar 1;46(2):286–91.
 135. Fu W, Fu H, Ye W, Han Y, Liu X, Zhu S, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 29];101(Pt B). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678692/>
 136. Gezer HH, Pehlivan O. *MARMARA MEDICAL JOURNAL* Systemic immune-inflammation index and other inflammatory parameters in patients receiving biological or targeted synthetic DMARDs for inflammatory rheumatic disease. 2022 [cited 2022 Dec 27]; Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/marumj>
 137. Sollelis E, Quinard RM, Bouguen G, Goutte M, Goutorbe F, Bouvier D, et al. Combined evaluation of biomarkers as predictor of maintained remission in Crohn’s disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 27];25(19):2354–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31148906/>