

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLİKSİMAB, ETANERSEPT ve ADALİMUMAB KULLANAN
ROMATOİD ARTRİTLİ ve ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ
HASTALARDA İLACA BAĞLI İMMÜNOJENİSİTE ve AŞIRI
DUYARLILIK REAKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Firas DOGHANJİ

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Recep BÜLENT SEÇKİN**

ANKARA, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan Sayın hocalarım Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Bülent Seçkin, Prof. Dr. Gülay Dinçer, Prof. Dr. Peyman Yalçın, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur ve Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı ve emekli olan değerleri hocalarım Prof. Dr. Mesut Atay, Doç. Dr. Nurben Süldür'e teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığım süresinde her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Bülent Seçkin hocama ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca Prof. Dr. Şebnem Ataman'a yardımları ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarıma ve bir ev ortamı gibi çalıştığımız hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın Hocalarıma teşekkür ederim.

Göğüs Hastalıkları İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sevim Bavbek'e

Biokimyasal analizinde katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin Tutkak hocama ve laboratuvarında çalışan tüm personellere

Tezimin istatistiksel analizinde katkılarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim dalı akademik personeli Dr. Zeynep Gençtürk'e

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Firas DOĞANCI

Ankara 2015

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Firas DOGHANGI	Tarih: 05/06/2015
Anabilim/Bilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Bülent SEÇKİN	

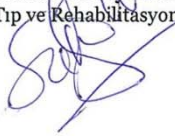
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İnflksimab, Etanercept ve Adalimumab Kullanan Romatoid Artritli ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda İlaça Bağlı immünojenisite ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Arasındaki İlişki	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Safiye TUNCER
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Bülent SEÇKİN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Gülümser AYDIN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
KABUL ONAY.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT TANIMI	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.2.1. Genetik Faktörler	4
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.2.2.1. Cinsiyet ve seks hormonları.....	5
2.1.2.2.2. Enfeksiyonlar	6
2.1.2.2.3. Isı şok proteinleri	7
2.1.2.2.4. Tip II kollajen.....	7
2.1.2.2.5. Atopi.....	7
2.1.2.2.6. Sigara	7
2.1.2.2.7. Alkol.....	8
2.1.2.2.8. Sosyoekonomik Düzey	8
2.1.2.2.9. Diğer nedenler.....	8
2.2. RA PATOGENEZİ	9
2.3. KLİNİK BELİRTİLER.....	11

2.3.1. Romatoid Artritin Ekstraartiküler Bulguları	12
2.4. LABORATUVAR BULGULARI	12
2.5. TANI.....	13
2.6. TEDAVİ	14
2.7. ANKİLOZAN SPONDİLİT TANIMI	15
2.7.1. Epidemiyoloji.....	16
2.7.2. Etyoloji.....	16
2.7.2.1. Genetik faktörler	16
2.7.2.2. Cinsiyet	17
2.8. PATOGENEZ	17
2.9. KLİNİK BELİRTİLER.....	18
2.10. LABORATUVAR BULGULARI	19
2.11. TANI.....	20
2.12. TEDAVİ	22
2.13. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF-A) ve ETKİ MEKANİZMASI	23
2.14. TNF-A İNHİBİSYONU.....	25
2.15. ANTİ-TNF İLAÇLARIN YAPI VE ÖZELLİKLERİ.....	27
2.15.1. Anti TNF Ajanların Etki Mekanizmaları.....	29
2.15.2. İnfliksımab (IFX)	30
2.15.3. Etanersept.....	32
2.15.4. Adalimumab	33
2.16. ANTİ-TNF BİYOLOJİK TEDAVİDE İMMÜNOJENİSİTE	35
2.16.1. ADAb Değerlendirme Yöntemleri.....	36
2.16.2. İmmünojenisitede İzotip Etkisi	36
2.16.3. Anti-Drug Antibody (ADAb) ve İlaç Etkinliğindeki Rolü	37
2.16.4. İmmünojenisite'yi Etkileyen Faktörler	38
2.17. ANTİ-TNF KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI	39

2.17.1. İnfliksimab	41
2.17.2. Etanersept	42
2.17.3. Adalimumab	43
3. MATERYAL VE METOD.....	45
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	56
ÖZET.....	61
ABSTRACT	63
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RA	: Romatoid Artrit
SpA	: Spondiloartropati
AS	: Ankilozan Spondilit
PsA	: Psöriyatik Artrit
Ps	: Psöriyazis
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
TNF- α	: Tumor Nekroz Faktör-alfa
IFX	: İnfliksımab
ADA	: Adalimumab
ETA	: Etanersept
ADAb	: Anti Drug Antibody
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drugs (hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar)
DAS 28	: Disease Activity (Rheumatoid Arthritis) Index (28 eklem) (hastalık aktivite indeksi)
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (AS hastalık aktivite indeksi)
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLA-OE	: İnsan lökosit antijeni ortak epitopu
PTPN22	: Protein tyrosine phosphatase non-reseptor-22
OE	: Ortak epitop
MHC	: Majör histokompatibilite kompleks

EBV	: Ebstein Barr Virus
ACPA	: Anti-citrullinated protein antikorları
Anti-CCP	: Siklik sitriline peptit
RF	: Romatoid faktör
Th-1, 2	: T helper 1, 2
IL-1, 2, 3, 4, 6, 17	: İnterlökin-1, 2, 3, 4,6, 17
TNF- α , β	: Tümör nekroz faktör α , β
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle faktör
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
INF- γ	: İnterferon-gama
PIF	: Proksimal interfalangeal eklem
MKF	: Metokarpofalangeal eklem
MTF	: Metatarsofalangeal eklem
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
EULAR	: Avrupa Romatizma ve Savaş Derneği
IL23R	: İnterlökin 23 reseptör kompleksi
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
Ig A, E, G, M	: İmmunglobulin A, E, G, M
BT	: Bilgisayarlı tomografi
HSP70	: Heat shock protein (ısı şok proteini)
TAP geni	: Transporter associated with Antigen Processing gen
LMP2 geni	: Large multifunctional proteasome 2 geni
ANA	: Antinükleer antikor
ASAS	: Assesment of Spondyloarthritis international Society
ICAM-I	: İntersellüler adhezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
MAP kinaz	: Mitogen-activated protein kinaz

RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B
ELISA	: Enzim ilintili immün test
DRESS	: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
AGEP	: Acute generalized exanthematous pustulosis
SJS	: Stevens–Johnson Syndrome
AD	: Anabilim dalı
BD	: Bilim dalı
IDT	: Intradermal deri testi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	1987 ACR tanı kriterleri.....	13
Tablo 2.	2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri.....	14
Tablo 3.	AS'nin Klinik Belirtileri	18
Tablo 4.	Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)	20
Tablo 5.	Modifiye New York (1984) Tanı Kriterleri	21
Tablo 6.	2009 Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda.....	21
Tablo 7.	İnfiliksımab, Adalimumab ve Etanersept, yapıları, özellikleri ve farkları	28
Tablo 8.	RA ve AS hastalarının demografik özellikleri (a).....	49
Tablo 9.	RA ve AS hastalarının demografik özellikleri (a).....	51
Tablo 10.	Kandaki ADA _b düzeyi-İlaç düzeyi ilişkisi	52
Tablo 11.	Kandaki ilaç düzeyi-Hastalık süresi/Anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişki	52
Tablo 12.	Kanda ADA _b düzeyi ile hastalık aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki	53
Tablo 13.	Allerjik reaksiyonlar ile deri testi pozitifliği ilişkisi	54
Tablo 14.	İlaç düzeyi ile deri testi arasındaki ilişki.....	54
Tablo 15.	Deri testi ile kandaki ADA _b düzeyi arasındaki ilişki.....	55
Tablo 16.	Deri testi ile hastalık aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki	55

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1. 2009 Periferal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri	22
Grafik 2. ASAS/EULAR Önerileri.....	23
Grafik 3. Hücresel Etkileşme Ve Anti-Tnf İlaçların Etki Mekanizması	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-a); Romatoid artrit (RA), Ankilozan spondilit (AS) ve diğer birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Son yıllarda TNF-a'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanlara karşı gelişen otoantikörler klinik yanıtta bozulmaya yol açabilmektedir.

Öte yandan anti-TNF kullanımına bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları da ilaç kullanımında ve tedavinin sürdürülebilirliğinde kısıtlayıcı olabilmektedir.

İlaç aşırı duyarlılığı; ilaç kullanan ve genetik/metabolik/enzimatik yatkınlığı olan kişilerde, ilacın farmakolojik aktivitesinden ve dozundan bağımsız, immün veya non-immün mekanizmalarla ortaya çıkan ve klinik olarak ilaç yan etkilerinden farklı olan reaksiyonları tanımlar.

Bazı ilaç hipersensitivite reaksiyonlarını sınıflandırmak immünolojik kanıt yokluğunda zordur ancak bu konuyu açığı kavuşturmak için son yıllarda artan sayıda çalışma yapılmaktadır.

Anti-TNF'lere karşı antikor gelişmesi, hipersensitivite reaksiyon riskinde artma ve tedaviye yanıtta azalma ile ilişkilidir (1). Ancak, anti-drug antikor (ADAb) pozitifliği olan hastalarda günlük pratikte biz bu reaksiyonları çok sık görmüyoruz. Ayrıca, yapılan bir çalışmada ADAb pozitifliği veya ADAb negatifliğinde advers olay profili ve sıklığı benzer bulunmuştur (2).

Bu çalışmanın;

Birincil amacı: Anti TNF tedavisi sırasında ilaca bağlı antikor gelişimi (ADAb) ile ilaca karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

İkincil amaçları:

- a- ADAb gelişimi ile; ilaç serum düzeyleri, hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişkinin,
- b- Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi ile; ilaç serum düzeyleri, hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişkinin incelenmesidir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT TANIMI

Romatoid artrit (RA) tanımı ilk kez 1859'da Garrod tarafından yapılmış olmasına rağmen sınıflama kriterleri sadece 50 yıl öncesinde geliştirilmiştir (3,4).

RA, inflamatuvar poliartrit ile karakterize, eklem dışı tutulum yapabilen kronik, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediği için başlıca sinovyum hastalığı olarak da bilinmektedir. RA'nın en belirgin göstergesi özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemlerde hassasiyet ve simetrik sinovyal effüzyon varlığıdır (5).

RA'da eklem tutulumları dışında ekstraartiküler tutulumlar da görülebilir.

Ekstraartiküler olarak hematolojik, vasküler, renal, cilt, AC, kalp, göz ve nörolojik sistem etkilenebilir (6).

Hastalık eklem sinovyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinovya da pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonuna neden olur. Eklemlerde eklem hareket açıklığı kısıtlanır ve sakatlıklar ortaya çıkar. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonelliği azalır (7).

2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit dünya genelinde toplumun ortalama %1'ini etkilemekle birlikte bu oran değişik toplumlarda farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderelilerinde %5'dir.

Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde RA da kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı 2/1-4/1 arasında değişmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilmektedir.

Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır. Geç başlangıçlı RA'da kadın/erkek oranı 1.4/1'dir (8).

2.1.2. Etiyoloji

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyojisi henüz netlik kazanmamıştır.

Etiyolojisinde genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel etkenler söz konusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stresin etiyojideki rolleri araştırılmaktadır (7).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Romatoid artritli kişilerin kardeşlerinde, diğerleri ile karşılaştırıldığında 2-4 kat artmış hastalık riski söz konusudur. Bu artmış risk, onların ortak genetik geçmişi veya paylaştıkları ailesel, çevresel faktörlerin sonucu olabilir.

Monozigot ikizlerde kardeşlerden birisinde hastalık varsa diğerinde görülme riski %20-30 iken, bu oran dizigot ikizlerde %5'e kadar düşmektedir. Yine, seropozitif hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında RA gelişim riski yaklaşık 4 kat fazladır (3).

Romatoid artrit gelişiminde genler kadar, genler arası ilişki ve genlerle çevresel faktörlerin etkileşimi de önemli rol oynar (9).

Yakın zamanlara kadar sadece 2 sorumlu genetik bağlantı saptanmıştır. Genetik faktörler olarak netlik kazanan bu genler; HLA-OE (ortak epitop) ve PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22)'dir. Genetik risk faktörlerinin önemli bir bölümünün 6. kromozomda yer alan HLA antijenleriyle ilgili olduğu saptanmıştır. En kuvvetli bağlantı HLA klas II loküsünde ve ağırlıklı olarak HLA-DRB1 genindedir. Klas II HLA loküsündeki spesifik HLA-DRB1 geni ilk tanımlanan ve en iyi bilinen genetik risk faktörüdür (9). En kuvvetli bağlantı da DRB1'in *0401, *404,*405,*408 alt alelleri ile saptanmıştır.

OE alelleriyle seropozitif-sistemik ve eroziv hastalık arasında kuvvetli bağlantı bulunmaktadır. Ancak aynı genleri taşıyan herkeste hastalık ortaya çıkmamaktadır. T hücre yanıtını oluşturacak koşullar da önemlidir. Yani, diğer genetik (HLA ve non-HLA genler), çevresel faktörler ve otoantijenlerin etkileşimi de hastalık gelişiminde önemlidir (9).

Son zamanlarda üç yeni RA yatkınlık loküsünün varlığı saptanmıştır (9). Son dönemde yapılan araştırmalarda MHC klas III. bölgede HLA-DRB1 genine telomerik olarak lokalize olmuş, RA için predispozan ek genetik faktörler ortaya çıkarılmıştır. MHC klas III. bölgede lokalize MICB 004 aleli RA yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur (9).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

2.1.2.2.1. Cinsiyet ve seks hormonları

RA diğer otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi kadınlarda 3-4 kat daha sık görülür. Ayrıca kadın hastalarda RA daha şiddetli seyrederek (10).

Romatoid artrit prevalansının kadınlarda yüksek olması, gebelik sürecinde gözlenen dramatik iyileşme ya da postpartum süreçte alevlenme varlığı RA patogeneğinde hormonal disregülasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir (9). Hem gonadal hem de adrenal kaynaklı hormonların immün sistem üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır. Östrojenlerin immün yanıtı aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı etkileri vardır. Dolayısıyla androjenler ve progesteron doğal immün sistem baskılayıcı hormonlardır (9).

RA'lı hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonunda, prolaktin ekresyonunda ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. RA'lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (11).

2.1.2.2.2. Enfeksiyonlar

Birçok bakteri, virüs ve spiroketler insanlarda poliartrit oluşturabilir. Ama RA etyolojisinde kesin rol oynadığı kanıtlanan bir mikroorganizma henüz tanımlanmamıştır (12,13).

Enfeksiyon ajanının, karakteristik bir tutulumda kronik inflamatuvar bir artrit oluşturabilmesi de tartışma konusudur. Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu ya da mikroorganizmaya ait yapıların sinovyal dokularda birikerek kronik inflamatuvar yanıt oluşturması bir olasılıktır. Mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın, eklem bütünlüğünü bozarak ve antijenik peptidleri ortaya çıkararak bir immün yanıt oluşturması da diğer bir olasılıktır. Bu bağlamda, tip II kollajen ve ısı şok proteinlerine reaktivite gösterilmiştir. Bir diğer olasılık ise enfekte eden mikroorganizmanın eklem içinde "moleküler taklit" sonucu eksprese edilen ve çapraz reaksiyon veren belirleyicilere, konakçıyı hazırlayabilmesidir. Belirli gram negatif bakteriler ve EBV ile HLA-DR4 molekülü arasındaki benzerlikle ilişkili son kanıtlar, bu olasılığı desteklemektedir.

Sonuç olarak; RA bağlantılı doku antijenleri ile ajan patojenler arasındaki moleküler benzerliğe dayalı otoantikörlerin yapımı, yani "çapraz reaksiyon"un hastalık patogenezinde ve hastalığın kalıcı hale gelmesindeki rolü günümüzde hala önemini korumaktadır (9).

Son çalışmalar, stafilokoklar, streptokoklar ve M. Arthritidis gibi bir dizi mikroorganizma tarafından üretilen "süperantijenlerin" olası rolü üzerinde odaklanmıştır. RA etyolojisinde süperantijenlerin rolü spekülatif olmaya devam etmektedir (14).

2.1.2.2.3. Isı şok proteinleri

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler. İntrasellüler translokasyonları kolaylaştırırlar ve hücreyi mikroorganizma, serbest oksijen radikalleri gibi etmenlerden korurlar.

İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin ısı şok proteinleri oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikolar tarafından tanındığı ortaya konmuştur (15-17).

2.1.2.2.4. Tip II kollajen

RA'lı hastaların serumlarında denatüre tip II kollajene karşı oluşan antikortitresi yüksek bulunmuştur. Antikollajen antikolar RA için özgül değildir. Antikollajen antikoların, eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (18).

2.1.2.2.5. Atopi

Atopik bireylerde non-atopik olanlara göre RA daha seyrek (19).

2.1.2.2.6. Sigara

Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında RA gelişimi ile ilişkili olan tek faktör sigara içilmesidir. Sigara kullananlarda anti-CCP yapımının arttığı saptanmıştır (20).

HLA-OE pozitif RA'lı olgularda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak aynı bağlantı seronegatif olgular için net değildir (21,22)

Aynı şekilde PTPN22 pozitifliği ile sigara kullanımı arasında da kuvvetli bir ilişki vardır (23).

2.1.2.2.7. Alkol

Alkol tüketimi RA riskini arttırabilir (24). Danimarka'da yapılan birçalışmada alkol alan ve almayan bireyler kıyaslandığında, alkol alanlarda ACPA pozitif RA gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

2.1.2.2.8. Sosyoekonomik Düzey

Eğitim ve meslek ile belirlenen sosyoekonomik düzey ile RA riski arasında ters ilişki vardır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada en uzun eğitim süresine sahip bireyler ile en kısa eğitim süresine sahip bireyler karşılaştırıldığında eğitim süresi kısa olanlarda 2 kat artmış RA riski saptanmıştır (26).

2.1.2.2.9. Diğer nedenler

Diyetle RA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu; selenyum ve bakır eksikliğinin ise tetikleyici olabileceği bildirilmiştir (27).

Silika tozu ve mineral yağla temasın RA gelişme riskini arttırdığına dair birkaç çalışma vardır (28).

2.2. RA PATOGENEZİ

Romatoid artrit başlanması ve devamlılığı; monosit/makrofajların aktive olmasının yanı sıra CD4+T hücrelerinin ve B lenfositlerin olaya katılımı ile gerçekleşir.

T hücre aktivitesi kemik kartilaj destrüksiyonuna kadar giden ardışık olaylara neden olur.

B lenfositler ise plazma hücrelerine proliferasyon olarak otoantikorların (RF, anti-CCP) yapımını sağlar. Antikor yapımı immün komplekslerin oluşumuna, kompleman aktivasyonuna ve granülosit göçüne neden olur. Kronik hale gelen inflamasyon irreversibl doku hasarına neden olur (29).

Romatoid artrit patogeneğinde Th1 hücrelerinin önemli rolleri vardır. Hastalığın başlatılmasında, kısmen de devamlılığında T hücre aktivasyonunun anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Th1 hücreleri osteoklastların farklılaşma ve fonksiyonlarını artırarak kemik destrüksiyonuna neden olur (30).

İnflamasyon eklemdeki sinoviyum, bol miktarda CD4+T hücreler, B hücreler ve makrofajlarla infiltratedir. İntimal tabaka, bol miktardaki makrofaj ve fibroblast nedeniyle hiperplazik hale gelir (9). T ve B lenfositlerin birlikte işlev görmesiyle B lenfosit kaynaklı otoreaktif antikorların yapımı; immün komplekslerin oluşumuna neden olur. Bu immün kompleksler dokuda depolanır, komplemanı fiske eder ve RA patogeneğinde rol oynar. T lenfositlerin ve makrofajların sinovyal inflamasyonun başlaması ve devamlılığında kritik rol oynadıkları saptanmıştır (31).

Romatoid artritte T hücre kontrol mekanizmaları yani kompanzatuvar anti-inflamatuar yanıt yetersizdir. Th1 hücre kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin belirgin etkilerine karşın, koruyucu Th2 fonksiyonları yetersizdir (32).

Normalde sinovyal tabakada ancak 2-3 sıra hücre bulunurken, RA'da 8-10 hücre tabakasına ulaşır, doku hipertrofiye olur (9).

Sinovyal infiltrat başlıca T lenfositler ve makrofajlardan meydana gelir. T hücreleri Th1 tipindedir. Başlıca fenotipi CD4 ekspres eden hücrelerdir. Diğer hücreler ise HLA-DR pozitifliği gösteren antijen sunan hücrelerden oluşmaktadır (9).

Romatoid artrit ‘ağırlıklı olarak T hücre bağımlı bir hastalıktır’ görüşü son yıllarda yıkılmaya başlamıştır. Bunun nedeni ise inflamasyon alanında T hücre spesifik sitokin sekresyonunun az olmasıdır. T hücre spesifik sitokinler; IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, TNF- β , GM-CSF, IL-17’dir (9).

Kronikleşmeden daha çok T hücreleri sorumlu tutulurken monosit-makrofaj serisi hücrelerinin de rol aldığı savunulmaktadır. Bu da sinovyal sıvı ve dokuda makrofaj kökenli Interlökin-1 (IL-1), Tümör Nekrozis Faktör (TNF), Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) gibi sitokinlerin yüksek miktarda, T lenfosit kökenli sitokinler olan IL-2, IL-3, INF-gama’nın (INF-g) düşük miktarlarda saptanmasıyla açıklanmaktadır. Bu durum, romatoid sinovitin, aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğunu düşündürmektedir. Buna karşın hem makrofajlar hem de T lenfositlerin rolü olduğunu ancak makrofaj aktivasyon ürünlerinin T hücre aktivasyonunu inhibe ettiğini ve bunun sonucunda da T lenfosit kaynaklı sitokinlerin düşük bulunduğunu belirten yayınlar da vardır (34,16).

Monosit-makrofaj kökenli sitokinler, romatoid sinovyum ve sinovyal sıvıda bol miktarda bulunurlar. Bunlardan en önemlileri IL-1 ve TNF- α ’dır.

RA’da primer inflamasyon eklem içinde sinovyumdadır. Anatomik olarak sinovya; eklem aralığına bakan, 1-2 hücreden oluşan, bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabaka olmak üzere 2 bölümden oluşur. Subintimal tabakada daha çok kollojen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunurken intimal tabaka makrofajlara özgü davranışlara sahip ve T hücre mediatörü olarak görev yapan sinovyal hücrelerden zengindir. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar (35).

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda bozulma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinde daha sonra makrofaj ve dentritik hücre ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Bu aşamada inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hal alır ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar. Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak prolifer olmuş sinovyal oluşumlar pannus dokusunu oluşturur. Pannuslar, eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında önemli rol oynar. Romatoid sinovyum ve pannus dokusunda bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogeneze rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiogenezi inhibe ettikleri anlaşılmıştır (30).

2.3. KLİNİK BELİRTİLER

Romatoid artrit (RA) inflamatuvar poliartrit ile karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA en sık el ve ayaklardaki küçük eklemleri simetrik olarak tutar. Hastalar bir saatten fazla süren sabah tutukluğundan şikayetçi olurlar.

Etkilenen eklemler arasında, proksimal interfalangeal eklemler (PIF'ler), metokarpofalangeal eklemler (MKF'ler), el bilekleri, dirsekler, omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler bulunmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülen geri dönüşümsüz hasarlar; kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi ve MKF eklemlerde subluksasyon nedeni ile oluşan ulnar deviasyondur (36).

RA'da spinal tutulum sadece servikal bölge ile sınırlıdır. RA hastalarının %30-50'sinde servikal omurga tutulumu görülebilir. Servikal omurgada en sık C1-C2 seviyesinde tutulum olur (36).

Temporamandibuler eklem RA'da sıklıkla tutulur ve hastalığın seyrinde çene semptomları görülür (36).

2.3.1. Romatoid Artritin Ekstraartiküler Bulguları

- 1) Sistemik bulgular; ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, halsizlik
- 2) Dermatolojik bulgular; palmar eritem, subkutan nodüller, vaskülit
- 3) Göz bulguları; keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, koroid ve retinal nodüller
- 4) Pulmoner bulgular; plörezi, romatoid nodüller, interstisyel akciğer hastalığı, arterit
- 5) Kardiyak bulgular; perikardit, miyokardit, romatoid nodüller, koroner vaskülit
- 6) Nörolojik bulgular; tuzak nöropatileri, periferik nöropati, mononöritis multipleks, atlantoaksiyel subluksasyon
- 7) Hematolojik bulgular; splenomegali, Felty Sendromu, lenfomalar, kronik hastalık anemisi
- 8) Diğer; amiloidoz, malignite, enfeksiyon, osteoporoz, hepatik bulgular, renal hastalık (36).

2.4. LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar testler, hem tanı ve olası prognozu belirlemek hem de hastalık aktivitesini saptamak için gereklidir (37). Bakılan tetkikler arasında ESR, CRP, RF, anti-CCP yer alır. Ayrıca, kronik hastalık anemisine bağlı normokrom veya hipokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük görülebilir. Şiddetli hastalığı olanlarda, alevlenmelerde ve steroid kullanımında lökositoz ve trombositoz rastlanabilir (38, 39, 40).

2.5. TANI

Tanı; tanı kriterlerine göre konulmaktadır. ACR tarafından 1958 yılı kriterleri 1987 yılında revize edilmiştir (41). Ancak bu kriterler geçerliliğini kaybetmeye yüz tutmuştur (42). Bu nedenle 2010 yılında American ACR ve EULAR'ın yaptıkları ortak çalışmanın sonucunda yeni RA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (43).

Tablo 1. 1987 ACR tanı kriterleri

Kriterler	Tanımlama
1.Sabah tutukluğu	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit	Doktor tarafından gözlenen en az 3 eklem bölgesinde (14 muhtelif alan içinde; sağ ve sol PİF eklemler, MKF eklemler, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemler) yumuşak doku şişliği veya sıvı
3. El eklemlerinde artrit	El bilekleri, MKF veya PİF eklemlerinden en az 1'inde şişlik
4. Simetrik artrit	Vücudun iki yanında (bilateral) aynı eklem bölgelerinin aynı anda tutulması. (PİF, MKF, MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir)
5. Romatoid nodüller	Doktor tarafından belirlenen kemik veya ekstansör yüzeyler veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
6. Serum romatoid faktör pozitifliği	Herhangi bir metodla gösterilen anormal miktarda serum romatoid faktörü. Normal kişilerin %5'inden azında pozitif olabilir
7. Radyolojik değişiklikler	Posteroanterior el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklik olarak edilen erozyon veya eşit olmayan dekalsifikasyon bulguları (tutulan eklem içinde veya yakın bölgelerinde)

Bu kriterlere göre bir hastanın RA olduğunu söyleyebilmek için 7 kriterden en az 4'ü bulunmalıdır. İlk 4 kriter en az 6 haftadır mevcut olmalıdır.

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri

Tutulan eklem sayısı	Puan
1 orta-büyük eklem	1
2-10 orta-büyük eklem	2
1-3 küçük eklem (\pm büyük eklem)	3
4-10 küçük eklem (\pm büyük eklem)	4
>10 eklem (enaz 1 küçük eklem)	5
Seroloji	
RF (-),CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP veya yüksek ESR	1
Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1

Bu kriterlere göre 6 ve üzeri puan alan hastalara RA tanısı konulur. Yeni ACR/EULAR sınıflama kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken DMARD tedavisinden fayda görecektir hastaları tanımlamayı sağlar.

2.6. TEDAVİ

Eklem harabiyeti, fonksiyonel kayıp, iş gücü kaybı, mortalitede artış ve tedavi maliyetinin yüksek olması RA'nın tıbbi ve sosyoekonomik sonuçlarıdır.

Tedavinin amaçları; ağrıyı gidermek, eklemlerdeki ve inflamasyonu baskılamak, eklem hasarını durdurmak veya yavaşlatmak, hastaların fonksiyonel kapasitelerini arttırmak.

RA tedavisinde akış şeması şu şekilde belirtilmiştir; nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAIİ), hastalık aktivitesini modifiye edici ilaçlar (DMARD) ve kortikosteroidler.

Non-biyolojik DMARD'lara yanıtızlık durumunda biyolojik DMARD tedavisine geçilmelidir.

Sentetik DMARD'lar (Non-biyolojik DMARD'lar); Metotreksat, Leflunomide, Hidroksiklorokin, Sulfasalazine, Altın tuzları, Siklosporin A, Azatiopürin, Takrolimus

Biyolojik DMARD'lar;

- Anti-TNF'ler; İnfliksimab, Etanersept, Adalimumab
- B hücrelerini hedefleyen tedaviler; Rituksimab (Anti-CD20 MoAb)
- T hücrelerini hedefleyen tedaviler; Abatasept (CTLA-4 FÜZYON PROTEİNİ)
- IL-6 reseptörünü hedef alan tedaviler; Tosilizumab

2.7. ANKİLOZAN SPONDİLİT TANIMI

Ankilozan spondilit (AS), spondiloartritler (SpA) ailesinden, aksiyel iskeleti, entezisleri ve nadir olarak periferik eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'ye aksiyal, entezal ve apendiküler iskelet tutulumunun yanı sıra göz bulguları (akut anterior üveit), kardiyak bulgular (aort yetmezliği, kardiyak iletim defektleri), akciğer bulguları (akciğer üst loblarının fibrozisi), nörolojik bulgular (cauda equina) ve böbrek bulguları (sekonder amiloidoz) da eşlik edebilir (44).

Daha çok 20-30 yaş arası genç erişkinleri etkiler ve sıklıkla erkek cinsiyette görülür.

2.7.1. Epidemiyoloji

SpA grubu hastalıkların prevalansı %0,5-%1,9 arasındadır. SpA'ların en geniş alt grubu olan AS'nin prevalansı, HLA-B27'nin toplumdaki sıklığına göre değişmekle birlikte, %0,1-%1,4 arasındadır (45).

İnsidans oranları 15 yaş civarında artmaya başlar, 20'li yaşların başında zirve yapar, 35 yaştan sonra azalmaya başlar (46).

İnsidans oranları gibi prevalans oranları ve HLA-B27 varlığı da coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişiklik gösterir.

2.7.2. Etyoloji

2.7.2.1. Genetik faktörler

AS'de pozitif aile hikayesi %7-%36 arasında olduğu için genlerin rolü tartışmasızdır. AS hastalarının 1. derece akrabalarında AS ortaya çıkma ihtimali %10'dur. Eğer hasta birey HLA-B27 pozitif ise bu risk %20'ye çıkar. Bununla birlikte HLA-B27 negatif hastaların 1. derece akrabalarında AS ortaya çıkma riski %1'den azdır.

Monozigot ikizlerde aktarım konkordansı %63, dizigotik ikizlerde %12'dir.

HLA-B27'nin B2705, B2704 ve B2702 alt tipleri AS ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmişken, B2706 ve B2709 alt tiplerinin AS ile ilişkisi daha azdır.

HLA-B27 pozitifliği belirgin olarak daha genç yaşta hastalık başlangıcı ile bağlantılıdır ve aksiyel tutulum için predispozandır (47).

Son zamanlarda HLA-B27 dışında iki majör AS geni tanımlanmıştır (47). Bunlar IL23R ve ERAP1 genleridir. Her iki gen de inflamatuvar yolak ve/veya peptid sunumu ile ilişkili proteinleri kodladığı için AS patofizyolojisi ile yakından ilişkilidir (45).

2.7.2.2. Cinsiyet

Son yıllardaki çalışmalarda E/K oranının 2 veya 3/1 olduğu tespit edilmiştir.

Uzun süreli takiplerde AS'li kadınların omurga grafiplerinde daha az ankiloz ve daha az hasar tespit edilmiş. Bu nedenle kadınlarda AS'nin daha ılımlı bir formunun geliştiği düşünülmektedir (45).

2.8. PATOGENEZ

AS'de etkilenen yapılar özellikle kalkaneus başta olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis) ve sakroiliak eklemlerin sinovyasıdır. Bu inflamasyonu, kemik dokusu oluşumu ile iyileşme takip eder. Annulus fibrozus ve çevresindeki ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler ortaya çıkar. AS'ye özgü bir bulgu olan yeni kemik köprüleri hastalığın geç döneminde disk aralığında görülmektedir ki bu kemik köprülerin periferik ankiloz nedeni ile hareket kısıtlılığı ortaya çıkması, end-plate ve subkondral kemikteki inflamasyonun sonucu olabileceği düşünülmektedir (48). Hastalığın ileri dönemlerinde, eklem kıkırdağı pannus nedeni ile harap oldukça, eklem aralığı fibröz ve kemik doku ile dolar, bazen tümüyle kemik ankiloz ortaya çıkar (48).

Mikroskobik olarak erozyona uğramış bölgelerde sinovyal proliferasyon, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Sinovyal dokuda Ig G, A, M salgılayan plazma hücreleri de bulunmaktadır.

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülmekte olup başlangıçtaki patolojik değişiklikler iliak kanatta oluşmaktadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik bulgular nadirdir, ancak ilerleyen dönemlerde eklem yüzeylerinde erozyon, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, terminal dönemde de endokondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde aktif inflamasyon bulgusuna rastlanmaz (49).

BT eşliğinde sakroiliak biyopsi yapılmış olup, CD4+, CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığı saptanmıştır (50).

AS patogenezinde bazı mikroorganizmaların inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceği düşünülmüşse de kesin bir bağlantı bulunamamıştır. AS patogenezinde Klebsiella pneumoniae'nin rolü tartışmalıdır (51).

İmmünojenik çalışmalar serum ya da sinovyal sıvıda TNF- α , IL-1beta, IL-6, IL-8, interferon gamma gibi proinflamatuvar sitokinlerin ya da Th1 sitokinlerin arttığını gösterse de bu sitokinlerin salgılandığı hücreler tespit edilememiştir (52).

Son yıllarda HLA-B27'nin AS patogenezinde tanımlanmış primer genetik faktör olduğu ve klasik antijen sunumunu içeren çeşitli rollerde fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir.

MHC klas I bağlantılı zincir genleri, TNF- α , HSP70 geni, HLA-DRB1, TAP genleri ve LMP2 genleri ile ilgili çalışmalar da vardır ancak güçlü ikinci bir MHC geni henüz bulunamamıştır (53).

2.9. KLİNİK BELİRTİLER

AS'nin klinik belirtilerini iskelete ait ve iskelet dışı sistemlere ait olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz (Tablo 3).

Tablo 3. AS'nin Klinik Belirtileri

İSKELETE AİT BELİRTİLER	İSKELET DIŞI BELİRTİLER
Sakroiliit ve Spondilit	Göz tutulumu (akut anterior üveit)
Entezit	Kardiyovasküler tutulum (aortit, aortik regurjitasyon ve iletim anomalileri,..)
Kök eklemlerin artrit	Pulmoner tutulum (restriktif tipte havalanma bozukluğu, üst lob fibrozisi,..)
Periferik eklem artrit	Nörolojik tutulum
Osteoporoz, vertebral kırık	GİS tutulumu (inflamatuvar barsak hastalığı,..)
Spondilodiskit	Böbrek tutulumu (amiloidoz,..)

AS'li hastaların çoğunda ilk belirti bel ağrısıdır. Bu ağrının özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, gece 02.00-05.00 arasında, sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle ve hareketle azalmasıdır. Ağrının 48 saat içerisinde antiinflamatuvar ilaçlara cevap vermesi inflamatuvar karakterde olmasının önemli bir göstergesidir. Ağrıya tutukluk eşlik eder. Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilir.

Omuz ve kalçalar aksiyel eklem olarak kabul edilir ve hastaların %50'sinde tutulur.

AS'de periferik artrit nadir görülür. Görüldüğü zaman ise ağırlıklı alt ekstremiteleri etkileyen asimetrik oligoartrit olarak ortaya çıkar.

Entezit ligament, tendon, aponöz, anulus fibrozis ve eklem kapsülünün başlangıç ve yapışma yerinde inflamasyon olmasıdır ve SpA'ların karakteristik özelliğidir (54). İnflamasyon, alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere, herhangi bir entezis bölgesinde oluşabilir. Özellikle Aşil tendonu ve plantar fasyada entezopati görülür.

2.10. LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar bulguları sıklıkla spesifik olmayıp ya tanıyı desteklemede ya da hastalık aktivitesini takip edilmesinde faydalıdır (55).

Spondiloartropatiler için temelde iki laboratuvar belirteci vardır: HLA-B27 ve CRP.

ESR ile ilişki daha azdır. Normal ESR ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz.

Hastalık aktivitesi ile uyumlu (inflamasyon derecesi ile ilişkili) olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir.

Hafif normokrom normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir (49). Kronik hastalık anemisi gelişebilir.

Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir (49,56).

RF ve ANA negatiftir.

Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır.

Alkalem fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile korele değildir ve hastalık süresi ile ilişkili değildir (57,49).

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (58).

Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir (58).

2.11. TANI

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur.

Tablo 4. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)

Grade 0:	Normal
Grade 1:	Şüpheli, erozyon + skleroz
Grade 2:	Minimal sakroiliit, eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon + sklerozla beraber hafif anormallik
Grade 3:	Orta derecede sakroiliit. Eklem aralığında daralma + kısmi ankiloz + iliak veya sakral skleroz ve erozyonlarla beraber orta derecede anormallik
Grade 4:	Tam ankilozla beraber ciddi anormallik. Sakroiliak eklem tamamen kapanmıştır.

Spondiloartritler için geliştirilen sınıflama kriterleri, aksiyel tutulumlu SpA olarak düşünüldüğünde AS için de uygulanabilir. Bu güne kadar AS'yi sınıflandırmak ve AS tanısını kolaylaştırmak amacıyla Roma (1961) tanı kriterleri,

New York (1966) kriterleri ve 1984 yılında “modifiye New York kriterleri” (Tablo 5) yayınlanmıştır.

Tablo 5. Modifiye New York (1984) Tanı Kriterleri

1. En az 3 aydır var olan egzersizle düzelip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerinin altında olması
4. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
5. Evre 3-4 unilateral sakroiliit

Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4, bilateral evre 2-4 sakroiliit

Bununla birlikte SpA’lar için 1990 yılında Amor tarafından, puanlama esasına dayanan Amor kriterleri yayınlanmıştır.

1991’de Avrupa SpA Çalışma Grubu (ESSG=European Spondyloarthropaty Study Group) tarafından ESSG kriterleri ortaya konmuştur.

2009 yılında ASAS tarafından aksiyel ve periferik SpA için sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 6), (Grafik 1), (59 - 64).

Tablo 6. 2009 Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit $+ \geq 1$ SpA bulgusu veya HLA-B27 $+ \geq 2$ SpA bulgusu
SpA bulgusu
İnflamatuvar bel ağrısı
Artrit
Entezit (topuk)
Üveit
Daktilit
Psöriazis
Crohn/kolit
NSAİ’lere iyi yanıt
SpA için aile öyküsü
HLA-B27
CRP yüksekliği



Grafik 1. 2009 Periferel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

2.12. TEDAVİ

Her kronik hastalıkta olduğu gibi AS’de de hasta eğitimi; hastanın hastalık bulgularını, seyirini ve tedavisini öğrenmesi için önemlidir.

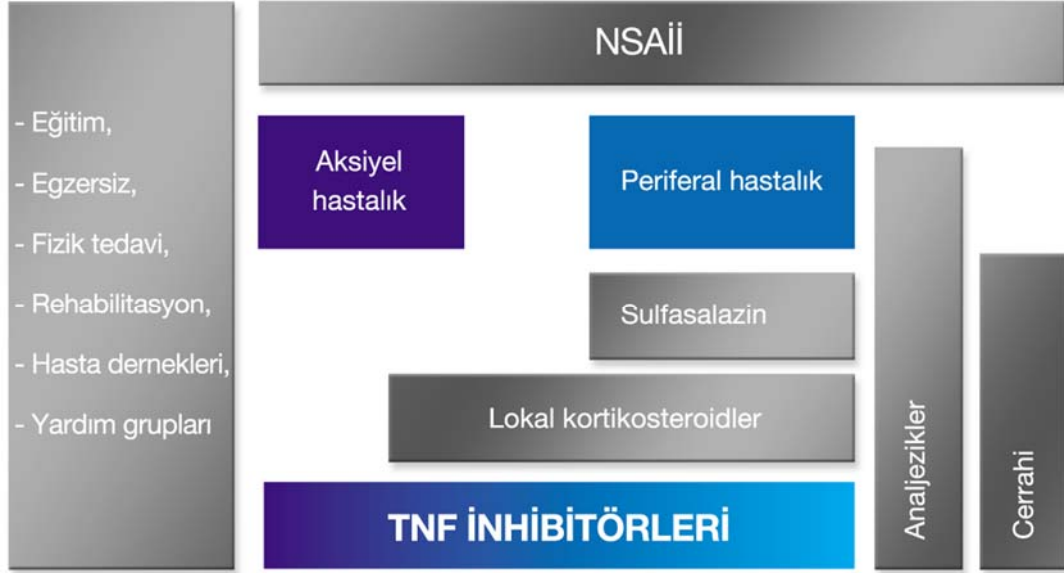
Tedavi farmakolojik, cerrahi ve fizik tedaviden oluşur. Tedavinin hedefi; ağrıyı en alt seviyeye indirmek ve hareket etme yetisi ile fonksiyonel becerileri en üst düzeye çıkarmaktır. Bunun için uygun medikal tedavinin yanında egzersiz programları da tedaviye eklenmelidir. Günlük egzersiz uygulamaları belirtileri azaltır, hareketliliği korur ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı gelişenler hariç, AS’de özel bir beslenme önerisi yoktur (65).

Medikal tedavi temel olarak NSAİ, sulfasalazin ve TNF- α antagonistlerinden oluşmaktadır.

Aksiyel tutulumda NSAII’ya yanıtızlık (en az 3 ay ve 2 farklı NSAII, maksimum doz ya da tolere edilebilen doz), periferik tutulumda sulfasalazin (4 ay, 3

gr/gün), entezit varlığında en az 2 kez lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumlarında anti-TNF ajan kullanımı uygun görülmüştür (66).



Hastalığın ilerlemesi yukarıdan aşağı doğru tanımlanmaktadır.

Grafik 2. ASAS/EULAR Önerileri

2.13. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF-A) ve ETKİ MEKANİZMASI

TNF ve TNF reseptörleri hücre aktivasyonu ve apoptozisinde önemli düzenleyici rol alan moleküller ailesinin bir üyesidir. TNF, yoğun proinflatuvar etkisi ve pleotropik kökenli olması nedeniyle etkili terapötik bir hedeftir. Proinflamatuvar etkinin en dramatik örnekleri; TNF aracılı endotoksik şok, kaşeksi ve ateşle seyreden sepsis'tir.

TNF-a intrasellüler olarak yapılır ve 26 kD olan öncül transmembran formu spesifik bir metalloproteinaz olan TNF-a dönüştürücü enzim (TACE) tarafından parçalanarak biyolojik olarak aktif solübl TNF'ye dönüştürülür. Bu molekül homotrimer olarak birleşerek aktif formuna dönüşür. TNF-a ve bununla yakından ilişkili TNF-b (lenfotoksin olarak da bilinir) birçok hücre tipi üzerinde bulunan p55 (CD120a) veya p75 (CD120b) reseptörlerine eşit olarak bağlanır (bu reseptörler TNF-R1 ve TNF-R2 olarak da bilinir). TNF-a reseptörünün ekstrasellüler bir bölümü bulunmaktadır. Bu kısım ayrılarak solübl TNF reseptörü

(sTNF-R)'ne dönüştürülebilir ve bu solübl reseptör doğal inhibitör olarak fonksiyon görebilmektedir (67).

TNF reseptörleri, bağlanma özellikleri ve şimerik yapıları açısından farklılıklar gösterirler; bu farklılıklar aynı zamanda primer fonksiyonları arasındaki farklılıkların da nedenidir. Her iki reseptörün hemen hemen bütün hücre tiplerinin üzerinde bulunması (eritrositler hariç), TNF'nin biyolojik etkilerinin genişliğinin altını çizmektedir. TNF-R1 (p55) tüm hücre tipleri üzerinde ekspresse edilirken, TNF-R2 (p75) daha çok hematopoietik endotelial hücreler üzerinde indüklenip ekspresse edilmektedir. TNF'nin kendi reseptörlerine bağlanması birçok biyolojik öncül olaylar zincirini tetiklerken, hem hücreye bağımlı hem de dolaşan TNF-a, TNF reseptörlerine bağlanabilir. Bu reseptörler doğal TNF antagonisti olarak da görev yapabilirler. Hücre üzerindeki TNF reseptörlerinin ekstrasellüler parçası (özellikle inflamasyon durumunda) ayrılarak dolaşıma (solübl forma) geçebilir. Burada TNF ile bağlanarak böbreklerden atılabilirler. TNF-R1 (p55) ve TNF-R2 (p75)'nin TNF-a'ya bağlanma özellikleri birbirine benzerlik gösterir. Aradaki temel farklılık dissosiasyon kinetiğindeki ayrılıktan kaynaklanmaktadır. Böylece, p55 TNF-R1'in bağlanması statik ve irreverzibl iken, p75 TNF-R2'nin bağlanması daha dinamiktir (67).

Solübl TNF'nin fizyolojik aktivitelerinin çoğunluğu TNF-R1 reseptörü aracılığıyla meydana gelmekte, TNF-R2 ise ligand geçişinde rol almaktadır. TNF-a'nın kendi reseptörüne bağlanması birçok sinyal yolağını başlatmaktadır. Bunlar; transkripsiyon (örn; nükleer faktörKB [NF-KB]), protein kinazlar (örn; cJunN-terminal kinaz [JNF], p38 MAP kinaz) ve proteazlar (kaspazlar)'dır. Bu da belirgin şekilde immün ve inflamatuvar yanıtı etkilemektedir.

TNF- α , inflamasyonu primer olarak sellüler aktivasyon ile ve ayrıca lökositleri inflamasyon bölgesine getirerek ortaya çıkarır (67).

TNF- α 'nın başlıca biyolojik görevleri:

1. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu (E selektin, ICAM-1)
2. Proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesi (IL-1, IL-6, GM-CSF gibi)
3. Kemokinlerin sentezlenmesi

4. Farklı hücre tiplerinin aktivasyonu (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar gibi)
5. Matriks metalloproteinazların uyarılması
6. Apoptozun indüksiyonu
7. Anti-viral ve anti-tümoral etkiler
8. RANK ligand ekspresyonunun upregülasyonu
9. T hücrelerinin regülasyonunun inhibisyonu

TNF-a primer olarak monosit ve makrofajlarda olmak üzere, diğer hücre tiplerinde (örn; B hücreleri, T hücreleri, fibroblastlar, vb) de üretilmektedir. TNF-a, RA patogenezinde rol alabilir. Bunu; IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri indükleyerek, endotel duvarının permeabilitesini artırıp lökosit migrasyonunu sağlayarak, endotel hücreleri ile lökositlerden adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, nötrofil ve eozinofillerin aktivasyonuna neden olarak, akut faz reaktanlarının ve doku yıkım enzimlerinin (matriks metalloproteinaz enzimleri) sinoviyosit ve/veya kondrositlerde yapımını artırarak sağlar.

Bu nedenle, TNF-a'nın aktivitesinin bloke edilmesi birçok mekanizma ile inflamasyonu düzeltir. Bunu, lokal ve sistemik proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin down regülasyonunu sağlayarak, lenfosit migrasyonunu ve inflamasyon alanındaki anjiogenezi ve yıkıcı enzimleri (örn; matriks metalloproteinazları) inhibe ederek sağlarlar. Tüm bu bahsedilenler tedavi sonrasında yapılan sinovyum ve deri biyopsilerinin incelenmesi ile ispat edilmiştir. Etkin hücre sayısının azalması, solübl E-selektin, solübl ICAM-I, VEGF ve dolaşan lenfositlerdeki değişiklikler ile klinik düzelme arasındaki bağlantı kanıtlanmıştır.

2.14. TNF-A İNHİBİSYONU

Tümör nekrozis faktör-a (TNF-a)'yı hedef alan biyolojik ajanların keşfi, birçok inflamatuvar hastalığın tedavisini belirgin olarak değiştirmiştir. TNF

inhibitörlerinin klinik başarısı, diğer sitokinlere (IL-1, IL-6) karşı inhibitörlerin geliştirilmesini de teşvik etmiştir. Spesifik TNF-a inhibitörleri; birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde güvenlidir ve iyi tolere edilebilir. Ancak bu ajanların etki ve güvenilirliğinin tam olarak belirlenmesi zamanla olacaktır. Terapötik TNF inhibisyonu ayrıca, inflamatuvar hastalıkların patogenezi ve TNF'nin inflamasyondaki rolünü daha iyi anlamamıza da katkıda bulunmuştur.

TNF, konakçı savunmasında önemli rol oynamasına rağmen, RA, AS, Crohn hastalığı, PsA, Ps ve diğer inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar yanıt olarak aşırı ve kontrolsüz üretilir. Çeşitli çalışmalar, bu hastalıklarda lokal ve sistemik TNF ve eş zamanlı olarak TNF reseptörleri (TNF-R)'nin üretimini çok fazla artırdığını göstermiştir. TNF başka proinflamatuvar olaylara da aracılık eder. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin fazlalığı, nitrik oksit, kollajenaz, prostaglandin, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışı ve spontan eroziv sinovit bulgularının hepsi hem insanlardaki inflamatuvar hastalıklarda, hem de aşırı TNF salgılayan transgenik farelerde saptanmıştır. (68,69). Dolayısıyla TNF, çekici bir terapötik uygulama adayıdır. Bu hastalıklarda TNF'nin primer rolünün kesin olarak doğrulanması için, TNF blokörleri ile iyileşmeyi gösteren klinik çalışmalar yapılmıştır.

TNF blokajının yararları:

1. Etkin, güvenli ve birçok inflamatuvar durumda (RA, JRA, Ps, PsA, AS, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit) kullanımının benimsenmiş olması
2. Hem randomize kontrollü çalışmalarda hem de klinik uygulamalarda (erken ve geç RA'da) yüksek remisyon olasılığı
3. Radyografik çalışmalar ile değerlendirilen belirgin hastalık modifikasyonu
4. Akut faz reaktanlarının dramatik olarak normale dönmesi
5. Serum romatoid faktör ve siklik sitrulline peptid antikörlerinin azalması
6. RA hastalarında kardiyovasküler olayların sıklığında azalma

2.15. ANTI-TNF İLAÇLARIN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

İnfliksımab, Adalimumab ve Golimumab'ın yapısı 'bivalent IgG monoklonal antikordur'. Sertolizumab, 'monovalent Fab antikor' parçasına bağlı polietilen glikol (PEG) molekülünden oluşmaktadır (70). Etanersept, solübl TNF reseptör füzyon proteindir, çözümlü TNF reseptörü p75'in insan Ig G ile kombine edilmesiyle oluşturulmuştur.

İnfliksımab, Adalimumab ve Etanersept, birçok biyolojik, klinik ve yan etki profilini paylaşmakla birlikte, farmakokinetikleri birbirinden farklıdır.

Monoklonal antikor olan İnfliksımab ve Adalimumab TNF- α 'ya spesifikken, Etanersept hem TNF- α 'ya, hem de lökotrien- α (LT- α)'ya bağlanabilir.

İnfliksımab ve Adalimumab IgG1 antikorudur ve Etanersept'in de IgG1 bölgesi vardır; böylece tüm yapıların fonksiyonel Fc bölgesi vardır.

Her üçü de TNF'ye yüksek affinite ile bağlanır ve her üçü de solübl ve membrana bağlı olan TNF'nin nötralize edilmesinde benzer rol oynar.

IFX, ADA ve ETA'nın yapıları, özellikleri ve birbirinden farkları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. İnfliksimab, Adalimumab ve Etanersept, yapıları, özellikleri ve farkları

	IFX	ADA	ETN	YORUM
Etkili olduğu hastalıklar	RA Erken RA AS, CH, UK PsA, Ps	RA, AS PsA, Ps, CH	RA Erken RA AS, JKA PsA, Ps	Sarkoidoz ve WG'de İnfliksimab etkinliğine dair çalışmalar var
Uygulama şekli	Intravenöz	Subkutan	Subkutan	
Dozaj	3-10 mg/ 4-8 hft'da bir	40 mg/ 2 hft 'da bir	25mg/hft'da iki 50mg/hft'da bir	İv İNF'yi takiben kan düzeyi, diğer anti-TNF'lere göre 13-40 kat daha yüksek konsantrasyonda saptanmış
İmmünojenite	+++	+	+	RA'da İNF %21-%53 antikor+
RA monoterapi	+	+/-	+/-	Adalimumab :%5antikor+
RA + Mtx	+	+	+	Adalimumab: Mtx ile <%1
CH monoterapi	+++	+	+	Etanersept: RA da %2 antikor +
Yarı Ömür	8-10 gün	10-20 gün	4 gün	
Sınıf	Monoklonal antikor	Monoklonal Antikor	Fc füzyon proteini	
Yapısı	Fare-insan şimerik IgG1k	insan IgG1k	insan sTNFR2-Fcy	İnfliksimab %25 fare aminoasiti, %75 insan aminoasiti içerir
Özgülüğü	TNF	TNF	TNF/LT	
TNF ligandı	sTNF tmTNF	sTNF tmTNF	sTNF tmTNF LTa3,LTa2p	İNF, sTNF'in hem monomer, hem de trimer formuna bağlanır
Nötralizasyon potansiyeli sTNF (düşük konsantrasyon)	++	++	+++	sTNF konsantrasyonu düşük olduğunda, Etanersept 20 kat daha etkilidir
sTNF(yüksek konsantrasyon)	+++	+++	+++	
tmTNF bağlama	+++	+++	++	
Revers signaling (apoptosis)	+++	+++	++/-	
Revers signaling (sitokin baskılanması)	+++	+++	++/-	
İlaç-TNF kompleksi(1:1)	++	++	-	
Kompleman aracılı sitotoksisite	+++	+++	++/-	TNF-İNF kompleksi Clq'yu bağlarken, Etanersept bağlamaz
Antikor aracılı sitotoksisite	+++	+++	++/-	

RA: Romatoid Artrit, JKA: Juvenil Kronik Artrit, AS: Ankolizan Spondilit, CH: Chron Hastalığı, UK: Ülseratif Kolit, PsA: Psöriatik Artrit, Ps: Psöriazis

2.15.1. Anti TNF Ajanların Etki Mekanizmaları

Sitrülline peptidler, eklemdeki makrofajlar da dahil olmak üzere, antijen sunan hücrelerce MHC-II ile T hücrelerine sunulmaktadır.

Makrofajlar, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinleri salgılar. IL-6, IL-6R aracılığı ile B hücrelerinin aktivasyonuna ve antikor sentezleyen plazma hücrelerine diferansiasyonuna sebep olur.

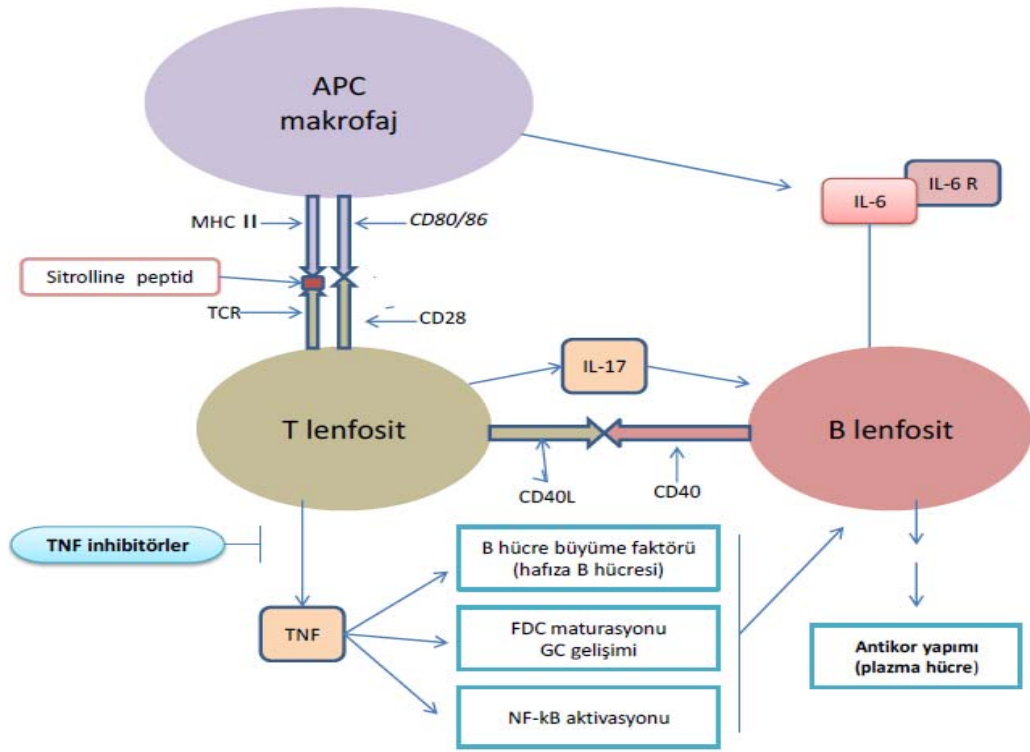
T hücre aktivasyonu, antijen sunan hücreler tarafından iki yol ile olur. Birinci yolakta antijen, MHC-II ile T-cell reseptör (TCR)'e sunulur. İkinci yolakta ise T hücrenin yüzeyinde bulunan CD28'e tutunan ko-stimülatör CD80/CD86'nın bağlanması ile olur.

Aktive T hücreleri, TNF-alfa ve IL-17 başta olmak üzere çeşitli sitokinler sentezler. TNF inhibitörleri, TNF- α 'yı nötralize eder. TNF-a, apoptozu kontrol eden proinflamatuvar bir sitokindir. B hücrelerini, IL-1 ve IL-6 sentezlemeleri için uyaran bir büyüme faktörüdür (71- 73).

Ayrıca nükleer faktör-kappa B (NF-kB) aktivasyonu aracılığı ile MHC moleküllerini, IFN-gama üretimini ve TNF Reseptör II (TNFR2) sayısını artırır.

Anti IL-17 inhibitörleri RA tedavisi için araştırılmaktadır ve umut vaat edici görünmektedir.

Aktive T hücreleri, yüzeyindeki CD40L (CD154) ile B hücre yüzeyindeki CD40'a bağlanarak B hücrelerini uyarmaktadır.



Grafik 3. Hüresel Etkileşme Ve Anti-Tnf İlaçların Etki Mekanizması (71).

APC; antijen sunan hücre, IL; Interlukin, TNF; tumor nekroz faktörü, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) FDC; Follicular Dendritic Cell GC, Germinal center

2.15.2. İnflksimab (IFX)

RA, erken RA, PsA, Ps, AS, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitte kullanılan bir ajandır. İnsan IgG1k (sabit)-fare Fv (değişken) bölgelerinin kombinasyonundan yapılan şimerik, monoklonal anti-TNF antikorudur. Antikor, cA2 için kodlanan DNA'nın verildiği bir fare miyeloma hücre serisinde üretilmekte ve sonrasında saflaştırılmaktadır.

Remicade ilk defa 1998'de orta şiddetli seyreden Chron hastalarında, bundan kısa bir süre sonra ise RA hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.

IFX, hem serbest hem de membrana bağlı TNF'ye yüksek affinite ile bağlanır ve TNF'yi *in vitro* ve *in vivo* olarak nötralize edebilir. *In vitro* olarak bu antikor, TNF ekspresse eden hücrelerin sitotoksitesinde aracıdır ve antikor bağımlı hüresel sitotoksitede

TNF ekspresse eden hücrelerin lizisine neden olabilir. İnfliksımab TNF- α 'yı bağlar, ancak lenfotoksine (TNF- β) bağlanmaz.

IFX, 0-2-6. haftada yüklemeyi takiben 8 haftada bir, RA'da 3mg/kg, AS'de 5mg/kg dozunda, iv infüzyon şeklinde 2 saat içinde verilir. Duruma göre dozu (10mg/kg kadar) ve sıklığı (her 4-6 haftada bir) arttırılabilir. IV IFX'ı takiben kan düzeyi, diğer anti-TNF'lere göre 13-40 kat daha yüksek konsantrasyonda saptanmıştır.

IFX, sTNF'nin hem monomer, hem de trimer formuna bağlanabilir.

Anti-şimerik otoantikör gelişimine yol açması nedeniyle RA'da metotreksat ile kombine olarak kullanılmaktadır.

Renal ve hepatik disfonksiyonu olan hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

ATTRACT çalışmasında metotreksat tedavisine dirençli 428 aktif RA'lı hastada 30. haftada yapılan değerlendirmede ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtları IFX gruplarında plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuş ve bu durum 54. haftada da devam etmiştir. IFX grubundaki radyolojik ilerleme, plasebo grubuna göre çok düşük düzeyde kalmıştır. IFX; etkinlik, radyolojik ilerlemeyi baskılama ve yaşam kalitesini iyileştirmede MTX'e üstün bulunmuştur (70).

ASPIRE çalışmasında, erken RA'lı 1049 hasta alınmış. Bu hastalarda MTX ve IFX'in etkinliği karşılaştırılmış. 1. grup sadece MTX, 2. grup MTX+plasebo, 3. grup MTX+IFX tedavisi almış. MTX+plasebo alan gruba göre MTX+IFX grubunda ACR20,ACR70 yanıtları ve DAS28 remisyon oranları daha yüksek bulunmuş (74).

Erken RA'da fonksiyonel durumun korunması ve radyolojik progresyonun önlenmesi için en iyi ilk tedavi seçeneğini belirlemeye yönelik yapılan BEST çalışmasında, IFX ve MTX kombine tedavisiyle daha iyi erken yanıt alınmıştır. 5 yıllık izlem sonunda, kombine tedavi alan hasta grubunda elde edilen remisyonun, IFX'in sonradan tedaviye eklendiği hasta grubuna göre daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir (70-75).

IFX'IN murin kompenentine karşı zamanla insan anti-şimerik antikorunun gelişebileceği unutulmamalıdır (76).

ASSERT çalışmasında, aktif hastalığı olan 279 AS'li hastada plasebo ile IFX'ın etkinliği karşılaştırılmış. Bu çalışmada IFX alan grupta ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde iyileşme gözlenmiş (75).

2.15.3. Etanersept

Rekombinan, çözünebilen insan füzyon proteini oluşu ile diğer anti-TNF ilaçlardan ayrılır.

Etanersept, iki p75 reseptörünü, IgG'nin Fc kısmına bağlayan, CH2, CH3 ve de bir bağlantı bölgesi içeren dimerik füzyon yapısıdır. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

1999'un sonunda Etanersept ticari olarak onay almıştır.

Kanda dolaşan ve hücreye bağlanan iki TNF alfa molekülüne bağlanabilir. TNF- α ve TNF- β 'nin, TNF reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.

sTNF konsantrasyonu düşük olduğunda Etanersept 20 kat daha etkilidir. TNF-İnfliksımab kompleksi Clq'yu bağlarken, Etanersept bağlamaz ve kompleman aracılı sitotoksitesi daha düşüktür.

Monoklonal antikorların tersine Etanersept hücre lizisini veya TNF eksprese eden hücrelerin apoptozisini indüklemeyebilir.

Yarılanma ömrü 102 (+/- 30) saattir.

Dolaşımdan atılmasının retikuloendotelial sistem yoluyla olduğu düşünülmektedir.

Haftada bir kez 50mg veya 2 kere 25mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır.

TEMPO çalışmasında, hem 12, hem de 24 ayda Etanersept ve Metotreksat'ın tek başına kullanılmasına göre kombinasyonunun, ACR20, ACR70 ve DAS28 skorları açısından anlamlı olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir (77).

Erken RA'luların alındığı ERA çalışmasının 2. yıl verilerine bakıldığında Etanersept alan grupta, Metotreksat alan gruba göre fazla ACR20 yanıt oranı gösterilmiştir (78).

Erken RA'lı hastalarda, klinik remisyon ve radyolojik ilerlemenin değerlendirildiği COMET çalışmasında Metotreksat + Etanersept alan hastaların 12 ay sonunda %80'inde radyolojik ilerleme olmamıştır. Etanersept tedavisinin radyolojik ilerlemenin baskılanması ve klinik remisyon açısından Metotreksat monoterapisine üstün olduğu gösterilmiştir (79).

FDA tarafından, PsA'da kullanılmasına onay verilen ilk anti-TNF ajandır.

Plasebo-kontrollü bir çalışmada cilt ve eklem üzerine etkisi gösterilmiştir (80)

2.15.4. Adalimumab

Rekombinan tamamen insan IgG1 monoklonal anti- TNF- α antikorudur. Adalimumab ticari olarak 2002'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır.

Bu rekombinan insan monoklonal antikorunun, 10-20 gün (ortalama 14 gün) terminal yarı ömrü vardır. Böylece 2 haftada bir 40mg subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır. 40 mg tek dozdan sonra maksimum serum konsantrasyonuna 131 (+/-56) saatte ulaşır.

Antikor, dolaşan ve hücreye bağlı TNF- α 'ya bağlanır ve bunun p55 ve p75 reseptörler ile etkileşimini engeller, fakat lenfotoksin (TNF- β) ile etkileşmeye girmez.

ARMADA çalışmasında Metotreksat tedavisine dirençli RA'lı hastalarda bir gruba Metotreksat ile birlikte Adalimumab verilirken diğer gruba Metotreksat ile birlikte plasebo tedavisi verilmiş ve tedavinin 6. ayında Adalimumab + Metotreksat alan grubun ACR20 ve ACR70 yanıtları plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş (81).

Benzer bir protokolle hazırlanan DE019 çalışmasında radyolojik ilerlemeyi baskılama açısından Adalimumab + Metotreksat alan grup, kontrol grubuna göre daha üstün bulunmuş.

Erken RA'lılarda Adalimumab tedavisini değerlendirmek için yapılan PREMIER çalışmasında bir gruba Adalimumab, bir gruba Metotreksat diğer bir gruba da Metotreksat ile birlikte Adalimumab verilmiş. ACR50 ve ACR70 yanıt oranları ve radyolojik ilerlemenin baskılanması kombinasyon tedavisi alan hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuş (82).

REACT çalışmasında Adalimumab, DMARD tedavisine dirençli 6610 hastada tek başına veya çeşitli DMARD'larla kombine kullanılmış. Çalışma sonunda tek başına veya DMARD'la kombine Adalimumab tedavisi ile %69 oranında ACR20 yanıtı sağlanmış, %33 daha iyi, %83 hastada ise orta derecede EULAR klinik yanıtı sağlanmış (83). Çalışmada hastaların %25'inde klinik remisyon elde edilmiş, erkek cinsiyet, genç yaş, eş zamanlı DMARD kullanımı, başlangıçta düşük DAS28 skoru, düşük CRP düzeyi, komorbidite yokluğu vedaha önce anti-TNF ilaç kullanmamış olmak iyi klinik yanıt ile ilişkili bulunmuş (84).

Adalimumab, PsA için etkili olan saf insan monoklonal TNF antikorudur.

Çok merkezli plasebo-kontrollü bir çalışmada 315 PsA hastasına Adalimumab (40 mg / 2 hafta) ve plasebo verilmiş, 6 ay sonunda Adalimumab alan grupta plasebo grubuna oranla belirgin bir düzelme görülmüş (85). Adalimumab alan grupta radyolojik progresyon daha azmış, yaşam kalitesi daha iyiymiş ve Adalimumab'ın yorgunlukta belirgin düzelme sağladığı saptanmış.

2.16. ANTI-TNF BİYOLOJİK TEDAVİDE İMMÜNOJENİSİTE

Romatolojik hastalık tanısıyla takip edilen hastaların çoğu, Anti-TNF ilaçların kullanılmaya başlanmasından büyük fayda görmüştür. Ancak, her hasta bu tedaviden fayda görmeyebilir.

Tedaviye yanıtızlığın nedeni, tedaviye başlandıktan sonra ilacın, immün yanıtı tetiklemesi ve sonuçta ilaca karşı antikor (ADAb) gelişimidir. ADAb gelişimi ile İnfliksimab veya Adalimumab kullanan hastalarda, tedaviye rağmen klinik yanıtızlık ortaya çıktığı gösterilmiştir (86- 88).

ADAb prevalansı çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilir (89, 90). Bu farklılık, hasta grupları arasındaki farklılıktan, kullanılan ek tedavilerdeki farklılıktan, örnek alma zamanındaki farklılıktan, takip süresindeki farklılıktan ve ilaç dozlarındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Ayrıca, ADAb değerlendirmede kullanılan yöntem, yüksek oranda sonuçları etkileyebilir.

Adalimumab ve İnfliksimab kullanan hastalarda, ADAb yapımı klinik yanıtı azaltmanın yanında minör veya major advers olay sıklığını arttırabilir (77, 91).

Bazı çalışmalarda Etanersept'e karşı ADAb oluşumu tespit edilmiş (92, 93), ancak diğer çalışmalarda gösterilememiştir (92-94).

Etanersept'e spesifik ADAb gelişimini gösteren çalışmalarda, klinik yanıt ile ADAb gelişimi arasında bağlantı kurulamamıştır (95-97).

Adalimumab ve Natalizumab kullanımında, ilk 6 ayda hastaların çoğunda ADAb gelişimi görülmüştür (97). Ancak ADAb düzeyi terapötik ilaca bağlanmada yetersiz olduğu sürece aktif terapötik ilaç düzeyleri korunur. Ayrıca, Adalimumab veya Natalizumab tedavisi alan hastalarda ADAb düzeyleri zamanla azalmaktadır, bu da immün toleransın indüklenmesi olarak açıklanmaktadır (97).

2.16.1. ADAb Değerlendirme Yöntemleri

ADAb düzeylerini göstermek için farklı yöntemler kullanılmaktadır (98,99). Çoğu zaman bridging-ELİSA kullanılır. Radioimmunoassay de, ADAb gelişimini değerlendirmek için kullanılan başka bir yöntemdir. Bu iki değerlendirme yönteminde de serbest ADAb düzeyi bakılmaktadır.

Her iki yöntemde de, hasta serumunda yüksek terapötik antikör varlığında, ilaç müdahale fenomeni olarak tanımlanan komplikasyon görülebilmektedir. Bu yöntemlerde ADAb, sadece ilaç miktarından yüksek olduğu zaman tespit edilebilmektedir. Bu nedenle, çoğu hastada ADAb, yalancı negatif olabilmektedir.

Yeni değerlendirme yöntemleri, aktif ilaç varlığında bile hem serbest hem de bağlı ADAb düzeylerini ölçebilmektedir.

PIA yöntemi (PH-shift anti-idiotyp antigen binding test), ilaç düzeyinden bağımsız olarak ADAb'yı tespit edebilmektedir. Ancak, çok az çalışmada bu yöntem kullanılmıştır.

2.16.2. İmmünojenisitede İzotip Etkisi

Anti-TNF'lere karşı gelişen immün yanıtı müdahale eden izotip değerlendirmesi, bu yanıtın zaman içinde gelişme mekanizmasını anlamakta yardımcı olabilir.

Etanersept, Sertolizumab pegol ve Golimumab' karşı ADAb izotipleri hakkında çok az bilgi vardır.

İnfliksımab'a spesifik ADAb, çoğu zaman IgG' dir, ancak IgA, IgM ve IG E ADAbde rapor edilmiştir (100-101,102).

Anti-İnfliksımab IgG ADAb, çoğu zaman IgG1 ve IgG4 subtipinden oluşmaktadır (103-96). Ayrıca, bu anti-ADAb'nin esas kısmının IgG4'den oluştuğu ve kalan antikörlerin IgG1 olduğu gösterilmiştir.

IgG4, insan serumundaki total IgG'nin %4 nü oluşturmaktadır. IgG4 (104), kompleman aktivasyonunu sağlamayan tek IgG'dir ve Fc-gama reseptörlerine affinitesi düşüktür. İmmünolojik olaylarda tetikleyici potansiyelinin kısıtlı olması ve küçük immünkompleks yapması nedeniyle antijen klirensindeki etkisinin az olduğu bilinmektedir (105). Bu nedenle, IgG4 antikorlarının zararsız olduğu ve bazen de kompleman hasarına karşı regülatör veya protektif rolü olduğu düşünülmektedir (106). Bu çalışmacılar yaptıkları bir kohort çalışmada, Adalimumab'a karşı antikor gelişimi ile düşük fonksiyonel ilaç düzeyi ve kötü klinik yanıt arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. İşte bu nedenle IgG4, çok da masum sayılmayabilir.

Yüksek affiniteli IgG varlığı, IgG4 ve IgG1 ADAAb yapımı, immün cevabın T hücre aracılı olduğunu göstermektedir (107).

2.16.3. Anti-Drug Antibody (ADAb) ve İlaç Etkinliğindeki Rolü

Anti-Drug Antibody (ADAb) yapımı monoklonal ilaçların terapötik etkisini iki mekanizma ile etkileyebilir:

Bu mekanizmalardan ilki; nötralizan ADAAb'nin, terapötik ajanın hedef yerine bağlanmasını engellemesi esasına dayanmaktadır.

İkinci mekanizma ise; nötralize eden veya etmeyen ADAAb'nin, terapötik ajan ile immün kompleks yapıp, sirkülasyondan atılarak ilaç yarı ömrünü azaltması esasına dayanır.

Farklı çalışmalar, İnfliksimab ve Adalimumab (%98) spesifik ADAAb'nin nötralizan olduğunu göstermiştir (100,107,108). Ayrıca, tüm Etanersept spesifik ADAAb'lerin non-nötralizan olduğu gösterilmiştir (93-94). Golimumab hakkında bilgi yoktur.

İmmün kompleks hakkında yapılan çalışmalar, büyük komplekslerin sirkülasyondan küçük komplekslerden daha hızlı atıldığını göstermiştir (106).

Ayrıca, İnfliksimab ile yapılan bir çalışma, immün kompleks boyutlarının hastalar arasında farklılık gösterdiğini saptanmıştır.

2.16.4. İmmünojenisite'yi Etkileyen Faktörler

Hastaya bağlı faktörler:

- İlk kullandığı anti-TNF ilaca karşı ADAb geliştiren hastaların, genellikle ikinci ilaca karşı da ADAb geliştirme riski fazladır (109,110).
- Kanıtların çoğu, yüksek immün sistem aktivitesi olan hastaların ADAb geliştirme riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Örneğin; ADAb geliştiren RA'lı hastalarda, yüksek hastalık aktivitesi gösterilmiştir (106,111).
- Anti-TNF ilaçlara immünojenisitede, genetiğin rolünü ortaya koyan çok az çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalar, IL10 genotipi ile Adalimumab'a karşı antikor titresi arasında korelasyon olduğunu öne sürmektedir (112) Spesifik MHC allelleri veya haplotipleri taşımak da ADAb gelişimini etkileyebilir denmektedir.

Tedaviye bağlı faktörler:

- Kullanılan tedavi rejimleri de ADAb oluşumunda etkili olabilmektedir. Yüksek doz İnfliksimab kullanımında immünojenisitenin arttığı, immün cevabın yorulması ile immünolojik toleransın azaldığı gösterilmiştir (113).
- Ayrıca, biyolojik ajanların intravenöz kullanımının, intramüsküler ve subkutan kullanıma göre daha az immünojenik olduğu gösterilmiştir (114,115-116).
- Yapılan diğer çalışmalarda, anti-TNF kullanım süresinin uzaması ile ADAb oluşum riskinde artış olduğu gösterilmiştir (117).
- Biyolojik ajanlar ile kombinasyon tedavisinin, ADAb oluşumun inhibe ettiği gösterilmiştir.

İlacı bağı faktörler:

- Terapötik ve endojen proteinler arasındaki aminoasit sekansındaki farklılık ADAb yapımını tetikleyebilir.
- Terapötik ajanda B veya T hücrelerine bağlanabilen epitopun varlığı, o ilacın immünojenik olma potansiyelini artırabilir.

Hedefe bağlanma kapasitesi:

- Terapötik monoklonal antikor ve hedef protein arasında oluşan kompleksin büyüklüğü önemlidir.
- Etanersept'in TNF'ye bağlanmasıyla oluşan kompleksin boyutu, Adalimumab ve İnfliksımab'ın oluşturduğu kompleksten küçüktür.
- Büyük immün kompleks, antijen sunan hücre tarafından daha fazla uptake olur ve immünojeniteyi daha fazla artırır.
- Ayrıca, büyük immün kompleks direkt olarak B hücre reseptörlerine bağlanarak, hücreden bağımsız B hücre aktivasyonuna neden olabilir (118).

2.17. ANTI-TNF KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

İlaç aşırı duyarlılığı; ilaç kullanan ve genetik/metabolik/enzimatik yatkınlığı olan kişilerde, ilacın farmakolojik aktivitesinden ve dozundan bağımsız, immün veya nonimmün mekanizmalarla ortaya ve klinik olarak ilaç yan etkilerinden farklı olan reaksiyonları tanımlar.

Pichler (119) biyolojik ajanlara bağı istenmeyen ilaç etkilerini 5 alt gruba ayırarak tanımlamıştır.

Tip alfa yan etkiler, yoğun sitokin salınımına bağı gelişir ve akut infüzyon reaksiyonu veya grip benzeri (interferonlar ile indüklenir) klinik özelliklerle kendini gösterir. Bunlardan sitokin salınımı ile ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonları IgE

veya IgG-kompleman aracılığı ile ortaya çıkan immün aracılı sistemik reaksiyonlarla karışabilir.

Tip beta yan etkiler aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır ve IgE, IgG -kompleman ve T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıkar.

Tip gama yan etkiler en sık görülen alt gruptur, immün dengesizlik sonucu otoinflamatuvar hastalıklara ve atopi gibi allerjik reaksiyonların gelişimine yol açabilir.

Tip epsilon ise immünolojik olmayan yan etkiler bulunmaktadır ve bunlar interferon tarafından indüklenen nörolojik sendromlar veya anti TNF ile indüklenen kalp yetmezliği şeklinde kendini gösterebilir (120).

Biyolojik ilaçlar grubundan olan Anti-TNF ajanlar, romatolojik hastalıkların aktivitesini etkin bir şekilde bastırmakta ve hastaların fonksiyonel durumunu iyileştirmektedir. Ancak bu ilaçların kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler gelişmektedir. Bunlardan aşırı duyarlılık reaksiyonları ilaç kullanımı ve tedavinin sürdürülebilirliğinde önemli bir kısıtlayıcı faktör olabilmektedir.

Anafilaktik reaksiyon gibi infüzyon reaksiyonlarının patofizyolojik mekanizması net olarak bilinmesede bunun nedeninin bazı olgularda immün hücrelerden spesifik olmayan sitokin salınımına, diğer bazı vakalarda ise anti TNF ajanlara karşı gelişen IgE antikoruna bağlı olduğu gösterilmiştir (121).

Anti-TNF ilaçlara karşı görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bunlara aracılık eden mekanizmalar şöyle sınıflandırılabilir:

1- İnfüzyon reaksiyonları

a- Akut infüzyon reaksiyonu (IgE, IgG, IgM, kompleman/sitokin salınımı)

b- Gecikmiş infüzyon reaksiyonu/Serum hastalığı (IgG, kompleman)

2- Enjeksiyon yeri reaksiyonu (IgE, IgG, Tip IV (T lenfosit) veya İrritan

3- Makulopapüler döküntü, Eritema multiforme, DRESS, AGEP, SJS (T lenfosit)

Literatürlerde Etanersept, Adalimumab ve İnfliksimab ile ilişkili çeşitli aşırı duyarlık reaksiyonları bildirilmiştir.

2.17.1. İnfliksimab

İnfliksimab ile ilgili verilere göre; en yaygın yan etki, infüzyon reaksiyonlarıdır. Genelde bu reaksiyonlar, infüzyon sırasında ya da infüzyondan sonraki 1-2 saat içinde görülür. Bu reaksiyonlar arasında titreme, ateş, kaşıntı, ürtiker, başağrısı, bulantı ve anafoksi sayılabilir. Bu reaksiyonlar, IFX alan grupta yaklaşık %20 oranında görülürken, plasebo alan grupta yaklaşık %10 oranında görülmektedir (122).

Hafif reaksiyonlar, genellikle azalmış infüzyon hızına ve antihistaminik ilaç tedavisine cevap verir. Infüzyon reaksiyonları, IFX alan hastaların yaklaşık %3 'ünde tedavinin sonlandırılmasına yol açar, %1'inde ise oldukça ciddi reaksiyonların görüldüğü bildirilmektedir (123).

Eğer infüzyon hızının yavaşça azaltılmasıyla, tedavinin sonlandırılmasıyla veya antihistaminik tedaviyle bu reaksiyonlar kontrol altına alınırsa, uzun dönemde sekel rapor edilmemiştir.

Tekrarlayan infüzyonlar, reaksiyon sıklığının artmasıyla ilişkili değildir, aksine tekrarlayan infüzyonlarda başlangıç infüzyonlara göre daha az reaksiyon ortaya çıkar (124). IFX'ye karşı antikor gelişmesi, infüzyon reaksiyon riskinde artma ve tedaviye yanıt süresinde azalma ile ilişkilidir (125).

IFX alımından sonra gelişen gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonları tanımlanmış. Bu reaksiyonlar arasında myalji, poliartralji, ateş, döküntü, kaşıntı, yüzde, ellerde ve dudaklarda ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı sayılabilir. Bu semptomların, IV kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınmasına

rağmen kısa dönem iyileşmede talidomid, daha güvenli ve etkili bir alternatif olarak görülmektedir (126).

IFX tedavisinde ürtiker varlığı da rapor edilmektedir. IFX alan 16 hastanın 3'ünde görülen ürtiker, ciddi advers olay olarak sınıflandırılmıştır. Bir başka çalışmada, IFX alan 340 hastanın 4'ünde ürtiker görülmüş ve ürtiker görülen bu 4 hastanın sadece 1 'inde IFX infüzyonuna devam edilememiştir (127).

IFX; alopesi, atopik dermatit, akne, vitiligo, likenoid ilaç reaksiyonu ve lökoklastik vaskülit benzeri erken advers deri reaksiyonlarını içeren geniş bir yelpazeden de sorumlu tutulmaktadır. Mohen ve arkadaşları, IFX alımını takiben 15 hastada lökoklastik vaskülit görüldüğünü rapor etmişlerdir. Hastaların büyük çoğunluğunda, IFX tedavisinin sonlandırılmasından sonra deri lezyonlarında iyileşme görülmüştür (128,129).

Eritema Multiforme (EM), Steven-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonları varlığı, IFX alımında nadir olarak raporlanmıştır (128).

IFX ile ilişkili ciddi advers deri reaksiyonları görüldüğü zaman, tedaviyi sonlandırmak ve TNF-a antagonistinde değişiklik yapmak tavsiye edilmektedir.

2.17.2. Etanersept

Etanersept bir füzyon protein olup TNF-a'ya yalancı bir reseptör gibi davranır. Böylece TNF-a'nın kendi reseptörüne bağlanmasını inhibe etmiş olur.

ETA ile tedavi edilen hastaların %37'sinden fazlasında enjeksiyon yeri reaksiyonlarının gelişebileceği bildirilmişken bu oran plaseboda %10 olarak saptanmıştır (128). Bu reaksiyonlar hafif-orta şiddette eritem, ağrı, ödem ve kaşıntı şeklinde olabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon sonrası 1-2 gün içinde görülür ve 3-5 günde kaybolur. Klinik çalışmalarda bu reaksiyonların farklı tipleri gösterilmiştir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonlarından alınan dermal infiltrat incelendiğinde CD8+T hücre varlığı gösterilmiştir (Th1 aracılı reaksiyon: Tip4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu (130,131).

Tekrarlayan enjeksiyonlarda gelişen enjeksiyon yeri reaksiyonlarından alınan infiltratta, baskın olan hücrelerin CD4+T hücreler olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, enjeksiyon yeri reaksiyonlarının, hafıza CD4+T hücreleri tarafından aktive edilen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu geliştiğini düşündürmektedir (132).

Yapılan bir başka çalışmada ise ETA enjeksiyon yerinden alınan biyopsi örneklerinde eozinofil baskın olan papiller dermal ödem varlığı gösterilmiştir (eozinofilik selülit) ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarının tip 1 hipersensitivite ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (132,133).

Ayrıca Bavbek ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda, ETA ile enjeksiyon yeri reaksiyonu tanımlanmış ve ETA ile cilt testi pozitifliği saptanmıştır. Sonuç olarak hasta başarı ile desensitize edilmiştir (134).

Etanerseptle bağlanan IgG veya IgM antikor varlığı hastaların %18,3 ve üstünde raporlanmıştır. İlaç-antikor etkileşimi, immün kompleks formasyonuna neden olarak kompleman kaskadını aktive etmektedir. Kaskadın aktivasyonu da immün kompleks aracılı hastalıkların gelişmesine yol açabilmektedir (Arthus reaksiyonu, sistemik serum hastalığı, vaskülitler ve nefritler gibi, tip3 hipersensitivite reaksiyonu). Ancak anti-drug antikor pozitifliği olan hastalarda günlük pratikte biz bu reaksiyonları çok sık görmüyoruz. Ayrıca, yapılan bir çalışmada ADA pozitifliği veya ADA negatifliğinde advers olay profili ve sıklığı benzer bulunmuştur (135).

2.17.3. Adalimumab

Adalimumab, IgG1 anti-TNF-a spesifik rekombinant insan monoklonal antikorudur. Çeşitli klinik çalışmalarda ADA kullanımı sırasında deri döküntüleri ve enjeksiyon yeri reaksiyonları raporlanmıştır ve bu reaksiyonların ETA'ya göre daha nadir geliştiği bildirilmiştir (132).

Yapılan bir çalışmada ADA tedavisi alan spodiloartropatili ve psoriatik artritli iki hastada aşıkâr ödem, eritem ve kaşıntıyı içeren enjeksiyon yeri reaksiyonları raporlanmıştır. Her iki hastada bakılan prick testinde 15 dk içinde kabarıklık ve kızarıklık saptanmış ve bu da hızlı bir tip1 reaksiyon varlığını düşündürmüştür. Dahası, her iki hastada periferal kan lökositleri üzerinde yapılan bir histamin salınım analizinde, ADA maruziyetinde anlamlı histamin salınımı gösterilmiştir. Bu allerjik hastalardan birinin serumu, non-atopik bir bazofile transfer edilmiş ve sağlıklı donör, ADA maruziyetinde anlamlı derecede histamin salacak kadar duyarlılaşmıştır (136).

Yapılan klinik çalışmalarda ADA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde allerjik deri döküntüleri, anaflaktoid reaksiyon, sabit ilaç reaksiyonu, nonspesifik ilaç reaksiyonu ve ürtiker gibi allerjik reaksiyonlar raporlanmıştır. Ancak, anaflaksi ve anjionörotik ödem nadir raporlanmıştır (137).

Yapılan bir çalışmada, ADA'ya karşı hızlı bir reaksiyon geliştiği raporlanmıştır. Bu olguda, ADA'ya karşı serum spesifik IgE saptanmamıştır. Bu vaka immünolojik olan ancak IgE aracılı olmayan tek vakadır (138).

Bir çalışmada, Romatoid artritli bir kadın hastada 6.ADA enjeksiyonundan sonra, enjeksiyon yerindeki uyluk üzerinde, her iki avuç içi ve ayak tabanında papülopüstüler egzantem ve ciltte soyulma ile kendini gösteren eritema multiforme geliştiği raporlanmıştır (139).

ADA ile tetiklenen enjeksiyon yeri reaksiyonlarının çoğu hafif-orta şiddetli vakalardır. Bu reaksiyonlar nüks etme eğiliminde değildir ve ilaç kesilmesini gerektirmez (139).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD/ Romatoloji BD polikliniğinde takipli 70 AS hastası ve 58 RA hastası alındı. AS hastalarından 1'i ilaç değişikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. RA hastalarından ise 4'ü gebelik planladığından anti-TNF kullanımını bıraktı, 3 hastada hastalık aktivasyonu nedeniyle anti-TNF ilaç değişikliğine gidildi. 5 hasta deri testine gitmeyi reddetti. Dolayısıyla 69 AS hastası 46 RA hastası çalışmaya dahil edildi. AS hastalarının tümü Modifiye New York kriterlerine, RA'lı hastaların tümü 1987 ACR RA tanı kriterlerine göre seçildi. Hastalar rutin kontrole geldiklerinde, demografik verileri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anti-TNF kullanım öyküsü-süresi ve dozu, eş zamanlı kullandığı ilaçlar) kaydedildi. Poliklinik kontrolünde hastalardan rutinde bakılan tam kan, ESR, CRP, RF, CCP (RA'lı hastalar için daha önce bakılmamış ise) değerleri istendi. Hastalar çalışmaya alındıklarında AS hastaları için BASDAI değerlendirmesi, RA hastaları için DAS28 değerlendirmesi hesaplandı.

Hastalar poliklinik kontrolü sırasında ilaca bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar (enjeksiyon yeri reaksiyonu, ödem, eritem, ürtiker, papülopüstüler döküntüler, egzantem ve ciltte soyulma vs.) yönünden sorgulandı ve bilgileri kaydedildi. Takiben hastalar ilaç allerjisi yönünden deri testi yapılması amacıyla Göğüs Hastalıkları İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalına yönlendirildi. Hastalara kullandığı ilaçlarla:

Pozitif ve negatif kontrol eşliğinde

1- Direkt prick testi yapıldı

2- 1:1000, 1:100, 1:10 sulandırılmalarda IDT yapıp, 20 dakika, 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra enjeksiyon yerinde ortaya çıkan ödemin çapı, etrafında eritem varlığı değerlendirildi

3- Geç tip reaksiyon düşünülen olgularda ilacın %10-%20 konsantrasyonları ile yama testi yapıp tüm sonuçlar kaydedildi.

Hastaların klinik değerlendirmeleriyle eş zamanlı olarak serumda Anti-İnfliksimab Ab, Anti-Etanersept Ab, Anti-Adalimumab Ab ve serum ilaç düzeylerinin saptanması için hastaların venöz kanından alınan örnekler işlem yapılana kadar -20 derecede saklandı.

Anti TNF kullanan hastaların serum örnekleri üretici firmanın protokolüne uygun şekilde sonraki ilaç dozu zamanından 24 h önce alındı. Sonrasında bu belirteçlerin kan düzeylerinin ölçülmesinde ELİSA yöntemi kullanıldı. Her 3 anti-TNF ilaç için Progenika Biopharma SA, Derio Spain kiti kullanıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Kliniğimizde takip olan modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan spondilit tanısı olan hastalar ve anti-TNF kullanan hastalar
- 2- Kliniğimizde takip olan 1987 ACR RA tanı kriterlerine göre Romatoid artrit tanısı olan ve anti-TNF kullanan hastalar
- 3- 18 yaş ve üstünde olan hastalar
- 4- Çalışmaya katılmaya rızası olan, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınan hastalar

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Daha önce farklı bir anti-TNF kullanmış olan ve çeşitli nedenlerden dolayı kesilmiş olanlar
- 2- O dönemde ETA, ADA ve IFX dışında biyolojik ajan kullananlar
- 3- Bu hastalıklar dışında başka bir otoimmün hastalık tanısı almış olanlar
- 4- Aktif enfeksiyon varlığı

5- Malignite varlığı

6- Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve kalp yetmezliği varlığı

7- 18 yaşından küçük olan hastalar

Gönüllü niteliği:

Çalışmaya modifiye NewYork kriterlerine göre AS tanısı almış 69 hasta ve 1987 ACR RA tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 46 hasta alındı.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi:

1. Hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, aldığı tedavi özellikleri, DAS28, BASDAI, RF, anti-CCP, ESH ve CRP düzeylerinin gösterilmesi
2. Hastalarda ADAb gelişimi ve ilaç düzeylerinin saptanması
3. ADAb gelişimi ve ilaç düzeyleri ile klinik aktivite ve laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişkinin saptanması
4. Hastalarda gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ADAb gelişimi arasındaki ilişkilerin incelenmesi
5. Hastalarda gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları ile deri prick testi sonuçları arasındaki ilişkinin belirlenmesi
6. ADAb gelişimi ile deri prick testi sonuçları arasındaki ilişkinin belirlenmesi
7. Deri prick testi sonucu pozitif ve negatif hastaların ADAb gelişimi açısından karşılaştırılması

NOT: Yukarıda belirttiğimiz maddeler bu çalışmada kullanacağımız her bir anti-TNF ajan için (Etanarsept, Adalimumab, İnfliksımab) RA ve AS hastalıkları ile ilişkili olarak değerlendirildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm sonuçlar ki-kare, tek değişkenli varyans analizi ve bağımsız parametrelerde T testi, istatistik yöntemler ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 8. RA ve AS hastalarının demografik özellikleri (a)

DEĞİŞKENLER	ROMATOİD ARTRİT (n=46)		ANKİLOZAN SPONDİLİT (n=69)	
	SAYI	%	SAYI	%
CİNSİYET				
Kadın	34	73,9	25	36,2
Erkek	12	26,1	44	63,8
KANDA İLAÇ DÜZEYİ				
Normal	34	73,9	49	71,0
Düşük	12	26,1	20	29,0
KANDA ADA DÜZEYİ				
Negatif	39	84,8	58	84,1
Pozitif	7	15,2	11	15,9
ANTİ TNF kullanan kişi sayısı				
İnfliksımab	9	19,6	25	36,2
Adalimumab	20	43,5	21	30,4
Etanersept	17	37,0	23	33,3
ALLERJİ ÖYKÜSÜ				
Yok	27	58,7	41	59,4
Var	19	41,3	28	40,6
DİREKT PRİCK TESTİ				
Negatif	46	100	68	98,6
Pozitif	0	0	1	1,4
DERİ TESTİ				
Negatif	35	76,1	49	71,0
Pozitif	11	23,9	20	29,0

Romatoid artritli 46 hastanın 34 (%73,9)'ü kadınken, 12 (%26,1)'si erkekti.

Ankilozan Spondilitli 69 hastanın 44 (%63,8)'ü erkekken, 25 (%36,2)'i kadındı.

Romatoid artritli hastaların 34 (%73,9)'ünde kanda ilaç düzeyi normalken, 12 (%26,1)'sinde ilaç düzeyi düşüktü.

Ankilozan Spondilitli hastaların 49 (%71,0)'unda kanda ilaç düzeyi normalken, 20 (%29,0)'sinde ilaç düzeyi düşüktü.

Romatoid artritli hastaların 39 (%84,8)'unda kanda ADAb düzeyi negatifken, 7 (%15,2)'sinde kanda ADAb düzeyi pozitif.

Ankilozan Spondilitli hastaların 58 (%84,1)'sinde kanda ADAb düzeyi negatifken, 11 (%15,9)'inde kanda ADAb düzeyi pozitif.

Romatoid artritli hastaların 9'u İnfliksımab, 20'si Adalimumab, 17'si Etanersept kullanıyordu. Ankilozan Spondilitli hastaların 25'i İnfliksımab, 21'i Adalimumab, 23'ü Etanersept kullanıyordu.

Romatoid artritli hastaların 27 (%58,7)'sinde allerji öyküsü yokken, 19 (%41,3)'unda allerji öyküsü vardı.

Ankilozan Spondilitli hastaların 41 (%59,4)'inde allerji öyküsü yokken, 28 (%40,6)'inde allerji öyküsü vardı.

Romatoid artritli hastaların 35 (%76,1)'inde deri testi negatifken, 11 (%23,9)'inde deri testi pozitif.

Ankilozan Spondilitli hastaların 49 (%71,0)'unda deri testi negatifken, 20 (%29,0)'sinde deri testi pozitif.

Tablo 9. RA ve AS hastalarının demografik özellikleri (b)

DEĞİŞKENLER	ROMATOİD ARTRİT	ANKİLOZAN SPONDİLİT
	(n=46)	(n=69)
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
	(Min.-Med.-Maks.)	(Min.-Med.-Maks.)
ESR	21,58 ± 14,61 (3-17-107)	19,33 ± 13,12 (4-19,50-45)
CRP	7,73 ± 7,92 (1-3-39)	6,43 ± 7,0 (1-3-39)
BASDAI	-	2,86 ± 2,09 (0,40-2,40-9)
DAS28 (ESR)	3,07 ± 1,32 (1-3,02-7,10)	-
Yaş	52,37 ± 12,53* (24-51,50-79)	44,41 ± 9,18* (21-44-70)
Hastalık Süresi (yıl)	13,48 ± 9,91* (2-10-37)	8,59 ± 7,44* (0,5-6-31)
Anti TNF Kullanım Süresi (yıl)	2,81 ± 2,31* (0,08-2-11)	3,04 ± 2,36* (0,33-2,50-10)

Romatoid artritli hastaların ESR düzeyi ortalama 21,58±14,61 olarak, Ankilozan Spondilitli hastaların ESR düzeyi ortalama 19,33 ± 13,12 olarak saptandı.

Romatoid artritli hastaların CRP düzeyi ortalama 7,73 ± 7,92 olarak, Ankilozan Spondilitli hastaların CRP düzeyi ortalama 6,43 ± 7,0 olarak saptandı.

Ankilozan Spondilitli hastaların BASDAI düzeyi ortalama 2,86 ± 2,09 olarak saptandı.

Romatoid artritli hastaların DAS28 düzeyi ortalama 3,07± 1,32 olarak saptandı.

Romatoid artritli hastaların yaş ortalaması 52,37 ± 12,53 iken, Ankilozan Spondilitli hastaların yaş ortalaması 44,41 ± 9,18 olarak saptandı.

Romatoid artritli hastaların hastalık süresi ortalama 13,48 ± 9,91 iken, Ankilozan Spondilitli hastaların hastalık süresi ortalama 8,59 ± 7,44 olarak saptandı.

Romatoid artritli hastaların anti-TNF kullanım süresi ortalama $2,81 \pm 2,31$ (yıl) iken, Ankilozan Spondilitli hastaların anti-TNF kullanım süresi ortalama $3,04 \pm 2,36$ (yıl) olarak saptandı.

Tablo 10. Kandaki ADAb düzeyi-İlaç düzeyi ilişkisi

	Kandaki ADAb düzeyi negatif (n=97)		Kandaki ADAb düzeyi pozitif (n=18)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Kanda ilaç düzeyi					
Normal	78	80,4	5	27,8	0,001
Düşük	19	19,6	13	72,2	
Toplam	97	100	18	100	
Adalimumab kullananların kanda ilaç düzeyi					
Normal	24	85,7	5	38,5	0,002
Düşük	4	14,3	8	61,5	
Toplam	28	100	13	100	

115 hastanın 83 (%72.2)'ünde ilaç düzeyi normalken, 32 (%27.8)'sinde ilaç düzeyi düşüktü.

Hastaların 18 (%15.7)'inde ADAb düzeyi pozitifken, 97 (%84.3)'sinde ADAb düzeyi negatif saptandı.

Kandaki ilaç düzeyi düşüklüğü ile kandaki ADAb pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Benzer ilişki Adalimumab kullanan hastalarda da saptandı ($p=0.002$).

İnfliksımab ve Adalimumab kullananlarda bu ilişki istatistiksel olarak ölçülemedi.

Tablo 11. Kandaki ilaç düzeyi-Hastalık süresi/Anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişki

	Kanda ilaç düzeyi normal (n=83)	Kanda ilaç düzeyi düşük (n=32)	P
	Ortalama \pm SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama \pm SS (Min.-Med.-Maks.)	
Hastalık süresi (yıl)	11,08 \pm 9,30 (1-8-37)	9,16 \pm 7,34 (0,5-7-30)	0,574
Anti TNF kullanım süresi (yıl)	2,77 \pm 2,04 (0,08-2-10)	3,42 \pm 2,95 (0,25-2-11)	0,445

Hastaların kandaki ilaç düzeyi ile hastalık süresi ve anti-TNF kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Alt grup analizinde (Etanersept, Adalimumab ve İnfliksimab) yani ilaçlar tek tek incelendiğinde de yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 12. Kanda ADAb düzeyi ile hastalık aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki

	Kanda ADAb düzeyi negatif	Kanda ADAb düzeyi pozitif	p
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Hastalık süresi (yıl)	11,43 ± 9,08 (0,5-8-37)	5,75 ± 5,06 (1,5-4,5-23)	0,009
Anti TNF kullanım süresi (yıl)	3,01 ± 2,33 (0,08-2,5-11)	2,63 ± 2,40 (0,25-2-10)	0,404
DAS28 (RA) (n=46)	3,07 ± 1,36 (1-3,05-7,10)	3,07 ± 1,18 (1,20-2,90-4,51)	0,951
BASDAİ (AS) (n=69)	3,02 ± 2,09 (0,40-2,60-9)	2,06 ± 1,99 (0,60-1,10-5,50)	0,142
Sedimentasyon (n=115)	19,69 ± 14,61 (3-17-107)	21,39 ± 13,27 (4-19,50-45)	0,518
CRP (n=115)	6,18 ± 7,80 (1-3-39)	7,83 ± 8,87 (1-3,50-30)	0,348

Kanda ADAb pozitifliği ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.009). Ancak, ADAb pozitifliği ile anti-TNF kullanım süresi, DAS28, BASDAI, sedimentasyon ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

İnfliksimab, Adalimumab ve Etanersept ayrı ayrı incelendiğinde, ADAb pozitifliği ile hastalık süresi de dahil olmak üzere anti-TNF kullanım süresi, DAS28, BASDAI, sedimentasyon ve CRP arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 13. Allerjik reaksiyonlar ile deri testi pozitifliği ilişkisi

	Deri testi negatif		Deri testi pozitif		P
	Sayı	%	Sayı	%	
İnfliksımab kullananlarda allerji öyküsü yok	24	70,6			
allerji öyküsü var	10	29,4			
Toplam	34	100			
Adalimumab kullananlarda allerji öyküsü yok	21	65,6	2	22,2	
allerji öyküsü var	11	34,4	7	77,8	0,020
Toplam	32	100	9	100	
Etanersept kullananlarda allerji öyküsü yok	15	83,3	6	27,3	
allerji öyküsü var	3	16,7	16	72,7	0,001
Toplam	18	100	22	100	
Allerji öyküsü yok	60	71,4	8	25,8	
Allerji öyküsü var	24	28,6	23	74,2	0,001
Toplam	84	100	31	100	

Biyolojik ilaç kullanan hastaların belirttiği allerjik reaksiyonlar ile deri testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.001).

Alt grup analizinde Adalimumab ve Etanersept kullananlarda da allerjik reaksiyonlar ile deri testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p=0.020,p=0.001). Ancak, İnfliksımab kullananlarda bu ilişki saptanmadı.

Tablo 14. İlaç düzeyi ile deri testi arasındaki ilişki

	Kanda ilaç düzeyi normal (n=83)		Kanda ilaç düzeyi düşük (n=32)		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Deri testi negatif	55	66,3	29	90,6	
Deri testi pozitif	28	33,7	3	9,4	0,008
Toplam	83	100	32	100	

Kanda ilaç düzeyi normal olan hastalarda, deri testi daha yüksek oranda pozitif bulundu. İlaç düzeyi ile deri testi pozitifliği arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.008).

Alt grup analizinde ise Adalimumab için bu ilişki saptanmadı. İnfliksimab ve Etanersept için istatistiksel hesaplama yapılamadı.

Tablo 15. Deri testi ile kandaki ADA b düzeyi arasındaki ilişki

	Kandaki ADA b düzeyi negatif (n=28)		Kandaki ADA b düzeyi pozitif (n=18)		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Deri testi					
Negatif	70	72,2	14	77,8	0,622
Pozitif	27	27,8	4	22,2	
Toplam	97	100	18	100	
Adalimumab kullananlarda deri testi					
Negatif	23	82,1	9	69,2	0,353
Pozitif	5	17,9	4	30,8	
Toplam	28	100	13	100	

Deri testi ile kandaki ADA b düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Alt grup analizinde ise Adalimumab için bu ilişki saptanmadı. İnfliksimab ve Etanersept için istatistiksel hesaplama yapılamadı.

Tablo 16. Deri testi ile hastalık aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki

	Deri testi negatif	Deri testi pozitif	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
	(Min.-Med.-Maks.)	(Min.-Med.-Maks.)	
Sedimentasyon	19,94 ± 15,30 (3-17-107)	20,00 ± 11,70 (5-18-52)	0,581
CRP	6,56 ± 8,54 (1-3-39)	6,13 ± 6,20 (1-3-21)	0,373
DAS28 (RA)	3,09 ± 1,36 (1-3,05-7,10)	2,97 ± 1,25 (1,11-2,99-5,02)	0,877
BASDAİ (AS)	3,03 ± 2,25 (0,4-2,20-9)	2,47 ± 1,58 (0,5-2,4-6,5)	0,538

Deri testi ile sedim, CRP, BASDAİ ve DAS28 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Biyolojik ilaçların artan klinik kullanım alanları aynı zamanda bu ilaçları klinik çalışmaların da hedefi haline getirmiştir. Biyolojik ajanlar potansiyel olarak immün cevabı indükleyerek spesifik ADA_b üretimine neden olmaktadır. Bu antikolar terapötik etkinliği değiştirebildikleri gibi hipersensitivite reaksiyonlarına da neden olabilirler (140,141).

TNF inhibitörlerine karşı antikoların gelişebildiği ve bu antikoların ilacı nötralize ederek, ilacın etkinliğini azalttığı artık bilinmektedir. Bu konuda yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda İnfliksimab'a karşı ADA_b gelişme oranı, çalışmalar arasında %6 ile %61 arasında farklılık göstermiştir (142). Adalimumab için bu oran %0,04 ile %87 arasında (143), Etanersept için de %0 ile %18 arasında değişmektedir (144). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar İnfliksimab için %14,7, Adalimumab için %31,7, Etanersept için ise %0 idi.

Bizim çalışmamızın sonuçlarında bu konuda yapılmış diğer çalışmalara benzer şekilde kandaki ADA_b pozitifliği ile ilaç düzeyindeki azalma arasında ilişki saptandı. İlaçlar tek tek incelendiğinde bu ilişki Adalimumab için de anlamlıydı ($p=0,002$). Ancak, İnfliksimab ve Etanersept kullananlarda bu ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda ADA_b gelişimiyle hastalık süresi ve anti-TNF kullanım süresi arasında bir ilişki saptanmadı.

Beklenenin aksine RA ve AS hastalarında hastalık aktivasyon skorları (ESR, CRP, BASDAI, DAS28) ile ADA_b gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak, bu sonuç ile bir yargıya varılması mümkün değildir. Çünkü, çalışmamızda eşlik eden DMARD kullanımı, seropozitivite varlığı... vs. gibi hastalık aktivasyonuna katkıda bulunacak diğer faktörler çalışmamızın asıl amacı olmadığından göz önünde bulundurulmamıştır.

Son dönemlerde yapılan ADAb-ilaç düzeyi-etkinlik çalışmalarından sonra artık dikkatler antikor oluşumu ile biyolojik ilaçlara bağlı allerjik reaksiyon gelişip gelişmemesi arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelmiştir. Ancak, günümüzde bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır ve yalnızca akut infüzyon reaksiyonları üzerinde odaklanılmıştır.

İnfüzyon reaksiyonlarının klinik bulguları 1 saat içinde (akut hipersensitivite) kendini gösterebildiği gibi gecikmiş reaksiyonlar şeklinde 1-14 gün içinde de kendini gösterebilir. Yapılan bazı çalışmalarda akut infüzyon reaksiyonları ile IgE izotipindeki ADAb'ler arasında ilişki olabileceği saptanmıştır (146,147). Örneğin; Mattuci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İnflksimaba bağlı akut infüzyon reaksiyonu geliştiren hastaların %26'sında IgE izotipinde ADAb' saptanmıştır.

ADAb pozitifliği dışında deri testi pozitifliğinin de, bu tip reaksiyonlara yol açabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Mattuci A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İnflksimab kullanımına bağlı akut infüzyon reaksiyonu geliştiren hastaların %30'unda deri testi pozitifliği saptanmıştır (148). Benzer şekilde bir literatürde IgE izotipinde ADAb gelişen hastalarda cilt mast hücre aktivasyonu üzerinden intradermal test pozitifliğinin de olduğu gözlenmiştir (149). Bizim çalışmamızda İnflksimab kullanan 34 hastanın 10'unda bu tip reaksiyonlar gözlenmiştir. Ancak, bu hastaların hiçbirinde deri testi pozitifliği saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en önemli nokta Etanersept ve Adalimumab kullanımına bağlı enjeksiyon yeri reaksiyonları ile deri testi pozitifliği arasındaki ilişkiyi incelemiş olmasıdır. Buna göre Etanersept ve Adalimumab kullananlarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ile deri testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,02$).

Çalışmamızdan çıkan sonuçlardan biri biyolojik ilaç kullanan tüm hastalarda deri testi pozitifliği ile ADAb gelişimi arasında bir ilişki saptanmaması ve diğeri deri testi pozitifliğinin genellikle ilaç düzeyi normal olan hastalarda pozitif saptanmasıdır. Bu sonuç yukarıda bahsedilen çalışmalarla çelişiyor gibi görünse de bizim çalışmada kullanılan ADAb izotipinin IgG yapısında olması bu çalışmalarla birebir karşılaştırmayı mümkün kılmamaktadır.

ETA ile tedavi edilen hastaların %37'sinden fazlasında enjeksiyon yeri reaksiyonlarının gelişebileceği bildirilmişken bu oran plaseboda %10 olarak saptanmıştır (128). Bu reaksiyonlar hafif-orta şiddette eritem, ağrı, ödem ve kaşıntı şeklinde olabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon sonrası 1-2 gün içinde görülür ve 3-5 günde kaybolur. Klinik çalışmalarda bu reaksiyonların farklı tipleri gösterilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarından alınan dermal infiltrat incelendiğinde CD8+T hücre varlığı gösterilmiştir (Th1 aracılı reaksiyon: Tip4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu (130,131).

Tekrarlayan enjeksiyonlarda gelişen enjeksiyon yeri reaksiyonlarından alınan infiltratta, baskın olan hücrelerin CD4+T hücreler olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, enjeksiyon yeri reaksiyonlarının, hafıza CD4+T hücreleri tarafından aktive edilen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu geliştiğini düşündürmektedir (132).

Yapılan bir başka çalışmada ise ETA enjeksiyon yerinden alınan biyopsi örneklerinde eozinofil baskın olan papiller dermal ödem varlığı gösterilmiştir (eozinofilik selülit) ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarının tip 1 hipersensitivite ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (132,133).

Bavbek ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda, Etanersept ile enjeksiyon yeri reaksiyonu tanımlayan bir olguda ETA ile cilt testi pozitifliği saptanmış ve hasta başarı ile desensitize edilmiştir (134).

Etanerseptle bağlanan IgG veya IgM antikor varlığı hastaların %18,3 ve üstünde raporlanmıştır. İlaç-antikor etkileşimi, immün kompleks formasyonuna neden olarak kompleman kaskadını aktive etmektedir. Kaskadın aktivasyonu da immün kompleks aracılı hastalıkların gelişmesine yol açabilmektedir (Arthus reaksiyonu, sistemik serum hastalığı, vaskülitler ve nefritler gibi, tip3 hipersensitivite reaksiyonu). Ancak anti-drug antikor pozitifliği olan hastalarda günlük pratikte biz bu reaksiyonları çok sık görmüyoruz. Ayrıca, yapılan bir çalışmada ADA pozitifliği veya ADA negatifliğinde advers olay profili ve sıklığı benzer bulunmuştur (135).

Çeşitli klinik çalışmalarda ADA kullanımı sırasında deri döküntüleri ve enjeksiyon yeri reaksiyonları raporlanmıştır ve bu reaksiyonların ETA'ya göre daha nadir geliştiği bildirilmiştir (132).

Yapılan bir çalışmada ADA tedavisi alan spodiloartropati ve psoriatik artrit'li iki hastada aşıkâr ödem, eritem ve kaşıntıyı içeren enjeksiyon yeri reaksiyonları raporlanmıştır. Her iki hastada bakılan prick testinde 15 dk içinde kabarıklık ve kızarıklık saptanmış ve bu da hızlı bir tipl reaksiyon varlığını düşündürmüştür. Dahası, her iki hastada periferal kan lökositleri üzerinde yapılan bir histamin salınım analizinde, ADA maruziyetinde anlamlı histamin salınımı gösterilmiştir. Bu alerjik hastalardan birinin serumu, non-atopik bir bazofile transfer edilmiş ve sağlıklı donör, ADA maruziyetinde anlamlı derecede histamin salacak kadar duyarlılaşmıştır (136).

Yapılan klinik çalışmalarda ADA ile tedavi olan hastaların yaklaşık %1'inde alerjik deri döküntüleri, anaflaktoid reaksiyon, sabit ilaç reaksiyonu, nonspesifik ilaç reaksiyonu ve ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar raporlanmıştır. Ancak, anaflaksi ve anjionörotik ödem nadir raporlanmıştır (137).

Yapılan bir çalışmada, ADA'ya karşı hızlı bir reaksiyon geliştiği raporlanmıştır. Bu olguda, ADA'ya karşı serum spesifik IgE saptanmamıştır. Bu vaka immünolojik olan ancak IgE aracılı olmayan tek vakadır (138).

Bir çalışmada, Romatoid artritli bir kadın hastada 6. ADA enjeksiyonundan sonra, enjeksiyon yerindeki uyluk üzerinde, her iki avuç içi ve ayak tabanında papülopüstüler egzantem ve ciltte soyulma ile kendini gösteren eritema multiforme geliştiği raporlanmıştır (139).

Adalimumab ile tetiklenen enjeksiyon yeri reaksiyonlarının çoğu hafif-orta şiddetli vakalardır. Bu reaksiyonlar nüks etme eğiliminde değildir ve ilaç kesilmesini gerektirmez (139).

Tüm yukarıda anlatılanlar biyolojik ilaç kullanımına bağlı hipersensitivite reaksiyonları gelişiminde IgE izotipindeki ADAAb'lerin önemine işaret etmektedir. Bizim çalışmada ve rutin pratikte kullanılan, ilaç düzeyinin ve dolayısıyla etkinliğinin bir göstergesi olan IgG izotipindeki antikorların, hipersensitivite reaksiyonu gelişiminde halihazırda belirgin bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (148,149).

Öte yandan çeşitli mekanizmalarla oluşan ve yoğun sitokin salınımıyla ilişkili olan sitokin salınım sendromu (SSS) gibi antikor bağımlı olmayan mekanizmalar da hipersensitivite reaksiyonu gelişimine katkıda bulunabilir. Çoğu vakada SSS; monositler, makrofajlar, T hücreleri, NK'ler ve kompleman molekülleri gibi çeşitli immün efektör yapılar tarafından gelişir. Bu yapılar, monoklonal antikorların Fc parçasına bağlanarak hücre yıkımına ve takiben sitokin yapımına neden olur. Sonuç olarak SSS'ye bağlı klinik bulgular (raş, hipotansiyon, bulantı, taşikardi gibi) ADAb bağımlı reaksiyonlar ile örtüşür. Dolayısıyla nedenin hangi mekanizmaya bağlı geliştiğini anlamak klinik olarak mümkün değildir (148,149).

Ayrıca, FcεRI bağlanması da SSS'nin indüksiyonunda rol alabilir. Gerçekten de FcεRI aracılı mast hücre-bazofil aktivasyonu; SSS gelişiminde rol alan TNF-a ve diğer sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur (139).

Sonuç olarak, biyolojik ajanların kullanımına bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar günlük pratikte ilaç kullanımını sınırlandıran ve hatta zaman zaman da kesilmesine neden olan önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç İnfliksımab ve buna bağlı gelişen akut infüzyon reaksiyonlarıdır. Bu konuyla ilgili üzerinde en sık durulan mekanizma IgE tipindeki ADAb gelişimidir.

Öte yandan, Etanersept ve Adalimumab gibi sc yolla kullanılan ilaçlara bağlı gelişen enjeksiyon yeri reaksiyonlarıyla ilgili çalışma literatürlerde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda bu iki ilaca bağlı gelişen allerjik reaksiyonlarla IgG yapısındaki ADAb arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, şunlarla ilişkilendirilebilir; birincisi henüz bu iki ilaca bağlı IgE yapısında ADAb ölçümü yapılamıyor olması. İkincisi IFX de dahil olmak üzere tüm ilaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonların sadece IgE bağımlı ortaya konulamayacağı, SSS gibi antikor bağımsız mekanizmaların da göz önünde tutulması gerektiği.

Önümüzdeki süreçte farmositik endüstrideki gelişmenin ve immün sistem hakkındaki bilinmezlerin aydınlatılmasının bu konudaki gizemi ortadan kaldıracığını umut etmekteyiz.

ÖZET

Amaç

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-a), birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Anti-TNF ilaçlar, TNF-alfa'yı antagonize ederek etki göstermektedir. Bu ilaçların yan etki profili içinde yer alan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ayrıca bu ilaçlara karşı gelişen otoantikörler ilaçların kullanımını, tedavinin sürdürülebilirliğini ve klinik yanıtı olumsuz etkileyebilmektedirler. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilaca karşı otoantikör gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın; Birincil amacı: Anti TNF tedavisi sırasında ilaca karşı antikör (ADAb) gelişimi ile ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. İkincil amaçları ise; ADAb gelişimi ile; ilaç serum düzeyleri, hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişkinin ve ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilaç serum düzeyleri, hastalık aktivitesi ve anti-TNF kullanım süresi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD/ Romatoloji BD polikliniğinde takipli 69 AS hastası ve 46 RA hastası alındı. AS hastalarının 25 'i İnfliksımab, 21 'i Adalimumab, 23 'ü Etanersept; RA hastalarının 9 'u İnfliksımab, 20 'si Adalimumab, 17 'si Etanersept kullanıyordu. Hastalar rutin kontrole geldiklerinde, demografik verileri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anti-TNF kullanım öyküsü-süresi ve dozu, eş zamanlı kullandığı ilaçlar) kaydedildi. Hastalardan rutinde bakılan tam kan, ESR, CRP değerleri istendi. AS hastaları için BASDAI, RA hastaları için DAS28 değerlendirmesi hesaplandı. Hastalardan alınan serum örneklerinde ADAb ve serum ilaç düzeylerine ELISA yöntemiyle bakıldı. Hastalar ilaca bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar yönünden sorgulandı ve bilgileri kaydedildi. Takiben hastalar ilaç allerjisi yönünden deri testi yapılması amacıyla Göğüs Hastalıkları İmmünoloji ve Allerji BD'na yönlendirildi.

Sonuçlar

Etanersept ve Adalimumab kullananlarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ile deri testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,02$). İnfliksimab kullananlarda ise bu ilişki saptanmamıştır. Biyolojik ilaç kullanan tüm hastalarda deri testi pozitifliği ile ADA_b gelişimi ve hastalık aktivasyon skorları arasında bir ilişki saptanmamıştır ve deri testi pozitifliği genellikle ilaç düzeyi normal olan hastalarda pozitif saptanmıştır.

ABSTRACT

Purpose

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a), a proinflammatory cytokine, play important roles in the pathogenesis of many inflammatory disease. Anti-TNF drugs show to act by antagonizing TNF-alpha. These drugs have a lot of side effects including hypersensitivity reactions against this medicine and autoantibody which occur under this treatment. For these reasons, their use in rheumatismal diseases has failed. The clinical response to treatment and serious adverse events are also seen. About the relation between drug hypersensitivity reactions and the development of autoantibody against drugs, there was very little work in the literature. In this study; the primary purpose: To investigate whether the relationship between antibodies against the drug during treatment with anti-TNF (ADAb) and the development of hypersensitivity reactions to drugs. The secondary purposes: To investigate the relationship between the development of ADAb and the drug serum levels and disease activity; and to investigate the relationship between the drug hypersensitivity and disease activity and usage time of anti-TNF.

Materials and Methods

For this study 69 AS patients and 46 RA patients from Ankara University Faculty of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation / Rheumatology follow up clinic was taken. While 25 patients of AS have used infliximab, 21 have adalimumab and 23 have etanercept; 9 of RA patients have used infliximab, 20 have adalimumab and 17 have etanercept. In first visit, the patient's demographic data were recorded including age, sex, duration of disease, a history of anti-TNF-time and dose of the drugs used simultaneously. Routine blood tests as ESR and CRP, BASDAI for AS patients and DAS28 for RA patients were assessed. Additionally, ADAb and drug levels in serum samples from patients were measured by ELISA. Patients were questioned for drug-induced allergic reactions and information was

recorded. After that, the patients were assessed in allergy immunology department for allergy tests.

Results

A statistically significant relationship between skin test and injection site reactions with etanercept and adalimumab were detected in use of etanercept and adalimumab (respectively $p=0.001$, $p=0.02$). This relationship in infliximab patients was not detected. There was no relation between the skin test positivity and development of ADA and disease activity scores in all patients. It was also detected that the skin test is usually positive in patients with normal drug levels.

Conclusion

This study demonstrates that patients who exhibit a hypersensitive reaction to anti-TNF drugs produce notably positive results to skin testing without maintaining a direct relationship to serum levels of ADA. There is a need for more comprehensive studies in this field.

KAYNAKLAR

1. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601– 608.
2. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50 (2):353-63.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108
4. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-72
5. Hochberg, Romatoid artritinin klinik özellikleri, in Romatoloji, Hochberg, Editor. 2011. p. 763-772.
6. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21 (5): 907-27.
7. Hochberg, Romatoid artritinin klinik özellikleri, in Romatoloji, Hochberg, Editor. 2011. p. 763-772.
8. Kutsal, Y. and M. Beyazova, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2011.
9. Ergin, S., Romatoid Artritinin Etiyopatogenez ve Patoloji, in Romatoloji, Y.P. Ataman Ş., Editor. 2012: Ankara. p. 457-468.
10. Heliövaara M, Aho K, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (7): 625-8.
11. Jorgensen, C. and J. Sany, Modulation of the immune response by the neuro-endocrine

12. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kontotasios K, Doumas S, Zamboulis C. Parvovirus B19 infections and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med* 2008; 19 (5): 314-8.
13. Al-Dahshan MA, Al-Dahshan TA. Hepatitis C virus infection associated arthritis. *J Egypt Soc Parasitol* 2012; 42 (1): 33-40.
14. Lipsky, P., İç Hastalıkları Prensipleri Harrison, Editor. 2004, Nobel Kitabevi.
15. Zvaifler, N., ed. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions. 12 ed., ed. W.K. DJ McCarty. 1993: Pennsylvania. 723-736.
16. Wildler, R., Rheumatoid Arthritis, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis., in *Primer on the Rheumatic Diseases*, R. Schumacher, Editor. 1993: Atlanta.
17. Harris, E., Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, in *Textbook of Rheumatology*, W. Kelley, et al., Editors. 1993: Philadelphia. p. 833-73.
18. Williams DG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Klippel JH, Dieppe PA *Rheumatology*. Mosby, London 1998; 9: 1-8.
19. Hillgin P, Allonore Y, Coste J, Renoux M, Kohan A. Reduced incidence and prevalans of atopy in rheumatoid arthritis. Results of case control study. *Rheumatology* 2000; 39 (9): 1020-6.
20. Kallberg, H., et al., Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*, 2007. 80 (5): p. 867-75.
21. Karlson, E.W., et al., Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69 (1): p. 54-60.
22. Stolt, P., et al., Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62 (9): p. 835-41.
23. Costenbader, K.H., et al., Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies:

evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther*, 2008. 10 (3): p. R52.

24. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21 (3): 279-283
25. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R133
26. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1069-1074
27. Ergin S. Romatoid Artrit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 1.basım. Güneş Tıp Kitabevi 2011; 2199-220.
28. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Immunology* 2006, 18:650-655
29. Wislowska, M., [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. *Przegl Lek*, 1996. 53 (10): p. 755-60.
30. Sato, K., Th17 cells and rheumatoid arthritis--from the standpoint of osteoclast differentiation. *Allergol Int*, 2008. 57 (2): p. 109-14.
31. Al-Shukaili, A.K. and A.A. Al-Jabri, Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. What is the link? *Saudi Med J*, 2006. 27 (11): p. 1642-9.
32. Vervoordeldonk, M.J. and P.P. Tak, Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2002. 4 (3): p. 208-17.
33. van de Sande, M.G., et al., Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70 (5): p. 772-7.
34. Klareskog, L., et al., A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006. 54 (1): p. 38-46.

35. Gümüşdiş, G., Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit, in Klinik Romatoloji El Kitabı, G. Gümüşdiş and E. Doğanavşargil, Editors. 2003: İzmir.
36. Şenel K., B.T., Romatoid Artritin Klinik Özellikleri, in Romatoloji, Y.P. Ataman Ş., Editor. 2012: Ankara. p. 469-481.
37. Allan S Wilk, M.J.F., Romatizmal hastalıklarda laboratuvar testler, in Romatoloji, Hochberg, Editor. 2011. p. 219-237.
38. Schur, P. and R. Shmerling, Laboratory tests in rheumatic disorders, in Rheumatology., Hochberg, Editor. 2003. p. 199-213.
39. Hobbs, K., Laboratory evaluation., in Starling G West, R. Secrets., Editor. 2003: Philadelphia. p. 52.
40. Robert, M.E., Immunochemical Methods, in Clinical Laboratory Medicine D.K. McClatchey., Editor. 2003. p. 213-259.
41. Arnett, F., et al., The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988. 31: p. 315-324.
41. Klareskog, L., A. Catrina, and S. Paget, Rheumatoid Arthritis. Lancet, 2009. 373: p. 659-72.
43. Aletaha, D., et al., 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum., 2010. Arthritis Rheum. 2010;62 (9):2569-81 (9): p. 2569-81.
44. Linden,S., Heijde.: Ankylosing Spondylitis. Kelley's Textbook of Rheumatology, (Eds) Ruddy,S., Haris,E.D., Sledge,C.B., Sixth Edition, Volume 2, Philadelphia, Saunders 2001, 1039- 1053
45. M Redwlalet; «Classification and epidemiology of spondyloarthritis,» %1 içinde Rheumatology Philadelphia Elsevier Mosby,2011,pp.1123-1127.
46. T. M. Alfonse ve N. Kalyani, «Integrative Structural Biomechanical Concepts of Ankylosing Spondylitis,» Arthritis, pp. 1-17, 2011.

47. M. Rudwaleit, H. Haibel ve X. Baraliakos, «The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort,» *Arthritis Rheum.*, cilt 60, no. 3, pp. 717-27, 2009.
48. Vernon-Roberts,B.: Ankylosing spondylitis: Pathology. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,J.H., Dieppe,P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:28.1-6
49. Khan,M.A.: Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,J.H.,Dieppe,P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994,3:25.1-10
50. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and insitu hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499
51. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Etiyoloji ve patogenezi. Enfeksiyon ve spondilartrit. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008;s.38-52
52. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis:current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571-91
53. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan spondilitin patogenezi. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008.s.21-37
54. F. Gandjbakhch, L. Terslev ve F. Joshua, «Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives,» *Arthritis Res Ther*, cilt 13, no. 6, p. R188, 2011.
55. Reveille, J.D., HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies.*Am J Med Sci*, 1998. 316 (4): p. 239-49
56. Özel S, Ünal B, Tetik S. Ankilozan spondilitte Ig A ve CRP düzeyleri: hastalıkaktivitesi ile ilişkileri. *Romatizma* 1995; 10 (2): 72-75

57. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 1197-1208
58. Arasıl,T.: Ankilozan Spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, (Eds) Beyazova,M.,Gökçe-Kutsal,Y., Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000, 1577-1591.
59. N. Dilşen, «Spondiloartropatiler,» %1 içinde İç Hastalıkları, 2007, pp. 2731-2739.
60. P. H. Bennett ve T. A. Burc, «Population studies of the rheumatic diseases,» Ann Intern Med, cilt 70, p. 433, 1969.
61. J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos, J. Brandt, J. Braun ve R. Burgados-Vargas, «The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis,» Ann Rheum Dis, cilt 68, p. ii1–ii44, 2009.
62. J. Braun, R. Van den Berg, X. Baraliakos, S. Özgöçmen ve D. Van der Heijde, «2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosin spondylitis,» Ann Rheum Dis, cilt 70, pp. 896-904, 2011.
63. B. Amor ve M. Dougados, «Criteria of the classification of spondyloarthropaties, » Rev Rheum Mal Osteoartic, cilt 57, pp. 85-9, 1990.
64. M. Dougados, S. Van der Linden ve B. Amor, «The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy,» Athritis Rheum, cilt 34, no. 10, pp. 1218-27, 1991.
65. J. Zochling, D. Van der Heijde ve R. Burgos-Vargas, «ASAS/EULAR recommendatitons for the management of ankylosing spondylitis.,» Ann Rheum Dis, cilt 65, no. 4, pp. 442-52, 2006.
66. Braun, J., Davis, J., Dougados, M., Sieper, J., van der Linden, S., ve van der Heijde, D., First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis, 2006. 65 (3): p. 316-20.

67. Zochling J, Van Der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis a systematic literature review for the asas/eular management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (4):423-32.
68. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM et al. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:188-199.
69. Cush JJ Cytokine inhibitors. In: Hochberg M, Silman A, Smolen A et al, eds. *Rheumatology*, 3rd ed. Edinburgh: Mosby, 2003:361-484
70. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117 (2):244-79.
71. Modi S, Soejima M. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2013 Jul;173 (1):8-17.
72. Chatzidakis I, Mamalaki C. T cells as sources and targets of TNF: implications for immunity and autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun* 2010; 11:105–118.
73. Zucali JR, Elfenbein GJ, Barth KC et al. Effects of human interleukin 1 and human tumor necrosis factor on human T lymphocyte colony formation. *J Clin Invest* 1987; 80:772–777.
74. St Clair EW, Van Der Heijde DM, Smolen IS et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-3443.
75. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of 55 infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo- controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
76. Ertenli İ, Kalyoncu U, Anti TNF ajanlara genel bakış, temel farklılıklar, Türkiye klinikleri *J Immunol Rheumatol-special Topics* 2010;3 (2)1-8

77. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363 (9410):675-81.
78. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46 (6): 1443-50.
79. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010;62 (3):674-82
80. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356 (9227):385-90.
81. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48 (1):35-45.
82. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54 (1):26-37
83. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (6):732-9.
84. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum* 2008;59 (1):32-41.

85. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52 (10):3279-89.
86. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum *Arthritis Rheum.* 1988 Aug;31 (8):1041-5.
87. Merck, Sharp, Dohmelt, Remicade, Summary Of Products Characteristics 2011, N.Thalayasingam J.D. isaacs/ Best Practice And Research Clinical Rheumatology 25 (2011)549-567
88. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 (6):789-96.
89. Steven Kozlowski, M.D., Janet Woodcock, M.D., Karen Midthun, M.D., and Rachel Behrman Sherman, M.D., M.P.H. The Nation's Biosimilars Program *N Engl J Med* 2011; 365:385-388.
90. CHMP, european medicine agency guideline on similar biological medicals. 2005.
91. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62 (1):22-32.
92. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* 1991 Dec;10 (13):4025-31.

93. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, Wassenberg S, Kapelle A, Listing J. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54 (11):3399-407.
94. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121 (5):1088-94.
95. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghrayeb J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993 Dec;36 (12):1681-90.
96. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352 (4):351-61.
97. Gabriela Franco Salinas¹, Leen De Rycke^{1,2}, Barbara Barendregt³, Jacqueline E Paramarta¹, Hulda Hreggvidsdottir¹, Tineke Cantaert^{1,4}, Mirjam van der Burg³, Paul P Tak^{1,5}, Dominique Baeten¹ Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses *Ann Rheum Dis* 2011-201270.
98. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus.* 2009 Jan;2.
99. Silvia Kirchner, Ernst Holler, Silvia Haffner, Reinhard Andreesen. Effect of different tumor necrosis factor (TNF) reactive agents on reverse signaling of membrane integrated TNF in monocytes. 21 October 2004, Pages 67–74.
100. Beam; Kamen; Salfeld; J. Comparison of Adalimumab (D2E7), Infliximab, and Etanercept in the Prevention of Polyarthritis in a Transgenic Murine Model of Rheumatoid Arthritis. 2002.
101. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G.

- Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 1;108 (9):3731-6.
102. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15 (8):1264-75.
 103. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *1998 J Rheumatol* 25: 8: 1544
 104. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen J Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response, *J Immunol*. 1983 Feb;130 (2):722-6.
 105. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009 Apr;39 (4):469-77.
 106. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41 (9):1552
 107. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54 (12):3782-9.
 108. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, Dijkmans BA, Aarden L, Wolbink GJ Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305 (14):1460-8.
 109. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47 (4):507-13.

110. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, Tsukamoto H, Harashima S, Kikuchi Y, Otsuka J, Okamura S, Fujita S, Harada M. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-alpha. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128 (2):376-92.
111. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56 (1):13-20.
112. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Sep;45 (9):1121-4.
113. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C; B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56 (5):1417-23.
114. USB pharma Ltd, cimzia, summery of products characteristics 2011, N.Thalayasingam J.D. isaacs/ Best Practice And Research Clinical Rheumatology 25 (2011)549-567.
115. CA Wijbrandts, M G W Dijkgraaf, M C Kraan, M Vinkenoog, T J Smeets, H Dinant, K Vos, WF Lems, G J Wolbink, D Sijpkens, BA C Dijkmans, and P P Tak. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor α expression in the synovium. *Ann Rheum Dis*. 2008 August; 67 (8): 1139–1144.
116. Y Tanaka¹, T Takeuchi², T Mimori³, K Saito¹, M Nawata¹, H Kameda⁴, T Nojima³, N Miyasaka⁵, T Koike⁶, Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1286-1291
117. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis

- factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374 (9685):210-21.
118. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study Group. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63 (7):1812-22.
 119. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-20.
 120. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol*. 2011;21 (5):667-74.
 121. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, Romagnani S, Maggi E. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*. 2010;65 (5):657-61.
 122. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–1602.
 123. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3432–3443.
 124. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354: 1932–1939.
 125. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601– 608.

126. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186–191. (abstract).
127. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:156–161.
128. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J*. 2009 Nov;102 (11):1133-40.
129. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955–1958.
130. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, Histological, and Immunophenotypic Characteristics of Injection Site Reactions Associated With Etanercept: A Recombinant Tumor Necrosis Factor α Receptor: Fc Fusion Protein. *Arch Dermatol*. 2001;137 (7):893-9.
131. Murdaca G, Spano F, Puppo F. Selective TNF- α inhibitor-induced injection site reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (2):187-93.
132. González-López MA, Martínez-Taboada VM, González-Vela MC, Blanco R, Fernández-Llaca H, Rodríguez-Valverde V, Val-Bernal JF. Recall injection site reactions associated with etanercept therapy: report of two new cases with immunohistochemical analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32 (6):672-4.
133. Werth VP, Levinson AI. Etanercept-induced injection site reactions. mechanistic insights from clinical findings and immunohistochemistry. *Arch Dermatol*. 2001;137 (7):953-5.
134. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, et al. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66 (9):1256-7.
135. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active

- rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50 (2):353-63.
136. Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor- α antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7 (5):393-403.
 137. Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, et al. Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol* 2012; In press.
 138. Benucci M, Manfredi M, Testi S, et al. Spondyloarthritis presenting with an allergic immediate systemic reaction to adalimumab in a woman: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:155.
 139. Beuthien W, Mellinghoff HU, von Kempis J. Skin Reaction to Adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004;50 (5):1690-2.
 140. Borchers AT, Leibushor N, Cheema GS, Naguwa SM, Gershwin ME. Immunemediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2011;37:273-88.
 141. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1445-52.
 142. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Nov;68 (11):1739-45.
 143. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, Dijkmans BA, Aarden L, Wolbink GJ. Development of anti-drug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011 Apr 13;305 (14):1460-8.
 144. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M,

- Fischkoff S, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004 May; 63 (5):508-16.
145. Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358:1109–17.
146. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65:657–61.
147. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F et al. Drug-Specific Th2 cells and IgE antibodies in a patient with anaphylaxis to rituximab. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159:321–6.
148. Matucci, S. Pratesi, G. Petroni, F. Nencini, G. Virgili, M. Milla, E. Maggi and A. Vultaggio. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab *Clinical & Experimental Allergy*, 2013; 43, 659–664.
149. Alessandra Vultaggio, Francesca Nencini, Sara Pratesi, Giulia Petroni, Enrico Maggi, and Andrea Matucci. Manifestations of Antidrug Antibodies Response