



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTI-TNF- $\alpha$  TEDAVİ İLE REMİSYON SAĞLANMIŞ VE  
TEDAVİSİ KESİLMİŞ ROMATOİD ARTRİT, ANKİLOZAN  
SPONDİLİT VE PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDAKİ  
HASTALIK SÜRECİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan DİK KUTLU

Bursa – 2014



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTI-TNF- $\alpha$  TEDAVİ İLE REMİSYON SAĞLANMIŞ VE  
TEDAVİSİ KESİLMİŞ ROMATOİD ARTRİT, ANKİLOZAN  
SPONDİLİT VE PSÖRİYATİK ARTRİT HASTALARINDAKİ  
HASTALIK SÜRECİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan DİK KUTLU

Danışman: Doç. Dr. H. Ediz DALKILIÇ

Bursa – 2014

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Romatoid Artrit.....	1
Ankilozan Spondilit.....	11
Psöriatik Artrit.....	22
Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Bunu Hedef Alan Tedaviler.....	27
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	37
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	58
Teşekkür.....	70
Özgeçmiş.....	71

## ÖZET

Romatoid Artrit (RA), Psöriatik Artrit (PsA) ve Ankilozan Spondilit (AS) kronik, inflamatuvar, etiyolojilerin tam aydınlatılmadığı sistemik hastalıklardır. Yetersiz tedavi edilen hastalarda zamanla eroziv hastalık ortaya çıkmakta, ilerleyici seyir sonunda fonksiyon, iş gücü kaybı ve sakatlık gelişmekte ve hatta bazı geniş serilerde mortalitede artış belirtilmektedir. Bugün için bu hastalıkların kesin bir tedavisi olmamakla birlikte özellikle son 10-15 yılda tedavi açısından çok önemli ilerlemeler elde edilmiştir. Çalışmalarda RA, PsA ve AS'nin patogenezinde proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör-alfa'nın (TNF- $\alpha$ ) kıkırdak ve kemik hasarında önemli rol oynadığı gösterilmiş, önce RA sonra AS ve PsA'de anti-TNF- $\alpha$  ajanlar kullanıma girmiştir. Bunlardan etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertozilumab Amerika Ulusal Gıda ve İlaç Kurulu (FDA) onayı almışlardır. Ancak bu TNF inhibitörlerinin (TNFi) -bu ajanların tüberküloz aktivasyonu ve enfeksiyon sıklığını arttırması, malignite riski ile ilgili endişeler, yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle- kullanımını uzun yıllar akıllarda soru işaretleri oluşturmuş, klinik kullanım ve tecrübe arttıkça bu ilaçlara olan güven de artmıştır. Tedavideki ana hedefin ilaçsız remisyon olması ve TNFi ile ilgili tartışmalar, hekimleri hastalık remisyonuna girdiğinde tedaviyi keserek hastaları izleme yoluna gitmeye teşvik etmiştir. Bu süreçte, günlük pratikte TNFi ileri evre hastalara başlanmış olduğundan olsa gerek çoğu hastada hastalıkların reaktivasyonu ile karşılaşmıştır. Biz bu çalışmada TNFi ile remisyonunda iken herhangi bir nedenle tedavisi kesilmiş olan RA, PsA ve AS tanılı hastalarda hastalıklarının nasıl bir seyir izlediğini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş olan 37 AS, 22 RA ve 5 PsA hastası dahil edildi. Bu hastalar etanersept, infliksimab ya da adalimumab tedavilerinden herhangi birini kullanıyorken remisyon sağlanmış, takipte herhangi bir nedenle TNFi kesilmiş ve poliklinik izlemi devam etmiş

olan hastalardı. AS tanısı ile izlenen hasta grubu için remisyon ve reaktivasyon kararı verilirken Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI), RA tanısı ile izlenen hasta grubu için Disease Activity Score (DAS28), PsA hasta grubu için Classification Criteria For Psoriatic Arthritis (CASPAR) kriterleri kullanıldı. Hastalık şiddeti ile ilgili kararlar, çalışmaya dahil edilen AS hasta grubundaki bireylerin kontrol için polikliniğe her geldiklerinde doldurmuş olduğu BASDAI için evvelce hazırlanmış olan değerlendirme formlarına göre verildi.

Çalışmamızda TNFi tedavisinin kesilmesiyle hastaların büyük çoğunluğunda reaktivasyon geliştiğini saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, anti-TNF- $\alpha$  , TNFi, reaktivasyon.

**+ Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Who Achieved Remission with Anti-TNF- $\alpha$  Therapy and Whose Therapy Had Been Withdrawn for Any Reason**

Rheumatoid arthritis (RA), Psoriatic arthritis (PsA), and Ankylosing spondylitis (AS) are chronic systemic inflammatory diseases with unclear etiologies. Erosive diseases occur in the insufficiently treated patients in time, functional and workforce loss and disability develop after progressive course, moreover, increased mortality has been reported in some broad series. Although there is still no definitive treatment of these diseases for the day, considerable advancements have been obtained for the medication, exclusively in the last 10-15 years. The studies have shown that the tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) which is a proinflammatory cytokine in the pathogenesis of RA, PsA, and AS has got a significant role in the cartilage and bone damage, and anti-TNF agents have come into use firstly in RA and then in AS and PsA. Those of etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab and certolizumab have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA). However - since TNF inhibitors (TNFi) increase the tuberculosis activation and the infection frequency, and because of ongoing questions about malignity risk, and also since they are high cost treatments - the usage of them kept question marks in minds for years, and as the clinical usage and the experience rose up, trust in them increased, too. Since the main goal in the treatment is drug-free remission and also because of the disputes about the TNFi, the clinicians have chosed to discontinue the medication and to follow the patients, when remission occurred. In this course, maybe just because the TNFi therapy has been started in the patients who have been in the advanced stage in everyday practice, reactivation of the diseases occurred in most of the patients. In this study, we aimed to manifest the course of the diseases in the patients with RA, PsA, or AS diagnosis whose treatment have been discontinued by any reason during the remission with TNFi.

37 AS, 22 RA and 5 PsA patients who had come to the polyclinic of the Division of Rheumatology of the Faculty of Medicine, Uludağ University, between January 2000 and December 2013 were included in the study. These were the patients in whom, remission was obtained during they were receiving either of etanercept, infliximab or adalimumab, and TNFi has been discontinued for any reason in monitoring, and whose follow up in the polyclinic has been continued. To determine the remission and the reactivation, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) for the patient group with AS diagnosis, and Disease Activity Score (DAS28) score for the patient group with RA diagnosis, and Classification Criteria For Psoriatic Arthritis (CASPAR) for the the patient group with PsA diagnosis, were used. The estimation of the frequency of the disease was done according to the assestment forms which had been recently prepared for the BASDAI, and had been filled at each polyclinic control visit by each member of AS patient group included to the study.

We have determined in our study, that reactivation occured in the majority of the patients after withdrawal of TNFi threapy.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Anti-TNF- $\alpha$ , TNFi, reactivation.

## **GİRİŞ**

Romatoid Artrit (RA), Psöriatik Artrit (PsA) ve Ankilozan Spondilit (AS) kronik, inflamatuvar, ilerleyici ve etiyolojilerinin tam aydınlatılmadığı sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar kontrol altına alınmadığında kronik seyir devam etmekte, eklem hasarı ilerlemekte ve hatta sistemik tutulum ortaya çıkmaktadır. Etkin bir tedavi ile zamanla gelişebilecek fonksiyon ve iş gücü kaybı ile sakatlıkların ya da organ tutulumlarının önüne geçilebilmekte, morbidite ve mortalite önemli ölçüde azalmaktadır (1-3). Geçtiğimiz yıllarda muhtelif romatizmal hastalıkların immünopatofizyolojik temelini tasvir eden buluşlar biyofarmasötik gelişimle birleştiğinde, biyolojik tedavi biliminin işin içine dahil olmasına imkan vermiştir. Romatoid sinovya zarında mesela, TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi anahtar proinflamatuvar sitokinlerin artışı keşfedilmiştir. Bu anahtar mediyatörleri hedef alan ajanların, bilhassa da TNFi'nin, RA hastalarının ve diğer sistemik inflamatuvar bozuklukların tedavisinde kayda değer tesiri vardır. TNF inhibitörlerinin sadece hastalığın iz ve semptomlarını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini muhafaza ve hastalığın ilerlemesini engellemedeki yeterliliği, hem hekimlerin hem hastaların antiromatizmal tedaviye bağlı beklentilerini değiştirmiştir (4-6).

### **Genel Bilgiler**

#### **Romatoid Artrit**

RA primer hedefin sinovyum olduğu ancak eklem dışı bulgularla da gidebilen infamatuvar otoimmün bir hastalıktır (7). Yoğun çalışmalara rağmen, RA'nın nedeni hala anlaşılabilmiş değildir (1,8-10). Genellikle çevre eklemleri simetrik tutan inatçı inflamatuvar sinovit tabloya hakimdir (11).



## **Epidemiyoloji**

RA, bütün dünya da genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen, en sık rastlanan inflamatuvar artrittir (12). İnsidans erkeklerde 45 yaşından sonra artmaktadır, kadınlarda ise 45 yaşına kadar artmakta daha sonra ise bir plato çizip 75 yaşından sonra düşmektedir (13). Hastaların %80'inde klinik 35-50 yaşları arasında gelişmektedir (14). Kadınların erkeklere oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (13,15-17). Cinsiyet farklılığının temeli bilinmemekte, ancak hormonal durumun immün fonksiyon üzerine etkileri üzerinde durulmaktadır (18).

İkizlerle yapılan çalışmalarda RA gelişiminde genetik faktörlerin yaklaşık %50-60 oranında rol oynadığını göstermektedir (19). Monozigot ikizlerde RA olma olasılığı %15 iken dizigot ikizlerde bu oran %4'tür (20). Birinci derece yakınlarında RA olanlarda hastalık riski 1,5 kat artmaktadır (19).

Sınıf II majör histokompabilite kompleks alleli HLA-DR4 ve ilişkili alleller RA için bilinen başlıca genetik risk faktörleridir. Bununla birlikte; İsrail'i Yahudiler, Asya'lı Hintliler, Kuzey Amerika'nın Yakima yerlileri gibi bazı toplumlarda, hastalık gelişimi ile HLA-DR4 arasında ilişki bulunmamaktadır. Bu bireylerde RA ile yakın ilişkili HLA-DR1 arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Farklı toplumlarda HLA-DR10, HLA-DR9 ve HLA-DR3 ile ilişki bulunmaktadır (14,21,22). Benzer genetik zemini olan gruplarda, hastalık insidansı ve şiddeti üzerinde iklim ve kentleşmenin başlıca belirleyici faktörler olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır. Sigara içmenin, HLA-B1 yatkınlık allelini eksprese eden kişilerde, RA için bir risk oluşturduğu açıkça ortaya konmuştur (14,23).

## **Etiyoloji**

Mevcut bilgilere dayanarak, bazı çevresel uyarıların, muhtemelen virüslerin uygun genetik geçmişi olan bireyleri infekte ettiği ve bazı mekanizmalarla inflamatuvar yanıtı başlattığı düşünülmektedir (24). Yine

travma, stres, cinsiyet, endokrin, metabolik, nutrisyonel ve psikososyal faktörler de etiyolojide suçlanmaktadır (12,17,25). Ancak kesin neden hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

RA etiyolojisinde suçlanan enfeksiyöz ajanlar başlıca Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirus, Parvovirüs B19, Rubella, mikobakteriler, mikoplazma ve enterik bakterilerdir. Yine bir retrovirüs olan insan T-lenfotrofik virüs-1 (HTLV-1) transgenik farelerde sinovite sebep olmuştur (16).

RF'nin bir otoantikor olarak tanımlanması ve karakterinin belirlenmesi, otoimmünitenin RA'da rol oynadığına ait ilk direkt kanıttır. Daha sonra RA'daki genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50'sinden HLA bölgesinin sorumlu olduğu görülmüştür. Kartilaj antijenleri, ısı-şok proteinleri, ağır zincir bağlayıcı protein, HnRNP-A2, glukoz-6-fosfoizomeraz olası otoantijenlerdir (16,26).

### **Patogenez**

RA'da immün aktivasyonun primer hedefi sinovyumdur (27). Sinovyumun özellikle T hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ve sinovyal intimal çizgi hiperplazisi hastalığın özellikleridir (28,29).

Romatoid sinovyumun kıkırdak, kemik ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda kümeleşirler (30). Sinovyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) fibroblast benzeri sinovyal hücrelerin çoğalmasına, kondrosit matriks üretiminin azalmasına ve metalloproteinaz (MMP) üretiminin artışına neden olur. IL-1, TNF- $\alpha$ 'ya göre daha fazla eklem hasarına yol açar. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T-hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, inflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olurlar (31,32).

İnflamatuvar pannus kapsüler sınıra dayandığında komşu kıkırdak ve kemikte invazyon meydana gelir. Bu durum radyolojik incelemede, romatoid

artrit için tipik olan marjinal erozyon şeklinde görülür (33). Yakın dönemde elde edilen kanıtlar, sinovyumda oluşturulan siklik sitrülinize peptide (CCP) karşı antikörlerin, romatoid sinovitte rolü olabileceğini düşündürmektedir(14). İnflamasyon osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden, Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1 ve TNF- $\alpha$  romatoid sinovyumda bulunmuştur. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , RANKL üretimini artırır ve her ikisi de osteoblast apoptozunu artırarak yeni kemik yapımını engeller (34). Romatoid sinovyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri, RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini artırırlar. RA'da bu inflamatuvar sitokinler sinovyumda, sinovyal sıvıda ve sistemik dolaşımda artarak rezorpsiyonun artması ve kemik yapımının azalması sonucunda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açarlar (31,32).

Proliferatif sinovit, tendonları infiltre eder, nodüller oluşturur, yapısal özelliklerini değiştirir, fonksiyon bozukluğuna ve bazen de spontan rüptürlere neden olur. Romatoid artritli hastaların %50 kadarında el ve el bileği tendonlarını çevreleyen tenosinovyal dokularda çoğalma görülür (35).

Sonuç olarak RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinoviositler MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (36). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- $\alpha$  üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar, yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (37,38).

### **Tanı Kriterleri**

RA tanısı için uzun süre 1987 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) kriterleri (Tablo 1) kullanılmakta iken bu

kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 yılında yeni kriterler belirlendi (Tablo 2) (39,40).

**Tablo-1:** 1987 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.

1. Eklemlerde veya çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. Doktor tarafından gözlemlenen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit varlığı (Proksimal Interfalangial Eklem (PIF), Metakarpofalangial eklem (MKF), el bileği, diz, dirsek, ayak bileği ve metatarsofalangial eklem (MTF) bölgelerinde)
3. El eklemlerinde artrit (PIF, MKF, el bileği)
4. Simetrik artrit
5. Romatoid nodül
6. Serumda Romatoid Faktör (RF) pozitifliği
7. El ve/veya el bileği eklemlerinde radyolojik erozyon ve/veya dekalsifikasyon

\* 1'den 4'e kadar olan kriterler en az 6 hafta süreyle devam etmeli.

\*\* RA tanısı için 4 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir.

**Tablo-2:** 2010 Amerika Romatoloji Derneği (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.

1.En az bir eklemden sinovit	
2.Sinovit başka bir nedene bağlı olmamalı (sistemik lupus eritematozus, psöriatik artrit, gut)	
En az 6-10 skor;	
<b>A <u>Eklemlerin tutulumu</u></b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (±büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
<b>B <u>Seroloji</u> (Sınıflandırma için elde en az bir test sonucu olmalı)</b>	
Romatoid Faktör (RF) – ve Anti-citrullinated protein antibody (ACPA) -	0
Düşük + RF/ düşük + ACPA	2
Yüksek + RF/ yüksek + ACPA	3
<b>C <u>Akut Faz Reaktanları</u></b>	
Normal C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	0
Anormal CRP/ anormal ESR	1
<b>D <u>Semptomların Süresi</u></b>	
< 6 hafta	0
6 hafta / >6 hafta	1

2010 ACR/EULAR RA tanı kriterlerine göre, en az bir eklemden sinovit ve tablo-2'deki puanlamaya göre 6-10 arası puan varsa ve sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa kesin RA'dır. Bu kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi %70'dir.

### **Klinik**

RA genellikle yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, halsizlik, depresyon, kilo kaybı, ateş, yaygın kas ağrısı gibi semptomlar olabilir. Bazı hastalarda eklem tutulumu asimetrik kalabilirken simetrik tutulum daha tipiktir. Genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetri daha belirgin hale gelir (1,10,13-15). Eklem tutulumundaki simetrimin nedeni, eklemlerdeki terminal sinir uçlarında nöropeptitlerin bilateral serbest kalmasıyla ilgili olabilir (41-43).

RA'da ilk olarak metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), metatarsofalangeal eklemler ve el bilekleri tutulur (44). Diz, dirsek, kalça, omuz, atlantoaksiyal, temporomandibüler, krikoaritenoid (nadir) eklemler diğer etkilenen bölgelerdir.

Efüzyon ve eritem erken dönem, ankiloz ve subluksasyon geç dönem eklem bulguları olarak karşımıza çıkabilir. İlerlemiş hastalıkta ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri gözlemlenebilir (45).

RA'nın eklem dışı komplikasyonları subkutan nodüller, plevral efüzyon, parankimal pulmoner nodüller, interstisyel fibrozis, perikardit, koroner arter hastalığı, keratokonjunktivitis sicca (%10-35), episklerit, sklerit, tuzak nöropatileri, servikal miyelopati, romatoid vaskülit, sekonder amiloidoz, felty sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir. Tüm RA'lı hastalar için malignite açısından artmış bir risk söz konusudur (1).

### **Laboratuvar**

RA tanısı için spesifik bir test yoktur. Bununla beraber Ig'nin Fc parçası ile reaktivasyon veren bir otoantikor olan romatoid faktör (RF)

hastaların üçte ikisinden fazlasında bulunur. Ancak RF sağlıklı insanların %5'inde bulunduğundan RA için özgün değildir. RF sıklığı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üzeri bireylerin %10-20'sinde test pozitifdir. RA dışında sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, lenfoma, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibroz, infeksiyöz mononukleoz, hepatit b, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, viseral layşmanyazis, şistozomiyazis ve malarya da RF pozitifliğine neden olabilir (14). Yüksek titrede RF pozitifliği daha ağır bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (46). Antinükleer antikorlar da RA'lı hastaların serumlarında %15-20 oranında gözlenebilir.

Siklik sitrülünize peptid antikor (Anti-CCP) son yıllarda tanımlanmış ve 2010 RA sınıflama kriterleri arasında yer almış olan önemli bir serolojik testtir. RF ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahiptir ancak özgünlüğü %95'leri geçmektedir. RF'ye benzer şekilde daha ağır bir hastalık seyri gösterebilir.

Genellikle anemi ve lökositoz hastalık aktivitesi ile koreledir. Eozinofili saptanırsa, genellikle ciddi sistemik hastalığa işaret eder (14). RA'ya eşlik edebilecek diğer laboratuvar bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo-3:** Romatoid artrit laboratuvar bulguları.

- Hafif lökositozla beraber normal beyaz küre dağılımı
- Trombositoz
- Normokrom normositer veya normokrom mikrositer hafif anemi (hemoglobin 10 mg/dl)
- Eritrosit sedimentasyon hızı artışı ve yüksek C reaktif protein

## Kötü Prognoz Göstergeleri

- Yüksek akut faz reaktanları
- Yüksek titrede RF ve/veya anti-CCP pozitifliği
- Eklem dışı tutulum
- HLA-DR4 ve HLA-DR1 pozitifliği
- Kadın cinsiyet
- İleri yaşta başlangıç
- Sinsi başlangıç
- Romatoid nodül
- Uzun süreli kronik sinovit
- Düşük eğitim seviyesi veya sosyo ekonomik düzey
- CD4 (+) , CD28 (-) T hücrelerinin varlığı
- Düşük fonksiyonel kapasite ölçümleri
- Çok sayıda eklem tutulumu
- Büyük eklem tutulumu
- Düzenli tedavi almayan hastalar
- Düzenli tedaviye rağmen dirençli hastalar
- Görüntüleme hasar bulgularının erken ortaya çıkması
- Komorbid hastalıkların olması

RA'lı hastalarda kullanılan Disease Activity Score (DAS28), 28 eklem muayenesinde hassas ve şiş eklem sayısı, ESR veya CRP ve genel sağlık değerlendirilmesi (Visual Analog Score (VAS) ile) belirlenerek bir formülle hesaplanır. DAS28 değerlendirmesinde,  $\leq 3,2$  düşük hastalık aktivitesi,  $> 3,2$  ile  $\leq 5,1$  orta şiddette hastalık aktivitesi,  $> 5,1$  ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir (47). DAS28  $\leq 2,6$  remisyon olarak kabul edilir. VAS hastanın kendini genel olarak değerlendirmesine dayanan ağrıya yönelik yapılan skorlamadır. Bu aktivite skorları, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve ilaç dozlarının ayarlanmasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır.



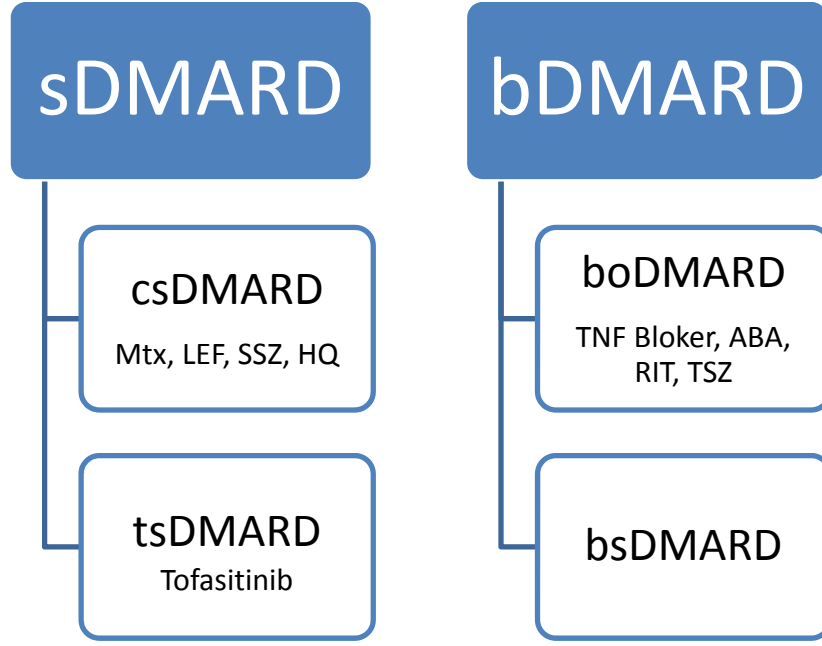
## Tedavi

RA'nın tedavisinin amaçları ağrının hafifletilmesi, inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların idame ettirilmesi ve sistemik tutulumun kontrolüdür. Ağrının kontrolünde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve glukokortikoidler özellikle çabuk etki göstermeleri nedeniyle başlangıçta tercih edilmektedir (14).

RA'da erken tanı ve tedavi ilk hedef olmalıdır. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, inflamatuvar sürecin neden olduğu belirti ve bulguların hafifletilmesinde hızla etkili olabilir ancak hastalığın ilerlemesi üzerine etkileri gösterilmemiştir. Düşük doz glukokortikoidler ise ağrı ve inflamasyonu baskılayarak uzun dönemde kemik erozyonu gelişim ve ilerlemesini de yavaşlatabilmektedirler. Ayrıca düşük doz glukokortikoidler, metotreksat gibi ilaçların hem anti-inflamatuvar hem de kemik hasarı üzerindeki koruyucu etkisini arttırabilir.

RA tedavisinde esas önemli grup, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlardır (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARD). Eskiden metotreksat (MTX), hidrosiklorokin, salazoprin (SSZ), altın tuzları ve penisilamin DMARD adı altında anılırken günümüzde DMARD' lar sentetik ve biyolojik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Metotreksat, leflunomid, salazopyrin, hidrosiklorokin, tofasitinib sentetik DMARD; abatasept, ritüksimab, tocilizumab ve TNFi ajanlar ise biyolojik DMARD şeklinde anılmaktadır. RA tedavisinde kullanılan ilaçların yeni sınıflandırması Şekil-1'de özetlenmiştir.

Ortez, yardımcı cihazlar ve cerrahi de bazı olgularda gerekli olabilmektedir.

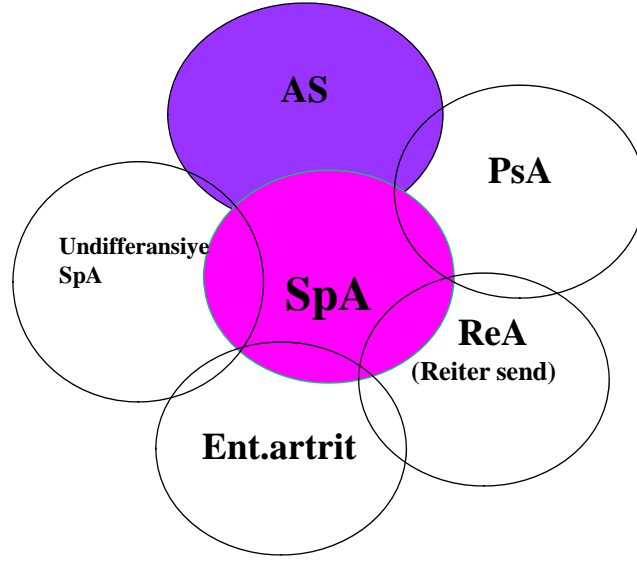


**Şekil-1:** RA tedavisinde kullanılan ilaçların yeni sınıflandırması.

**sDMARD:** Sentetik DMARD, **bDMARD:** Biyolojik DMARD, **csDMARD:** Konvansiyonel sentetik DMARD, **tsDMARD:**Target sentetik DMARD, **boDMARD:** Biyolojik origin DMARD, **bsDMARD:** Biosimilar DMARD, **Mtx:** Metotreksat; **LEF:** Leflunomid, **SSZ:** Salazopyrin, **HQ:** Hidrosiklorokin, **ABA:** Abatasept, **RIT:** Ritüksimab, **TSZ:** Tocilizumab.

### Ankilozan Spondilit

Köprüleşme anlamına gelen ankiloz ve omurga anlamına gelen spondil kelimelerinin birleşiminden oluşan ankilozan spondilit primer olarak omurga ve sakroiliak eklemleri tutan sistemik, idiopatik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle erken evrelerde sakroiliak eklemleri etkilerken daha geç evrelerde aksiyal iskeleti de tutabilir. Özellikle büyük eklemlerin etkilendiği periferik eklem tutulumu da önemli bir özellik olabilir (2). Spondiloartropati (SpA) grubu hastalıklar arasında başta gelmektedir.



**Şekil-2:** Spondiloartropati grubu hastalıklar. **SpA:** Spondiloartropati, **AS:** Ankilozan spondilit, **PsA:** Psöriatik artrit, **Ent.artrit:** Enteropatik artrit, **ReA:** Reaktif artrit.

### Epidemiyoloji

Ülkemizde yapılan bir prevelans çalışmasında AS prevelansının %0,49 olduğu saptanmıştır (48). Tüm dünyada ise prevelansı kesin bilinmemekle beraber %0,05-0,23 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (49). AS gelişimi ile HLA B27 arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır. AS'li olgularda %90-95 HLA B27 pozitifliği saptanırken normal bireylerde bu oran %4-7 arasında değişmektedir. HLA B27 pozitif bireylerde AS ise %5-10 olarak bildirilmektedir (50-52). Kadınlara nazaran erkeklerde 3-5 kat daha fazla görülmektedir (53-55). Genellikle yaşamın ikinci ya da üçüncü dekadında başlar (56). 45 yaşından sonra görülme olasılığı oldukça nadirdir.

## **Etiyoloji**

Kesin etiyoloji belli değildir. HLA B27 doku grubu ile güçlü bir ilişki olması, diğer romatolojik hastalıklara göre genetik faktörlerin daha ön planda rol oynadığını düşündürmektedir. Çevresel faktörlerden özellikle bazı infeksiyon etkenlerinin tetikleyici rol oynayabileceği belirtilmekle birlikte etyolojideki rolleri tam açıklığa kavuşmamıştır. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, AS'li hastalarda Klebsiella pneumoniae'ye karşı oluşan immünooglobulin IgG ve IgA antikor düzeylerinin arttığı görülmüştür (57).

## **Patogenez**

AS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, genel olarak immün aracılıklı bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. AS' nin eklem kıkırdağı, ligament ve kemiğe yapışan diğer yapılarda başladığı düşünülmektedir (56). Çeşitli çevresel ajanların genetik faktörlerle etkileşime girmesi sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar sürecin kemikler ve tendonların kemiğe yapıştığı yer olan entezis ile göz ve gastrointestinal mukoza gibi eklem dışı dokulardaki doku hasarının sebebi olduğu düşünülmektedir (58,59). Karakteristik olarak ilk aksiyel değişiklik sakroiliak eklemdir ve sakroiliit genellikle bilateraldir. Sindesmofit oluşumu, vertebra cisimlerinde kareleşme, vertebra son plak yıkımı ve aşil tendiniti gibi entezitise bağlı değişiklikler AS' deki tipik bulguları oluşturur (60,61). İnflamasyonlu sakroiliak eklem özellikle hastalığın erken dönemlerinde CD4(+) ve CD8(+) T hücreleri ve makrofajlarla infiltridir ve eklemdaki TNF- $\alpha$  düzeyleri artmıştır. Daha ileri lezyonlarda bol miktarda TGF-beta bulunur (56). HLA B27 AS için en iyi tanınan genetik duyarlılık faktörüdür ve HLA B27 molekülünün patogenez içindeki muhtemel mekanizmasının CD8 yüzey markırı eksprese eden T hücrelerine artritogenik peptit diye de bilinen klasik antijen sunumu olduğu düşünülmektedir.

## Klinik

- İnflamatuvar spinal ağrı
  - Başlangıcın 40 yaşın altında olması
  - Sinsi başlangıç
  - En az 3 ay sürmesi
  - Sabah tutukluğu
  - Egzersiz ile düzelme
  - İstirahatle düzelme olmaması
- Artrit
- Daktilit
- NSAİ'lara iyi yanıt
- HLA B27+
- CRP yüksekliği
- Göğüs ağrısı
- Gluteal bölgenin bir sağında bir solunda ağrı
- Akut anterior üveit
- Sinovitis (alt ekstremelerde hakim, asimetrik)
- Entezitis (topuk, plantar)
- Radyografik sakroileitis
- Aile öyküsü olması
  - Ankilozan spondilit
  - Kronik inflamatuvar barsak hastalığı
  - Psöriasis
- Duyarlılık (kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak krsitalar, büyük trokanterler, iskiyal tuberositaslar, tibiyaal tüberküller veya topuklar)

1984 yılında daha önce var olan kriterlerin AS'li hastaların yakınları ve toplumdaki kontrol denekleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar baz alınarak modifiye New York kriterleri formüle edilmiştir (62).

**Tablo-4:** Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri.

<p>1.Klinik Kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Egzersiz ile düzelen ve istirahat ile geçmeyen 3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve tutukluk.</li><li>- Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması.</li><li>- Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre azalma.</li></ul> <p>2.Radyolojik Kriter:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- İki taraflı evre 2-4 veya tek taraflı evre 3-4 sakroileit.</li></ul>
---

\*Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da hiçbir klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterlerin tespit edilmesi ise olası AS tanısına işaret eder

Ancak daha sonraları NewYork kriterlerinin erken AS konusunda çok geride kaldığı gözlenmiş, arada tanımlanan bazı kriterlerden sonra en son The Assesment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) 2009 kriterleri yayınlanmıştır.



**Şekil-3:** Aksiyel spondiloartropati (SpA) için The Assesment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) 2009 kriterleri.

## **Kas - İskelet Sistemi Dışı Sistemik Bulgular**

Göz tutulumu: Akut anterior üveit veya iridosiklit şeklinde karşımıza çıkar. En sık görülen eklem dışı bulgu akut ön üveittir; hastaların %40'ında ortaya çıkar ve spondilitten önce görülebilir. Göz inflamasyonunun başlangıcı genellikle akut ve tipik olarak tek taraflıdır, ancak ataklar bir sağ gözde bir sol gözde ortaya çıkabilir (2).

Gastrointestinal tutulum: Hastaların %60'a yakın kısmında kolon veya ileumda inflamasyona rastlanır. Bu durum genellikle asemptomatiktir ancak %5-10 kadar AS hastasında aşikarinflamatuvar barsak hastalığı ortaya çıkar (56).

Kardiyovasküler tutulum: Kardiyak tutulumun bulguları asendan aortit, aort kapak yetersizliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardittir.

Pulmoner tutulum: AS'nin nadir ve geç bir bulgusudur. Akciğer üst loblarının yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterizedir. Lezyonlar sonunda kistik hale dönüşebilir.

Nörolojik tutulum: Atlantoaksiyal subluksasyon, atlantookspital eklem subluksasyonu, aksisin yukarı subluksasyonu oluşabilir. Kauda ekuina sendromu, uzun süreli AS'nin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Renal tutulum: AS'de IgA nefropatisi ve amiloidoz görülebilir (2).

Osteoporoz: Hastalığın en ciddi komplikasyonu, kırılğan osteoporotik omurgada minör travmayla bile ortaya çıkabilen omurga kırıklarıdır. Alt servikal omurga en sık etkilenen bölgedir.

## **Fiziksel Bulgular**

- Entezitle ilişkili olabilen kemik duyarlılığı (kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliyak krestler, büyük trokanterler, iskial tüberositiler, tibial tüberküller ve topuklar)
- Kalça ve omuz eklemlerinde artrit (%25-35)
- Periferik eklemlerde asimetrik artrit (yaklaşık %30)

- Lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde kısıtlılık (schober testi ile saptanabilir)
- Lomber lordozun erken yitimi
- Göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması
- Normal postürün yitilmesi, boyun hareketlerinde ağrı ve kısıtlanma

### **Laboratuvar**

AS'li hastaların %90'ında B27 pozitifliği vardır, % 75'inde ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları artmıştır ancak bu klinik hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir. Yine normal bir ESH ya da normal bir CRP düzeyi aktif hastalığı dışlamaz (13,56,63,64). AS'de CRP'nin hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı kabul edilir (65). Serum IgA düzeyleri orta derecede artmış bulunabilir ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir (66). Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom normositer anemi saptanabilir. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinde hafif yükselme saptanabilir ancak bu hastalık aktivitesi veya süresi ile ilişkili değildir (67). RF, anti-CCP ve antinükleer antikorlar (ANA) genellikle negatif olarak saptanır.

### **Radyolojik Bulgular**

Düz pelvik radyografi inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda sakroiliyak eklemlerin değerlendirilmesi için ilk gereçtir. Ancak erken evrede duyarlı değildir (2). Böyle durumlarda dinamik MR yardımcı olabilir (68,69). Sakroileit genellikle çift taraflıdır (70). Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğin eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülebilir. Daha sonra eklem çevresinde skleroz artışı, eklemde kemik köprülerin gelişmesiyle eklem



aralığında kapanma ve kemik ankilozu gelişir. Kare vertebra, parlak köşeler (Romanous lezyonu), spondilodiskitis, kısmi veya tam füzyon ile birlikte olan sindesmofitler AS'nin tipik spinal radyografik bulgularıdır. Apofizer eklemlerin tutulumuyla bu eklemlerde de sakroiliak eklemlerdekine benzer şekilde düzensizlik, skleroz, kalsifikasyon ve ankiloz gelişir. Ön-arka torakolomber grafide çok seviyeli simetrik sindezmofit oluşumu bambu kamışı görünümüne yol açar (2).

**Tablo-5:** Sakroileitin radyografik evrelemesi.

Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli değişiklikler

Evre 2: Minimal anormallik- eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar

Evre 3: Bariz anormallik- erozyon ve skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit

Evre 4: Şiddetli anormallik- total ankiloz

### **Prognoz**

Spontan remisyon ve alevlenmeler ile karakterize olan prognozun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmektedir. Hastalık göreceli olarak hafif veya kendini sınırlayan bir seyir izleyebilir. Buna karşı hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir (2). Mortalite normal popülasyona göre artmıştır. Amiloidozis, spinal kırıklar, kardiyovasküler veya gastrointestinal hastalıklar başlıca ölüm nedenleridir (71). Hastalık süresi arttıkça işlevsel kısıtlılıklar da artar.

Erken dönemde periferik eklem tutulumu, kalça eklem artritinin olması ve erken oluşması, hastalığın şiddetli başlaması, lomber omurgada kısıtlanma, 16 yaşından önce başlangıç, iritis ve pulmoner fibrozis gibi eklem

dışı komplikasyonların olması, persistan ESH yüksekliği, NSAİİ'lerin etkili olmaması kötü prognozun göstergeleridir (72).

## Değerlendirme ve İzlem

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 soru içermektedir ve bunlar yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır (73). Radyografik hasar, ya da hastalığın radyografik şiddetinin derecelendirilmesinde Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) (74) ve fiziksel fonksiyonun ölçülmesinde ise Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) kullanılmaktadır (75).

**Tablo-6:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI).

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.	
1.Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
2.Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
3.Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
4.Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
5.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?	
0 _____ 2	
Yok	2 saat veya daha fazla saat

## **Tedavi**

AS tedavisinde amaç ağrı, tutukluk ve yorgunluğu gidermek, postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır (76). Özellikle hastalık aktivasyonu baskılandıktan sonra egzersiz tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yüzme, voleybol, kayak gibi spor aktiviteleri uygundur.

İlaç tedavisinde NSAİİ'lar ilk seçenektir, düzenli kullanımda radyolojik bulgular üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir. AS'de en yaygın olarak kullanılan ilaç indometazindir ancak hiçbir NSAİİ'nin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. COX2 inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal emniyet açısından daha güvenilirdir (77).

Steroidler RA'dan farklı olarak AS tedavisinde daha geri plandadır. Periferik artrit olan olgularda sistemik veya eklem içi enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (78,79). Sülfasalazin periferik tutulum olan olgularda kullanılmaktadır ancak aksiyal tutulum olan AS hastalarında etkinliği gösterilememiştir.

Bugün için MTX'in AS'de işe yaradığına dair ikna edici bir kanıt yoktur.

## **Daha Yeni Tedavi Modaliteleri**

TNFİ'lerinin AS tedavisinde kullanımı, bu hastalığın tedavisinde devrim olarak tanımlanabilir. Bu ajanlarla hastalık aktivitesi ve laboratuvar verilerinde hızlı bir düzelme gözlenmektedir. Uzun süreli hastalığı olan, ankiloz gelişmiş olgularda da objektif yanıtlar alınmıştır (79,80). MRG çalışmaları sakroiliyak eklem, omurga ve periferik eklemlerdeki kemik iliği ödemi, entezit ve eklem efüzyonlarında gerileme göstermektedir (81,82). Tedavinin başlangıcından 24 hafta gibi kısa bir süre sonra kemik mineral yoğunluğunda artış saptanmıştır (56,83).

Ektopik kemik oluşumunda total kalça protezi, ileriye doğru bakışta şiddetli bozulma olduğunda, belirgin fleksiyon deformitesini düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi uygulanabilecek cerrahi yöntemlerdir.

### **Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

AS'de tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ASAS Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) tarafından beş ana bölüm tanımlanmıştır. Bunlar; fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık/inflamasyon ve hastanın global değerlendirmesidir (84). Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az % 20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde %20'den daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye yanıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir (85,86). ASAS-40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (%70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir.

**Tablo-7:** Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 40 Yanıt Kriterleri.

4 parametre
1. Hasta global
2. Ağrı
3. Fonksiyon (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
4. İnflamasyon (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index'te soru 5 ve 6'nın ortalaması)

\*4 parametrenin en az 3'ünde  $\geq$  %40 ve  $\geq$  2 üniteden fazla iyileşme (0-10 arası skalada).

\*\*Geri kalan parametrede kötüleşme olmaması.

## **Psöriatik Artrit**

Psöriasis hastalığı ile birlikte olan, seronegatif spondiloatropati grubunda yer alan inflamatuvar bir artrittir.

## **Epidemiyoloji**

Gerçek prevalansı bilinmemekle beraber %0,04-1,4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Psoriasisli hastalardaki PsA prevalansının ise %5- 30 arasında değiştiği öngörülmektedir (58,87). PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında psoriasis, PsA ve diğer spondiloartritlerin görülme riski fazladır. HLA B27 psoriatik spondilit ile ilişki gösterir (69). Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda ortaya çıkar. Başlangıç yaşı 30-50 yaş arasındadır. Daha sık olarak distal interfalangeal (DIF) eklemlerin tutulumu, asimetriye eğilim, RF'nin bulunmaması, spondiloartropati varlığı, HLA B27 ile ilişkisi, spondiloartropatlere özgü eklem dışı özelliklerin farklılığı, farklı radyolojik bulgulara neden olması ve ailesel birliktelik göstermesi ile RA'dan ayrılır (2,56). Hastaların %85'inde cilt hastalığı eklem hastalığından önce başlar, %15'inde ise önce artrit ortaya çıkar.

## **Etyopatogenez**

Genetik, immünolojik ve çevresel etkenlerin inflamatuvar olayların başlatılmasında rollerinin olduğu düşünülmektedir. Popülasyon çalışmaları psöriasisin HLA antijenleri, B13, B16, B17, B27, B37, B38, Cw6, DR4 ve DR7 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (88).

RA'ya benzer şekilde PsA'daki sinovyal dokuda ve sıvıda interlekin (IL)-1, interferon(IFN)-gama, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN-alfa, epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), CCL4 ve CCL11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artmıştır (89,90). Ancak T helper tip 1 (Th1) sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1B ve IL-10 gibi) PsA'da RA hastalarından daha

yüksektir bu da iki hastalığın altında farklı mekanizmaların yattığını düşündürmektedir (91).

Kemik erozyonu ve yeni kemik oluşumu PsA'nın karakteristik özelliğidir. Eroziv PsA'lı hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında periferik kanda osteoklast prekürsörleri artmış bulunmuştur.

Viral ve bakteriyel enfeksiyöz ajanlar, fiziksel travma da PsA başlangıcı için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (92,93).

### **Klinik**

PsA eklem ve eklem dışı özellikler gösterebilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Olguların %60-70'inde psoriasis artritinden önce ortaya çıkar. %15-20 hastada iki bulgunun ortaya çıkışları arasındaki süre bir yılı geçmez. Hastaların %15-20'sinde artrit psoriasisden önce gelişir ve bu durum tanısız karmaşıklığa yol açabilir (56). Artritin başlangıcı genellikle sinsidir, ancak akut olarak da başlayabilir. Wright ve Moll adlı araştırmacılar tarafından önerilen sınıflandırmada (94); 5 hastalık alt tipi tanımlanmıştır:

1. DIF eklemlerinin artrit
2. Asimetrik oligoartrit
3. RA'ya benzer simetrik poliartrit
4. Aksiyel tutulum (omurga ve sakroiliyak eklemler)
5. Mutilan artrit (son derece destrüktif hastalık formu)

Yeni tanımlanan daha basit bir şemada ise üç klinik patern vardır: oligoartrit, poliartrit ve aksiyel artrit.

PsA ile birlikte cilt bulguları olabilir veya sadece tırnak değişiklikleri vardır. Çoğu hastada hastalık, cilt ve eklem tutulumunda alevlenmeler ve remisyonlar ile seyrederek ancak bu iki durum arasında ilişki yoktur. Püstüller psoriasisde daha ciddi derecelerdeki artritin eşlik ettiği görülmüştür. Periferik eklem tutulumu poliartriküler ya da oligoartriküler olabilir. PsA'da tüm periferik eklemler etkilenir. Hastaların yaklaşık %30'unda asimetrik oligoartrit ortaya

çıkarak. Bu tipte sıklıkla bir büyük eklemle birlikte el ve ayak parmaklarında daktilit şeklinde birkaç küçük eklem tutulur. Hastaların %40 kadarında başlangıç bulgusu olarak, eklem lokalizasyonu açısından RA ile ayrımı zor olan simetrik artrit ortaya çıkabilir. PsA için karakteristik bulguların varlığı ile ayırıcı tanıya gidilebilir. RA ile kıyaslandığında PsA'daki eklemlerdeki hassasiyet daha azdır, olguların yaklaşık %15'inde DİF artrit tabloya hakimdir, etkilenen eklemlerde sıklıkla tırnak değişiklikleri de ortaya çıkar. PsA daha asimetrik dağılım gösterir, spondilit, entezit ve daktilit görülür, küçük eklemlerde hem fibroz hem de kemik ankiloz RA'da görülenden daha fazladır (56).

Daktilit PsA için oldukça özgün ve kötü prognoz habercisi bir bulgudur ve vakaların %30'unda görülür. Daktilitte bütün parmağın inflamasyonu söz konusudur (sosis parmak) (95). PsA'lı hastaların %5 kadarında mutilan artrit bulunur. Bu olgularda osteoliz nedeniyle parmakların kısalması (teleskopik parmak) karakteristik bir özelliktir (56). Spondiloartropati hastaların yüzde 20 ile 40'ında gelişir, ancak nadiren PsA'nın başlangıcında da belirlenir. Spondiloartropatili psöriatik hastaların %65'inde inflamatuvar boyun veya bel ağrısı, %17'sinde klinik sakroileitis bildirilmiştir. Sakroileit AS ve enteropatik artrittekini aksine çift taraflı değil tek taraflı olma eğilimindedir.

Deri ve tırnak lezyonları PsA'da en yaygın görülen eklem dışı bulgulardır. Hastaların pek çoğunda (%85) klasik psöriasis vulgaris paterni vardır. Deri lezyonunun şiddeti ile eklemdeki inflamasyonun derecesi arasında direkt bir ilişki yoktur (96). Psöriasisli hastalarda tırnak tutulumuna %30 oranında rastlanırken PsA'lı hastalarda tırnak lezyonlarına vakaların %80'inde rastlanır. En yaygın bulgular el parmağı tırnaklarında çukurlaşmalar (nail pitting), ayak tırnaklarında subungual hiperkeratozdur. Pitting normal bireylerde de bulunabilir fakat bunlar daha yüzeysel ve düzensizdir. Sayıları 20'nin üzerinde ise PsA için destekleyici, 60'ın üzerinde ise diagnostik anlam taşır (97). Diğer tırnak bulguları horizontal tümsekleşme, onkoliz, ve tırnak kenarlarının sarımtırak renk değişikliğidir. Cilt lezyonlarından farklı olarak tırnak değişiklikleri ile DİF eklem tutulumu arasında paralellik mevcuttur (98).

Göz tutulumu hastaların yüzde 7 ile 33'ünde görülür, sıklıkla konjunktivit veya iritis şeklindedir (99,100). AS ve enteropatik artrit tersine psöriatik artritte bilateral, posterior, sinsi ve kronik üveit daha sık görülür.

PsA'lı hastalarda nadiren hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), mitral valv prolapsusu (%56), aortik regürjitasyon, akciğer üst loblarda fibrozis ve amiloidoz görülebilir.

### **Laboratuvar**

PsA için hiçbir tanı koydurucu laboratuvar test yoktur. Romatoid faktör ve siklik sitrülünize peptid antikör (anti-CCP) negatifliği ayırt edici bir laboratuvar özellik gibi görünse de son çalışmalarda hastaların %5-16'sında RF pozitifliği saptanmıştır (101,102). Hastaların %40 ile 60'ında özellikle poliartiküler formda ESH yüksektir (103). Aksiyel tutulumlu hastaların %50-70'inde HLA B27 pozitifdir; yalnız periferik eklem tutulumu olduğunda bu sıklık %15-20'nin altına iner (56). Yaygın psöriasis varlığında ürik asit düzeyleri yükselebilir.

### **Radyoloji**

Juksta-artiküler yeni kemik oluşumu, peri-artiküler osteopeninin olmayışı ve relatif olarak korunmuş eklem aralığı PsA için karakteristik radyolojik özelliklerdir. Bu durum periferik eklemlerde daha distal falanksın proksimal ucunun remodelingi ile bir falanksın distal ucunun belirgin lizisi ile oluşan "hokka içi kalem" görünümünün ortaya çıkmasına neden olur (2). Komşu kemikteki proliferasyon "sakal görünümü" ile birlikte ortaya çıkan marginal erozyonlar, küçük eklem ankilozu, falanks ve metakarpal kemiklerde osteoliz ile birlikte teleskopik parmak görünümü ve entezit bölgelerinde proliferatif yeni kemik oluşumları PsA için diğer ayırt edici özelliklerdir. Aksiyel radyografide asimetrik sakroiliit, atlantoaksiyal subluksasyon, sindesmofit (sıklıkla tipik değil) ve paravertebral ossifikasyon varlığı tespit edilebilir (56).



## **Tedavi**

Hastalığın deri ve eklem bulguları birlikte tedavi edilmelidir (104,105). Başlangıçta NSAİİ'ler özellikle spondilit tarzında olan olgularda ilk seçenek olabilir.

Sistemik kortikosteroidler tedavi kesildikten sonra deri bulgularında alevlenme riski nedeniyle daha geri plandadır.

Artritin sebat ettiği kişilerde DMARD'lar ya da TNFi tedavi önerilmektedir. DMARD'lar içerisinde metotreksat ve leflunomid en sık kullanılan ajanlarken sulfasalazin ve siklosporin daha az etkili gözükmektedir (106). Yapılan geniş randomize kontrollü çalışmalarda TNFi tedavi ile hem artrit hem de deri bulgularında hızlı ve dramatik yanıtlar elde edilmiştir. Klinik yanıt, RA'dakinden daha dramatiktir ve radyolojik olarak hastalık ilerlemesinde gecikme olduğu gösterilmiştir. Anti-T hücresi biyolojik ajanı alefaseptin de metotreksat ile kombine edildiğinde artriti ve psoriazisi düzeltmede etkili olduğu saptanmıştır (56,107,108).

Şiddetli deri bulguları olan hastalarda MTX, siklosporin, retinoik asit deriveleri veya psoralen ve ultraviyole ışını (PUVA) tedavisi denenebilir. Bu tedavilerin eklem bulgularında da etkili olduğu gösterilmiştir (2,104).

## **Değerlendirme ve İzlem**

PsA sınıflaması için yüksek özgünlük ve duyarlılığı olan CASPAR (Classification Criteria For Psoriatic Arthritis) kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlerin sensitivitesi %91 ve spesifitesi %99'dur. PsA tanısı konması için aşağıdakilerden en az 3'ü olmalıdır (109):

- Halen psoriasis olması (2 puan), kişisel psoriasis öyküsü (1 puan),veya ailede psoriasis öyküsü (1 puan)
- Tipik tırnak değişikliği (1 puan):onikolizis, pitting, hiperkeratozis
- RF negatifliği (1 puan)

- Daktilit (1 puan): Halen daktilit olması veya bir romatolog tarafından daktilit atağının not edilmesi
- El veya ayak grafisinde juksta-artiküler yeni kemik formasyonu (1 puan)

PsA hastalarının klinik izleminde, American College of Rheumatology' nin (ACR) eklem sayımı güvenilir bulunmuştur. Clegg ve arkadaşları ise PsA'da sulfasalazinin klinik çalışmasında yeni sonuç ölçümü geliştirmişlerdir: Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) 4 madde içermektedir: vizüel analog skalada ağrılı eklem sayısı (yanıt olarak kabul edilmesi için en az %30 azalma gerekmektedir), hekimin global değerlendirmesi (yanıt alınması için 1 puan azalması gerekmektedir), hastanın global değerlendirmesi (yanıt olması için 1 puan azalması gerekmektedir). Bir hastanın yanıt vermiş olarak kabul edilmesi için, en az birisi ağrılı eklem veya şiş eklem sayısı maddelerinde olmak üzere bu 4 maddeden en az 2'sinde düzelme olmalıdır (110-112).

### **Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Bunu Hedef Alan Tedaviler**

TNF, RA'nın ve diğer inflamatuvar bozuklukların patogenezinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  lenfotoksin alfa (LT-a), Fas ligand (FasL), CD40 ligand (CD40L), ve nükleer faktör-kappa beta (NF-kB) ligand reseptör aktivatörünün de içinde bulunduğu peptit mediyatörler ailesinin bir üyesidir. TNF- $\alpha$  pek çok hücre tipi tarafından üretilebilmekle birlikte; inflamatuvar durumlarda, proinflamatuvar stimuluslara yanıt olarak temelde makrofajlar tarafından salgılanır ve gram negatif bakterilerin yaptığı septik şoktan esas sorumlu sitokindir (113). İnsan TNF- $\alpha$ 'sı, plazma membranında bulunan 26 kD'luk transmembran proteini olarak sentez ve ekspresse edilip, spesifik metalloproteinaz [TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim (TACE)] tarafından parçalanır. Bu parçalanmadan sonra TNF- $\alpha$  aktif homotrimerini oluşturmak üzere 17 kD ağırlığındaki çözünebilir bir proteine oligomerize olur.

TNF- $\alpha$ 'nın etkilerine yapısal olarak birbirinden farklı iki reseptör aracılık eder. Bunlar TNFR1 ve TNFR2'dir (6). 55 kDa ağırlığında olan TNFR1 (p55) tüm hücre tiplerince eksprese edilirken, 75 kDa ağırlığındaki TNFR2 ise sadece immün sistem ve endotel hücrelerce eksprese edilir (114). Bu iki reseptör birbirinden, bağlanabilme yetenekleri ve sinyal özellikleriyle ayrılırlar. Bu farklılıklar aynı zamanda reseptörlerin primer fonksiyonlarındaki farklılıkları da yansıtır. TNF- $\alpha$  inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu sağlar, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, B ve T lenfositleri olgunlaştırır (115).

TNF- $\alpha$  ilk olarak tümör hücrelerinin nekrozunu uyaran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Daha sonra çok sayıda inflamatuvar ve immün-regüle edilebilir aktiviteye aracılık ettiği fark edilmiştir (116). TNF- $\alpha$  nötrofil, lenfosit ve monosit gibi hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesini sağlar; diğer yandan IL1, IL2, GM-CSF gibi anahtar rol üstlenen proinflamatuvar sitokinlerin, IL8 gibi kemokinlerin ve diğer inflamasyon mediyatörlerinin sentezini uyarır. Makrofaj ve fibroblastları, kıkırdak ve doku hasarına sebep olan kollajenaz ve stromelin gibi matriks metalloproteinazları sentezlemek üzere uyarabilir. Tüm bunlara ilave olarak direkt olarak ağrı, ateş ve kaşeksiye neden olabilir (117,118).

TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyona aracılık eden bu temel rolünün anlaşılması, araştırmacıları sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde bu sitokinin hedef alınmasına yönlendirmiştir. Bu durum hayvan deneylerinde de gösterilerek, TNF'nin monoklonal antikolar veya çözünebilir TNF-R ile inhibisyonun eklemlerde destrüksiyonu önlediği ve inflamasyon bulgularını iyileştirdiği kanıtlanmıştır (119-122). Ardından insanlar üzerindeki çalışmalar bu bileşenlerin tatmin edici tesirini teyit etmiştir (123-125). 1980'lerin sonu 1990'ların başında Kennedy Enstitüsünde Feldman ve Maini TNF inhibisyonunun diğer proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin inhibisyonu ile sonuçlandığını göstermiş (126) ve böylelikle TNF'ye karşı tedaviler ilk olarak RA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (127-129).

Günümüzde kullanımda olan beş TNFi bulunmaktadır:

**İnfliksımab:** Bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. Nihai yapısının yaklaşık %70'i insandır (6). Mtx ile bileşik tedavide (haftada bir 7,5 mg), serum infliksımab düzeyi biraz daha yüksek seyredebilir (130,131). İnfliksımab değişik demografik gruplarda (pediatrik-yetişkin) ve muhtelif şiddetteki farklı hastalıkları olan hastalarda istikrarlı bir tutum sergilemektedir. Daha yüksek dozlarda daha uzun süreler kaydedilmiş olsa da infliksımab'ın yarılanma ömrü 3 mg/kg dozda 8 ila 9,5 gündür, Mtx ile bileşik tedavinin daha düşük bir dozda infliksımab'a klinik yanıtı arttırdığı ve immünojenitesini düşürdüğü görülmüştür (132,133). RA' da infliksımab'ın genel başlangıç dozu Mtx ile birlikte intravenöz (IV) infüzyon şeklinde 3 mg/kg'dır ve bunu ilk infüzyondan 2-6 hafta sonraki doz ve sonrasında da her 8 hafta aradan sonra uygulanan doz takip eder. Tam yanıt vermeyen hastalarda doz arttırılabilir ya da doz aralığı kısaltılabilir (1). Spondiloartropatilerde infliksımabın başlangıçta uygulanan bir doyma evresinden sonra 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg uygulanmasının belirti ve bulguları düzelttiği gösterilmiştir.

**Adalimumab:** Repertuar klonlama yoluyla üretilmiş bir insan anti-TNF IgG1k monoklonal antikorudur. Adalimumab TNF'nin çözünebilir ve transmembran formlarına yüksek afiniteyle bağlanıp TNF' nin reseptörleriyle bağlanmasını engelleyerek TNF'nin etkisini nötralize eder. Atılım yarılanma ömrü IgG1'inkine benzer (10 ila 13,6 gün). İki haftada bir 40 mg subkutan (SC) olarak uygulanır. Optimal yanıt elde edilemeyen hastalarda doz frekansını haftalık olarak artırmak mümkündür. Adalimumab RA tedavisinde Mtx ile beraber kullanıldığında daha etkilidir.

**Etanersept:** İki p75 TNF-R ekstrasellüler yapının insan IgG1' inin kristalize olabilen Fc parçasına bağlanmasıyla oluşur. Bileşik molekül hem TNF hem de LT- $\alpha$ 'ya yüksek afinite ile bağlanır. Etanerseptteki TNF-R alanları TNF trimerindeki üç bölgenin ikisine bağlanır ve böylece sinyal transdüksiyonunun önşartı olan, TNF'nin hücreye bağlı TNF-R ile etkileşime girme yetisini bloke eder. Deri altından tatbik edildiğinde etanersept yavaş emilir ve 25 mg'lık tek dozdan sonra yaklaşık 50 saatte doruk konsantrasyona ulaşır. Ig yapısı 3 ila 4,8 günlük yarılanım ömrü sağlar. RA, PsA ve AS' de derialtı enjeksiyon ile haftada iki kez 25 mg veya haftada bir

50 mg tatbik edilir. Hem tekli hem de Mtx ile bileşik tedavi bakımından uygundur. Sedefte, genellikle tedavinin ilk 12 haftası boyunca haftada iki kez 50 mg'lık yüksek dozda uygulanır. Eldeki tüm TNF inhibitörleri gibi klinikte Mtx'den başka leflunomide, sulfasalazine gibi DMARD'larla beraber kullanıma da müsaittir (6).

**Golimumab:** İnsan TNF'sine has bir insan IgG1k monoklonal antikorudur. İnsan TNF'si ile immünize edilmiş genetiği değiştirilmiş fareler kullanılarak oluşturulmuştur; insandan elde edilen antikorla bir antikorun içinde değişken ve sabit bölgeler meydana getirir. Golimumab 50 mg RA, PsA veya AS hastalarına her dört haftada bir derialtından tatbik edildiğinde, serum konsantrasyonlarının onikinci hafta itibarıyla kararlı denge haline ulaşmış olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, tek golimumab tedavisi alanlara göre golimumabın Mtx ile birlikte kullanımı golimumab konsantrasyonuyla daha yüksek bir kararlı denge hali (RA: %52, PsA: %36, AS: %21) temin etmiştir (6).

**Sertolizumab:** Sertolizumab Pegol, 40-kD'lik bir PEG kısmına kaynayan humanize anti-TNF monoklonal antikor olan bir rekombinanın Fab parçacığıdır. E.coli tarafından üretilen tek TNF- $\alpha$  antagonistidir; bundan dolayı maliyeti diğer TNFi'lerden daha düşüktür (134). Sertolizumabın, apoptozis ya da degranülasyon seviyelerindeki artış ve granülositlerin in vitro nekrozu tarafından aktive olmuş lenfosit ve monositleri öldürmeyen tek TNFi olduğu gösterilmiştir (135). Fab parçacığı 214 aminoasitlik bir hafif zincir ve 229 aminoasitlik bir ağır zincirden oluşmuştur. Bu yapı göz önüne alındığında, sertolizumab, bütüne bağımlı veya antikora bağımlı hücre vasıtalı toksisite veya apoptoz gibi Fc parçaları taşıyan tam monoklonal antikor ve yapılarının aracılık ettiği Fc-vasıtalı faaliyetlere etki edemez. Yarılanma ömrü yaklaşık 14 gündür. Sertolizumab Pegol için tavsiye edilen doz 0,2 ve 4. haftalarda 400 mg ve takip eden her iki haftada bir 200 mg'dır. Uygulama kalça ve batından farklı bölgelere 200'er mg'lık derialtı enjeksiyonlarıyla yapılır (6). Bunlara ilaveten PEG ile edilebilir olması sertolizumabı diğer TNFi'lerden farklı kılar ve PEGilasyonu renal klirensini azaltarak sertolizumabın eliminasyonunu geciktirir.

TNFi'ler; muhtemelen lokal ve sistemik proinflamatuvar sitokin üretimini sınırlamayı (127), eklemlere lenfosit migrasyonunu ve eklem yerlerinde anjiyogenezisi azaltmayı içeren pek çok değişik mekanizma ile klinik etkinliklerini gösterirler. TNFi ile tedavi sonrası alınan sinovyal biyopsilerde, çok az sayıda T lenfosit ve makrofaj içeren hücrel infiltrasyonun varlığı gösterilmiş ve yine tedavi sonrası RA'lı hastalarda VEGF serum düzeylerinin azaldığı dikkati çekmiştir (136,137). VEGF sinovyumda üretilen endotele spesifik güçlü bir anjiogenetik faktördür ve pannus neovaskülarizasyonunun önemli bir düzenleyicisidir.

Seri çalışmalar TNF- $\alpha$  ve neticede IL-1 düzeyinin azalması ile matriks metalloproteinaz ve diğer yıkım enzimlerinin oluşumunun azaldığını göstermiştir (138-141).

Hayvan deneylerinde herhangi bir maternal, embriyojenik veya teratojenik toksisite gözlenmemiş olsa da (142,143), insanlar üzerinde sınırlı sayıdaki çalışmanın geldiği nihai noktada, hamileliğin ortaya çıktığı anda TNFi'nin kesilmesi veya devamına karar verilmesi hususunda hekimler arasında bir fikir birliği henüz oluşmuş değildir.

Süte geçip geçmediği veya alımlarından sonra sistemik absorpsiyona uğrayıp uğramadıkları bilinmediğinden süt veren annelerde kullanılmamalıdır (6).

En sık rastlanılan yan etki ilacın parenteral verilmesi ile ilişkili olup infliksimab ile tedavi edilen hastalarda %40'a kadar varan oranlarda (123), adalimumab ile tedavi edilenlerde %15-24 oranlarında (144,145), etanersept ile tedavi edilenlerde ise %36'ya kadar varan değişik oranlarda (146) enjeksiyon yerinde reaksiyon geliştiği bildirilmektedir.

TNFi' ler 1990'ların sonunda ilk olarak kullanılmaya başlandığı zaman TNF blokajının en çekinilen yan etkisi infeksiyonlar olmuştur. Geçen süre içerisinde bu ajanların gerçekten infeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir, özellikle tüberküloz açısından monoklonal ajanlarla daha fazla risk mevcuttur (147-150), bu konuda her ülkenin koruyucu yaklaşımları farklılık gösterebilmektedir. Türkiye'de ppd testi 5 mm üzerinde olduğunda en az 9 aylık isoniazid profilaksisi önerilmektedir.

TNFi ile ilgili bir diğerk çekince kanser riskinde artış olmuştur. RA kendisi inflamatuvar bir hastalık olduğundan özellikle lenfoma riski artmıştır (6). Kanser gelişimiyle ilgili uzun dönem hasta kütük verilerinde bugün için bu ilaçların non melanom deri kanseri hariç risk oluşturmadığı yönündedir. Ancak yine de son 5 yıl içerisinde kanser hikayesi olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Nadiren multiple skleroz, optik nörit ve demiyelinizasyon gelişen olgular olmuştur. Çoğu olgu tedavi kesildikten sonra düzelmiştir (151-153).

Yapılan çalışmalarda TNFi ile tedavi edilen PsA hastaların PASI skorunda belirgin düzelme saptanmış, ACR-20 yanıtın ise diğerk tedavilerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine RA'da belirti ve bulguları azaltma, yapısal hasarın ilerlemesini baskılama ve RA tanısı ile izlenen hastalarda fiziksel işlevi düzeltmede üstün yetenekleri gösterilmiştir. Tüm bunlara rağmen, tedavi şemasındaki rolleri tartışmalı olmaya devam etmektedir. Tartışmalar maliyetler, uzun dönem güvenlik verilerinin eksikliği, RA'da geleneksel yaklaşımların hastaların bir bölümünü etkili bir biçimde tedavi edebilme yeteneğinin olması, AS hastaları için uzun dönem emniyet veya işlevlerin korunması yanında yapısal hasarın önlenmesi açısından hastalığı kontrol edici etkilerinin henüz tam olarak gösterilememiş olması gibi çeşitli etkenler üzerine odaklanmaktadır.

TNFi ile ilgili önemli bir nokta etkilerinin kalıcı olmamasıdır. Tedavinin kesilmesinin ardından hastalığın yeniden alevlenmesi söz konusudur. Tüm tedavilerde olduğu gibi aslında burada da ana hedef ilaçsız remisyonudur. Erken dönem hastalıkta bu ilaçların kullanımıyla remisyonun sağlanabileceğine yönelik çalışmalar olmasına karşılık günlük pratikte bu ilaçlar daha çok ilerlemiş olgularda kullanıldığından tedavinin kesilmesiyle çoğu hastada alevlenmeler görülmekte ve yeniden tedavi başlanması gerekmektedir.

Biz bu çalışmada geçmiş dönemdeki takiplerinde herhangi bir sebeple TNFi tedavisine ara vermiş olan RA, AS ve PsA hastalarının mevcut hastalıklarının tedaviye ara vermiş oldukları dönemde nasıl bir seyir izlediğini

ve hastalık seyrine etki etmiş olması muhtemel faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul komitesi tarafından verilen, 28.01.2014 tarihli 37 sayılı onay doğrultusunda yapıldı. Çalışmada Ocak 2000 -Aralık 2013 tarihleri arasında Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı poliklinik takibinde olan ve söz konusu bu takip aralığında TNFi tedavisi ile remisyona elde edilmiş ancak gebelik, yan etki, remisyona ya da sosyal nedenlerle TNFi tedavisine ara vermiş olduğu saptanan RA, AS, PsA hastaları incelendi. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, hemşire gözlemlerinden, bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplandı.

1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 37 (K:16, E:21), 1987 ACR ve 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerini karşılayan 22 RA'lı (K:19, E:3) ve CASPAR kriterlerine göre tanı almış PsA'lı 5 (K:4, E:1) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı anti-TNF ile remisyona sağlanmış ancak farklı nedenlerle ilacı kesilmiş olan hastalardı. Hastalık aktivitelerini değerlendirmek için standart göstergeler olan CRP, ESR ile RA'lı hastalarda DAS 28, AS'li hastalarda BASDAI kullanıldı. PsA hastalarında ise Psoriasis ve PsA araştırma ve değerlendirme grubu (GRAPPA) ile OMERACT tarafından önerilen aktivasyon kriterleri göz önünde bulunduruldu. AS hastaları için reaktivasyon, BASDAI değeri  $\geq 4$  ve ASAS çalışma grubunun tavsiyeleri uyarınca hekimin global değerlendirme hesabı  $\geq 4$  olarak tanımlandı. RA hastaları için ise DAS 28 $>3,2$  olması reaktivasyon olarak tanımlandı. TNFi kesilmiş olan hastalarda reaktivasyon olup olmadığı, reaktivasyon oldu ise ilacın bırakılması ile reaktivasyon arasında geçen süre ve bu süreye etki etmiş olması öngörülen faktörler hastane kayıtlarından elde edildi. Tanı anında, TNFi ilk başladığı anda ve reaktivasyon anındaki DAS 28, BASDAI skorları, CRP ve ESR değerleri karşılaştırıldı. Hasta dosyaları, hemşire gözlemleri ve bilgisayar bilgi sisteminde:

1-Hastanın sosyal verileri

2-Romatolojik tanısı

- 3-Tanı anındaki yaşı
- 4-Seroloji (RF, anti CCP, HLA B27)
- 5-Başlangıçtaki kötü prognostik faktörler (RA, AS, PsA hastaları için ayrı ayrı belirlenen başlangıçtaki prognostik faktörler aşağıda verilmiştir)
- 6-Hangi TNFi kullandığı
- 7-TNFi tedaviye tanıdan ne kadar sonra başlandığı
- 8-TNFi kullanım süresi
- 9-İlaç kesilme nedeni
- 10-İlacın nasıl kesildiği
- 11-Remisyona girdikten ne kadar süre sonra TNF kesildiği
- 12-Anti-TNF kesildikten sonra idame tedavi
- 13-İlacın bırakılması ile reaktivasyon arasında geçen süre
- 14-TNFi başlama, remisyon ve reaktivasyon anındaki CRP ve ESR değerleri
- 15-TNFi başlama, remisyon ve reaktivasyon anındaki BASDAİ ve DAS28 skorları
- 16-Hastalığın reaktive olduğu mevsim
- 17-Bedensel egzersiz yapıp yapmadığı
- 18-Sigara, alkol gibi alışkanlıkları, incelendi.

#### RA için kötü prognostik faktörler

- Kadın cinsiyet,
- İleri yaş,
- Anti CCP ve RF pozitifliği,
- Sinsi başlangıç,
- Ekstraartiküler tutulum,
- Düşük sosyo-ekonomik ve eğitim seviyesi,
- Romatoid nodül,
- Düzenli tedavi almama,
- Dirençli hasta,
- Çok sayıda eklem tutulumu ve büyük eklem tutulumu,
- Komborbid hastalık olması,

#### AS için kötü prognostik faktörler

- Bilateral kalça tutulumu,
- Şiddetli başlangıç,
- İnflamatuvar barsak hastalığı,
- Entesit,
- Üveit

#### PsA için kötü prognostik faktörler

- HLAB27 taşıyan hastalar
- Yoğun cilt bulguları
- Geç başlangıç (60 yaş üstü)
- HIV ile birliktelik

### **İstatistiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışma Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı poliklinik takibinde olan 22 RA, 37 AS, 5 PsA olmak üzere toplam 64 hastada gerçekleştirildi. RA hastalarının %86'sı kadın, %14'ü erkek; AS hastalarının %43'ü kadın, %57'si erkek; 5 PsA hastasının ise dördü kadın, biri erkek idi. Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi RA kadınlarda daha sık görülürken, AS'nin erkeklerde daha sık olduğu görüldü. Çalışmada incelenen RA hastalarının yaş ortalaması 52, AS hastalarının 40, PsA hastalarının ise 55 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 44, ortanca 42 idi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları ise RA hastaları için 34, AS hastaları için 30, PsA için 44 idi.

Öğrenim durumları açısından gruplar arası fark yoktu. Hastaların %53'ü ilkokul mezunu, %41 lise mezunu, %3'ü okur-yazar değil, yine %3'ü üniversite mezunuydu. Hastaların meslekleri sorgulandığında tanı ve meslek dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. RA hastalarının %68'i, AS hastalarının %35'i, PsA hastalarının %60'ı, toplamda tüm hastaların ise %48'i hastalığı nedeniyle çalışmıyordu.

**Tablo-8:** Hastaların ortalama hastalık süreleri ve TNFi kullanımıyla ilgili genel bilgileri.

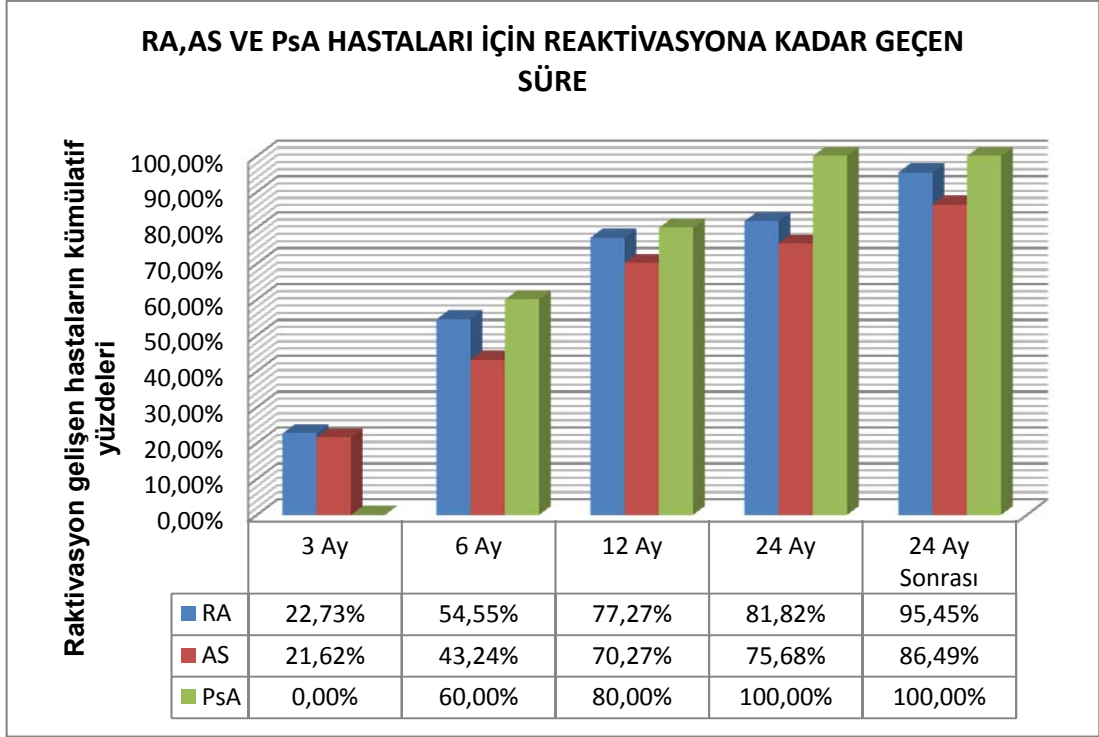
	Romatoid Artrit	Ankilozan Spondilit	Psöriatik Artrit
Hastalık Süresi	15 yıl	8 yıl	11 yıl
Anti TNF tanıdan ne kadar süre sonra başladı	114 ay	24 ay	36 ay
Anti TNF ne kadar süre kullandı	18 ay	24 ay	18 ay
Remisyona Girdikten Ne Kadar Süre Sonra Anti TNF kesildi	10 ay	12 ay	12 ay

\*Tablodaki her tanım için gösterilen süreler ortalama değerleri ifade etmektedir.

TNFi kesilmesiyle 22 RA hastasının 21'inde reaktivasyon gelişmiş iken, bir RA hastası ise 3 yılı aşkın süredir TNFi almaksızın devam eden remisyonda idi. 37 AS hastasının da 5'i retrospektif tarama anında hala remisyonda idi. Ancak bu hastaların ortalama sadece dokuz aydır TNFi almadığı ve

izlemlerinin devam ettiği görüldü. PsA hastalarının ise hepsinde reaktivasyon gelişmişti. AS hastalarının 5'i (%13,5) 12 ay boyunca, 2'si (%5,4) 24 ay boyunca, 1'i (%2,7) 36 ay, 1'i (%2,7) 42 ay, 1'i (%2,7) de 48 ay boyunca TNFi almaksızın remisyonda kalmıştı. 16 AS hastasında (%43,2) 6 ay içinde reaktivasyon görülürken, toplam 26 AS hastasında (%70) da 12 ayın sonunda reaktivasyon gelişmiş olduğu görüldü. RA hastalarının 3'ü (%13,6) 12 ay, 1'i (%2,2) 24 ay, 2'si (%9) 36 ay, 1'i (%2,2) de 48 ay boyunca TNFi almaksızın remisyonda kalmıştı. On iki RA hastasında (%54,5) ilk 6 ayda reaktivasyon görülürken, toplam 17 RA hastasında (%77) ilk 12 ayda reaktivasyon görülmüşü. 1 PsA hastası (%20) 28 ay, 1'i (%20) 8 ay, 2'si (%40) 6 ay, 1'i (%20) de 5 ay TNFi almadan remisyonda kalmıştı.

Hem RA hem de PsA hastalarında tedavi bırakıldıktan ortalama altı ay sonra hastalık progrese olmuş iken AS hastalarında ortalama altı buçuk ay sonra reaktivasyon görülmüşü. RA hastalarında en erken bir buçuk ay, en geç kırk sekiz ay sonra, AS hastalarında en erken bir ay, en geç kırk sekiz ay sonra, PsA hastalarında ise en erken beş ay, en geç yirmi sekiz ay sonra reaktivasyon gelişmiş olduğu görüldü. RA hastalarının %77'sinde, AS hastalarının %70'inde ilk bir yıl içinde alevlenme ile karşılaşmış iken, PsA hastalarının %80'inde ilk 8 ayda alevlenme görülmüşü.



**Şekil-4:** TNFi ile tedavinin kesilmesinden sonra AS, RA ve PsA hastalarında reaktivasyona kadar geçen süre ile reaktivasyon gelişen hastaların kümülatif yüzdeleri.

RA ve PsA hastaları için hastalık süreleri ve reaktivasyona kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (RA için  $p=0,530$ ,  $r=0,145$ ; PsA için  $p=0,172$ ,  $r=0,718$ ). AS hastalarında ise bu ikisi arasında zayıf ilişki mevcuttu; hastalık süresi uzadıkça reaktivasyona kadar geçen süre de uzamıştı (AS için  $p=0,030$ ,  $r=0,384$ ).

RA hastalarının %50'sinde, AS hastalarının %62'sinde, PsA hastalarının %40'ında hekim tarafından remisyonda olması ve remisyon süresi yeterli görülmesi nedeniyle TNFi ara verilmiş olduğu görüldü. Oysa ki RA hastalarının %5'i, AS hastalarının %8'i, PsA hastalarının %20'si kendini iyi hissettiği için ilacı terk etmişti. 3 AS, 3 RA ve 1 PsA hastasında anti-TNF tedaviye gebelik nedeniyle ara verilmişti.

**Tablo-9:** Kaç hastada tümör nekrozis faktör inhibitör tedavisinin nasıl kesildiği.

	<b>Doz Aralığı Uzatılarak</b>	<b>Doz Azaltılarak</b>	<b>Bir Anda</b>
<b>Ankilozan spondilit</b>	15 hasta	3 hasta	19 hasta
<b>Romatoid artrit</b>	3 hasta	0	19 hasta
<b>Psöriatik artrit</b>	1 hasta	0	4 hasta

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi RA ve PsA hastalarının büyük çoğunluğunda TNFi bir anda kesilmişken, AS hastalarında tedavinin kesilmesinde birbirine yakın oranlarda olmak üzere bir anda ve doz aralığı uzatılarak kesme yolu ağırlıklı olarak tercih edilmişti.

Yapılan retrospektif incelemede AS, RA ve PsA hastalarının hastalık şiddeti ile reaktivasyon olup olmaması ya da reaktivasyona kadar geçen zaman arasında bir ilişki bulunamadı ( AS için  $p=0,126$ ; RA için  $p=0,821$ ; PsA için  $p=0,287$ ).

**Tablo-10:** Tanı anından tümör nekrozis faktör inhibitörü başlanmasına kadar geçen ortalama süreler.

<b>Grup</b>	<b>Mean (Ay)</b>	<b>Median (Ay)</b>
<b>Ankilozan spondilit</b>	26,55	24,00
<b>Romatoid artrit</b>	44,61	114,00
<b>Psöriatik artrit</b>	23,20	36,00

Tanı anından TNFi başlanmasına kadar geçen ortalama süreler tablo-10' da verildi, bu süre ile reaktivasyona kadar geçen süre arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunamadı (AS için  $p=0,271$ ; RA için  $p=0,559$ ; PsA için  $p=0,800$ ).

Hastalar ilacın bırakılmasından önce ne kadar süre TNFi almış olursa olsun bunun reaktivasyon olup olmamasını etkilemediği tespit edildi, ancak RA hastaları için TNFi kullanım süresi arttıkça reaktivasyona kadar geçen sürenin bir şekilde azalmış olduğu görüldü (p ve r değerleri Tablo-11'de verildi).

**Tablo-11:** Tümör nekrozis faktör inhibitörü kullanım sürelerine ilişkin ortalama değerler ve bunların reaktivasyona kadar geçen süreye etkisinin olup olmadığının incelenmesi.

TNFi Kullanım Süresi

Grup	Mean (Ay)	Median (Ay)	p	r
Ankilozan spondilit	34,55	24,00	0,899	0,023
Romatoid artrit	28,68	18,00	0,021	-0,501
Psöriatik artrit	34,10	18,00	0,102	-0,803

\*Korelasyon  $p < 0,0$  iken anlamlıdır.

**Tablo-12:** Hastalarda tümör nekrozis faktör inhibitörü tedavisi ile remisyon sağlandıktan ne kadar süre sonra tedavinin kesildiğinin incelenmesi.

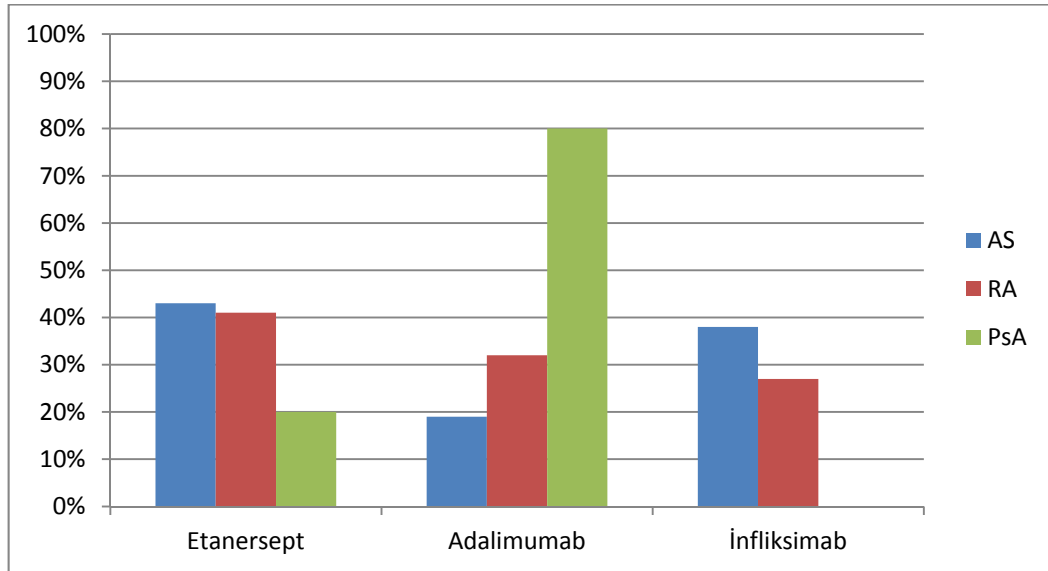
Grup	Relaps	N	Mean	Median	Min.	Max.	Std. Dev.
Ankilozan spondilit	0	5	19,00	15,00	8,00	36,00	11,18
	1	32	13,80	12,00	1,00	72,00	12,39
	Top.	37	14,50	12,00	1,00	72,00	12,22
Romatoid artrit	0	1	16,00	16,00	16,00	16,00	
	1	21	11,40	10,00	3,00	24,00	6,76
	Top.	22	11,60	10,00	3,00	24,00	6,67
Psöriatik artrit	1	5	12,60	12,00	3,00	30,00	10,47
	Top.	5	12,60	12,00	3,00	30,00	10,47

\*Relaps için 0=yok,1=var ifade etmektedir.

\*\*N=Hasta sayısını; Mean=Remisyona girdikten ortalama kaç ay sonra tedavinin kesildiğini; Median=Remisyona girdikten sonra tedavinin kesilmesine kadarki sürenin ortanca değerini; Min. ve Max=Tedavinin en erken ve en geç olmak üzere remisyon girdikten kaç ay sonra kesildiğini; Std.Dev.=Standart deviasyonu ifade etmektedir.

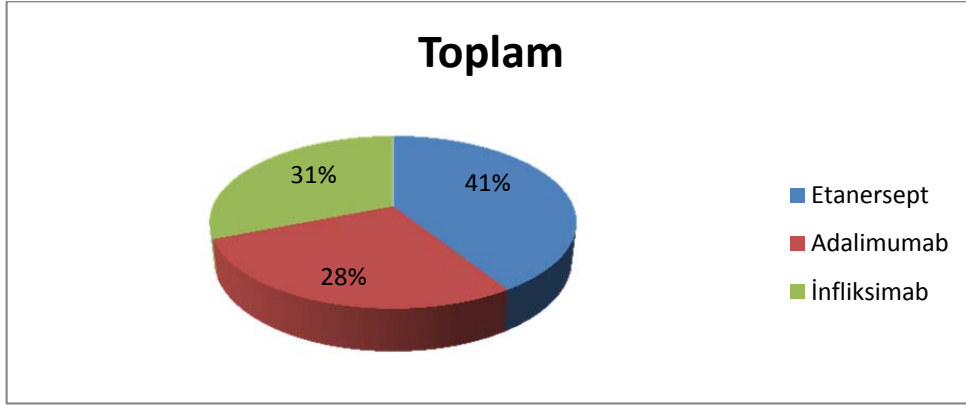


Yukarıdaki tabloda hastaların TNFi ile remisyon sağlandıktan ne kadar süre sonra tedavinin kesildiği ile ilgili ortalama ve ortanca değerler özetlenmiştir. Çalışmamızda TNFi kesilmeden önce remisyonda olma süresi reaktivasyon olup olmasını etkilememiştir ancak bu sürenin uzun olması RA hastalarının TNFi kesildikten sonra daha uzun süre kısmi remisyonda kalmasını sağlamıştır, PsA ve AS hastalarında ise, hastalık remisyona girdikten sonra devam edilen TNFi süresinin reaktivasyona kadar geçen süre üzerine bir etkisi saptanmadı (RA için  $p=0,003$ ,  $r=-0,620$ ; AS için  $p=0,933$ ,  $r=0,016$ ; PsA için  $p=0,362$ ,  $r=0,526$ ).



**Şekil-5:** Tercih edilen tümör nekrozis faktör inhibitörü ajanları ve kullanım yüzdeleri. **AS:** ankilozan spondilit, **RA:** romatoid artrit, **PsA:** psöriatik artrit.

Şekil-5'te görüldüğü gibi PsA hastalarının %80'inde adalimumab, %20'sinde ise etanersept; AS hastalarının %43'ünde etanersept, %38'inde infliksimab, %19'unda adalimumab; RA hastalarının %41'inde etanersept, %32'sinde adalimumab, %27'sinde infliksimab kullanımı tercih edilmiştir. Gruplar arasında TNFi tercihi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,097$ ).



**Şekil-6:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tümör nekrozis faktör inhibitörü çeşitleri kullanım yüzdeleri.

İnceleme anında, etanersept kullanmış olan 26 hastanın 24'ünde reaktivasyon geliştiği, 2'sinde ise remisyon halinin halen devam etmekte olduğu; adalimumab kullanmış olan 18 hastadan 17'sinde reaktivasyon geliştiği, 1'inde henüz reaktivasyon olmadığı; infliksimab kullanan 20 hastanın 17'sinde reaktivasyon geliştiği, 3'ünde ise remisyon halinin devam etmekte olduğu görüldü. Tercih edilen TNFi çeşidinin reaktivasyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktu ( $p=0,653$ ).

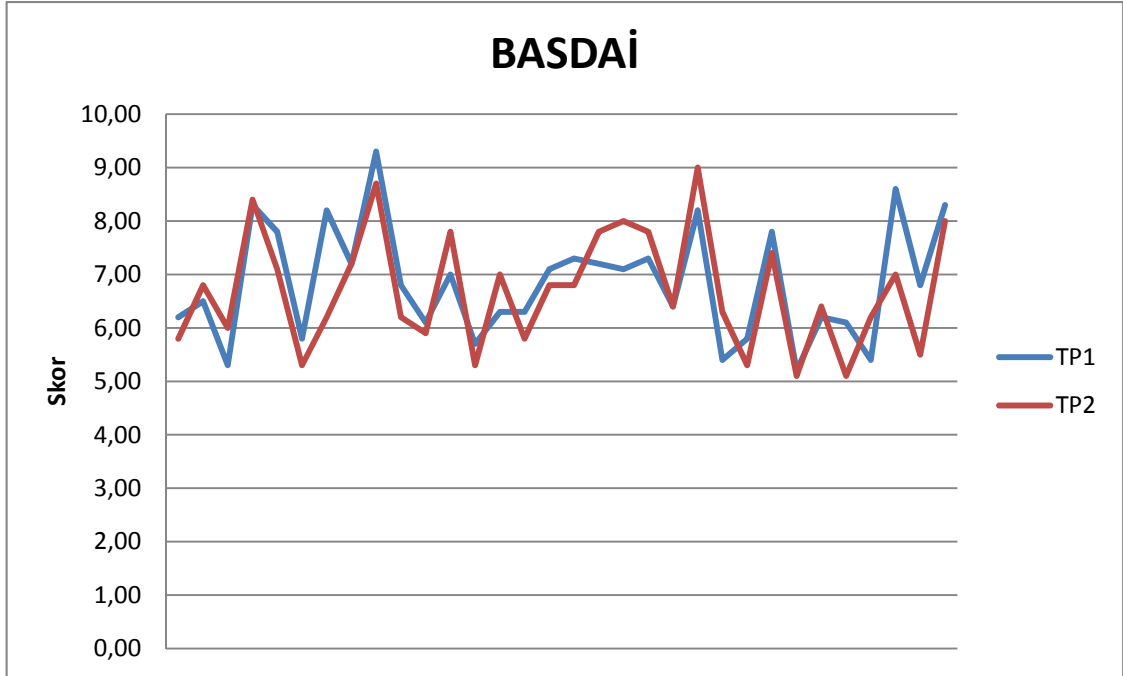
**Tablo-13:** Tercih edilen tümör nekrozis faktör ajanı (TNFi) ve reaktivasyona kadar geçen sürelerin incelenmesi.

TNFİ çeşidi	N	Mean (Ay)	Median (Ay)	Min. (Ay)	Max. (Ay)	Std. Dev.
Etanersept	24	11,27	6	1	42	12,08
Adalimumab	17	9,23	6	3	36	8,54
İnfliksimab	17	13,76	7	2	48	15,52

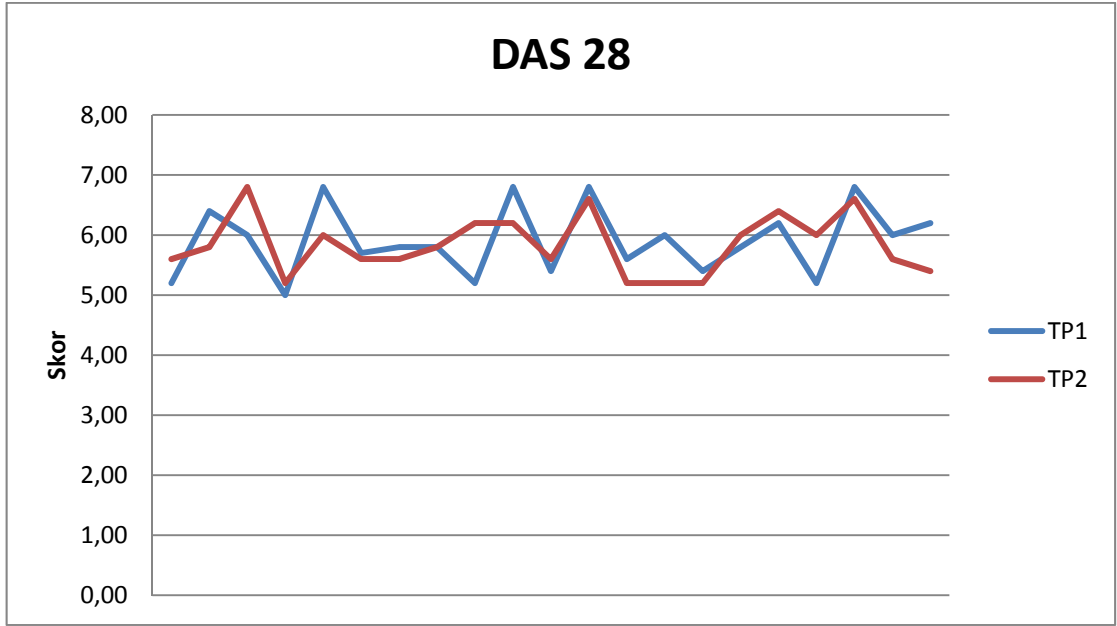
\*N=Hasta sayısını; Mean=İlacın kesilmesinden ortalama kaç ay sonra reaktivasyon geliştiği; Median=İlacın kesilmesinden sonra reaktivasyona kadarki sürenin ortanca değerini; Min. ve Max= İlacın kesilmesinden en erken ve en geç olmak üzere kaç ay sonra reaktivasyon geliştiği; Std.Dev.=Standart deviasyonu ifade etmektedir.

TNFİ başlandığı anda (time point=TP1'de) ve reaktivasyon anındaki (TP2'deki) hastalık aktivite parametreleri gözden geçirildiğinde TP2'de DAS

28 RA hastalarının %36'sında daha yüksek, %54'ünde daha düşük, %5'inde bir değişiklik olmamış iken; BASDAI AS hastalarının %32'sinde daha yüksek, %49'unda daha düşük saptandı. Yine AS hastalarının %5'inde bir değişiklik olmamıştı. AS hastalarının sadece bir tanesi TP2'de şiddetli hastalık ile gelmişti ancak bu hastanın ilk tanı anında da hastalığının şiddetli olduğu görüldü. BASDAI ve DAS 28 skorlarının TP1 ve TP2'deki değerleri arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (BASDAI için  $p=0,517$ ; DAS 28 için  $p=0,497$ ). Hastaların çoğunda TP1'de CRP ve ESR değerleri daha yüksek idi.



**Şekil-7:** Ankilozan spondilit hastaları için tümör nekrozis faktör inhibitörü başlama anı ve reaktivasyon anındaki BASDAI skorlarının karşılaştırılması. **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index, **TP1:** TNFi tedavi başlama anı, **TP2:** reaktivasyon anı.



**Şekil-8:** Romatoid artrit hastaları için tümör nekrozis faktör inhibitörü başlama anı ve reaktivasyon anındaki DAS 28 skorlarının karşılaştırılması. **DAS:** Disease Activity Score, **TP1:** TNFi tedavi başlama anı, **TP2:** reaktivasyon anı.

CRP ve ESR, TNFi kesildiği dönemdeki değerleri ile karşılaştırıldığında genel olarak reaktivasyon anında belirgin artış göstermişti. Ancak TP2 ile karşılaştırıldığında TP1'de CRP ve ESR değerleri çoğu hastada daha yüksekti.

**Tablo-14:** Hastaların tümör nekrozis faktör inhibitörü başlama anı ve reaktivasyon anındaki CRP ve ESR ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

	CRP (TP1)	CRP (TP2)	ESR (TP1)	ESR (TP2)
<b>AS</b>	3,70	2,14	60,00	43,50
<b>RA</b>	4,05	2,08	81,50	31,00
<b>PsA</b>	3,80	2,20	79,00	32,00

\* CRP:C-reaktif protein; ESR:eritrosit sedimentasyon hızı

\*\* TP1: TNFi başlama anı; TP2: reaktivasyon anı

**Tablo-15:** TNFi kesildikten sonraki idame tedavilerin yüzdeleri ve bu tedavi seçimlerinin reaktivasyona kadar geçen süreye etkilerinin incelenmesi.

	Oran	Mean (ay)
<b>İLAÇSIZ İZLEM</b>	7,80%	30,80
<b>DMARD</b>	1,60%	27,50
<b>NSAİİ</b>	34,40%	26,16
<b>STEROİD</b>	4,70%	40,17
<b>DMARD+ NSAİİ</b>	20,30%	24,91
<b>DMARD+ STEROİD</b>	3,10%	17,00
<b>NSAİİ+ STEROİD</b>	6,30%	31,38
<b>DMARD+ NSAİİ+ STEROİD</b>	21,80%	35,39

\*Oran= tüm AS,RA vePsA hastaları için tercih edilen idame tedavinin toplam hasta sayısına oranı; Mean = tercih edilen idame tedavilere göre reaktivasyona kadar geçen sürenin ortanca aralığı; DMARD=Metotreksat, leflunomid ve/veya salazoprin; NSAİİ=Nonsteroid antiinflamatuvar

İdame tedavide NSAİİ, steroid, DMARD veya bunların kombinasyonunun tercih edilmesinin reaktivasyona kadar geçen süre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (  $p=0,642$  ). Sigara, alkol ve eşlik eden hastalıklar açısından RA, AS ve PsA hastalarında anlamlı bir fark yoktu ve bunlarla hastalık reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Düzenli egzersiz yapıyor olmanın da hastalık reaktivasyonu üzerine bir etkisi olmamıştı. Retrospektif tarama esnasında halen remisyonda olan bir RA hastası egzersiz yapmadığı görülürken, beş AS hastasının üçü yine egzersiz yapmıyor sadece ikisi düzenli egzersiz yapıyordu.

Reaktivasyon anındaki mevsimsel karşılaştırmada herhangi bir mevsimde yığılma görülmedi. AS hastalarının %56'sı, PsA hastalarının %40'ı, RA hastalarının da %27'si tanı konduktan sonra ikamet değişikliği yapmış olduğu görüldü. İkamet değişikliği yapmış olan toplam 29 hastanın sadece 4'ü yer değişikliğinin şikayetlerini etkilediğini ifade etmişti.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psoriatik artrit kronik, ilerleyici, eklemlerde kalıcı hasara neden olabilen, sistemik organ tutulumu da gösterebilen inflamatuvar hastalıklardır. Eklemlerdeki hasar hastalarda fonksiyonel kapasitede kısıtlanma ve işgücü kaybı ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda morbiditenin yanısıra mortalite riski de normal popülasyona göre artmıştır. Bu hastalıkların ortalama prevalansı benzer olup %0,5-1 civarındadır. Bu da aslında azımsanmaması gereken bir orandır. Toplumda bu sıklıkta görülen ve hayat kalitesinde belirgin düşmeye neden olan bu hastalıkların tedavisinde 2000'li yıllara kadar sınırlı sayıda seçenek bulunmaktaydı. Bunlar NSAİİ, steroid ve cDMARD tedavilerinden ibaretti ancak hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmaya başlanması ve inflamasyon sürecine etkili olan faktörlerin saptanması ile son 10-15 yılda yeni ajanlarla tedavi şansı elde edilmiş oldu. Biyolojik ajanlar adını verdiğimiz bu ilaçlar özellikle diğer tedavilere yanıtın olmadığı durumlarda önemli birer seçenek haline gelmiştir. TNF- $\alpha$  birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynayan önemli bir sitokin olması nedeniyle TNFi ile tedavi de biyolojik ajanlar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. TNFi RA hastalarında özellikle mtx ile kombine kullanımda daha etkili iken spondiloartritlerde tek başına kullanımda da etkilidirler. Bu ajanların sadece hastalığın klinik bulgularına etkili olmadığı aynı zamanda radyolojik hasarı da azalttığı ortaya konmuştur. RA hastalarının %50-60'ında metotreksat ya da diğer cDMARD'lara rağmen yeterli yanıt alınamamaktadır. Günümüzde RA ve PsA tedavisinde cDMARD'lara, AS hastalarında ise NSAİİ ile yeterli yanıt alınamadığında TNFi tedavi kullanılmaktadır. Etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve son dönemde certolizumab ülkemizde onay almış beş TNFi ajandır. RA'da 15 yılı aşkın süre, AS'de ise yaklaşık 9 senedir onamı olan bu ajanlarla ilgili bazı noktalar netleşmişken, hala birçok alanda da belirsizlikler devam etmektedir. TNFi kullanımı ile ilgili, tedavinin ne kadar süreceği, düşük hastalık aktivitesi elde edilmiş hastalarda kesilmesinin mümkün olup

olmadığı, kesilmesinin hastalık seyri üzerindeki etkileri, reaktivasyonun kimde, ne şiddette, ne zaman ortaya çıktığı gibi soruların çoğu hala yanıt beklemektedir. Biz bu nedenle çalışmamızda RA, PsA ve AS hastalarında TNFi ile tedavinin kesilmesinin hastalık seyri üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda RA grubundaki toplam 22 hastanın 21'inde, AS grubundaki toplam 37 hastanın 32'sinde ve PsA grubundaki toplam 5 hastanın hepsinde reaktivasyon gelişmiş olduğu görüldü. Reaktivasyon gözlenmemiş 1 RA ve 5 AS hastasının ortalama dokuz aydır TNFi almadıkları görüldü.

Çalışmamıza konu olan 22 RA hastasının 10'unda (%45,4) TNFi kesildikten itibaren altıncı ayın, 5'inde ise (%22,7) onikinci ayın sonunda remisyon hali devam etmekteydi. Benzer bir şekilde, Olivier B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (154) TNFi tedavisi kesilen 20 hastanın 9'unda (%45) 6 ay sonra, 5'inde (%25) ise 12 ay sonra remisyon hali devam etmekteydi. Tanaka Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (155) ise adalimumab tedavisi remisyon nedeniyle kesilmiş 197 RA hastasının 75'inde (%38) 6 ay boyunca remisyon hali devam etmişti. Kevin B ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (156) inaktif hastalık durumuna eriştikten sonra TNFi kesilen juvenil idiopatik artrit (JIA) hastalarından %50'sinin hastalığı 6. ayda inaktif seyrederken, onikinci ayda remisyonda olan hasta oranı %33 idi. Remesal ve arkadaşları, yapmış oldukları benzer bir çalışmada (157) inaktif hastalık boyunca etanerseptin kesildiği 26 JIA'lı çocuğu tanımlamışlardı; etanersept tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların %50' si 6 ayda inaktif hastalık halini devam ettirmiş ve %39'u ise 12 ayda inaktif hastalık halindeydi.

Prince ve arkadaşlarının remisyon nedeniyle TNFi tedavisi kesilmiş RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada (158), hastaların %53'ü 0,8 yıllık bir ortalama ile inaktif hastalık halini sürdürmüştü. Anti-TNF kesildikten sonraki düşük hastalık faaliyeti veya remisyon halini değerlendiren geçmiş 3 çalışmada reaktivasyona kadarki ortalama süre 15 hafta ila 17 ay arasında değişiklik göstermişti (159). Nawata M ve arkadaşlarının çalışmasında (160)

ise, infliksimab başlanan 172 RA hastasının 52'sinde 6 ayda, 60'ında 12 aydan sonra remisyon sağlandı. Remisyonundan sonra hastaların 9'unda infliksimab 6 aydan fazla bir süreliğine başarıyla kesildi. Bu 9 hastada en kısa 6 ay ve en uzun 29 ay olmak üzere ortalama 14,2 ay boyunca remisyon hali devam etti. Bizim çalışmamızda ise Aralık 2013 tarihi itibarıyla 22 RA hastasının 1'inde remisyon hali 36 aydır devam etmekte iken, diğer 21 hastada en erken 6 hafta, en geç 48 ay olmak üzere ortalama 6 aylık sürede reaktivasyon gerçekleştiği görüldü. Benzer çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda, en erken reaktivasyon gelişimi 6 hafta gibi çok kısa bir sürede gerçekleşmişken, devam eden en uzun süreli remisyon hali ise 48 ay gibi oldukça uzun bir süreyi kapsamıştı.

Olivier B ve arkadaşlarının 6 yılı kapsayan çalışmalarında (161) reaktivasyon hali yaşamayan hastaların TNFi tedavi kesilmeden önceki ortalama remisyon sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Oysa ki Remesal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (157) etanerseptin kesilmesinden önceki inaktif hastalık halinin süresi ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında hiçbir bağlantı gözlemlenmemişti. Bu durum Baszis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma (156) için de geçerliydi. Bizim çalışmamızda ise TNFi tedavi kesildiğinde RA hastaları ortalama 10 aydır inaktif halde idi ve TNFi kesilmeden önce remisyonunda olma süresi reaktivasyon olup olmasını etkilememişti ancak Olivier B ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bu sürenin uzun olması RA hastalarının TNFi kesildikten sonra daha uzun süre kısmi remisyonunda kalmasını sağlamıştı. Çalışmalar arasındaki bu farklılık Remesal ve Baszis'in gözlemsel çalışmalarını JIA'lı hastalar üzerinde yapmış olmalarından kaynaklanmış olabilir. Bizim vardığımız kanıya göre RA hastalarında remisyon girmelerinin ardından TNFi ile tedavinin süresinin uzun tutulması biyolojik ajanın kesilmesinin ardından hastaya daha uzun süre ilaçsız izlenme olanağı sağlayabilir.

Olivier B ve arkadaşlarının çalışmasında reaktivasyon görülmeyen hastalar reaktivasyon görülen hastalara göre daha uzun süreyle TNFi tedavisi almışlardı. Bunun aksine Kadar G ve arkadaşlarının çalışması (162)



kısa tedavi süresinin TNFi kesildikten sonraki dönemde hastalığın relapsız seyretmesinde bariz bir biçimde etkili olduğunu ortaya koydu. Oysa ki Baszis K ve arkadaşları JIA hastaları için alevlenme riski ile TNFi tedavisinin uzunluğu arasında hiçbir korelasyon olmadığını gözlemlediler. Bizim çalışmamızda ise Kadar G ve arkadaşlarının çalışmasına paralel bir biçimde RA hastaları için TNFi kullanım süresi arttıkça reaktivasyona kadar geçen sürenin azalmış olduğu görüldü (TNFi kullanım süresi: median=18 ay;  $p=0,021$ ;  $r=-0,501$ ). Kadar G ve arkadaşlarının da belirttiği gibi bu durum, kısa süreli tedavinin ardından relaps görülmeyen hastaların, uzun süreli tedavi aldığı halde ilacın kesilmesinden sonra relaps görülmüş hastalara göre daha düşük şiddette hastalık aktivitesine sahip olmalarından ve böylelikle tedaviye daha iyi ve daha hızlı yanıt vermiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Vardığımız başka bir nokta da RA teşhisinden TNFi tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortalama sürenin (ort. 114 ay), TNFi tedavisinin kesilmesinden sonraki reaktivasyon zamanı üzerinde Kadar G ve arkadaşlarının çalışmasında vardıkları sonuca paralel olarak hiçbir belirgin etkisinin olmadığıdır, ki bu da TNFi ile tedavinin RA hastaları için uzun süreli prognozu etkilemeksizin yoğunlaştırılabileceği bir zaman penceresinin (aralığının) varlığını akla getirmektedir.

Bizim çalışmamızda yer alan tüm RA hastaları için hastalık süresi ortalaması 15 yıldır ve bu süre ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında anlamlı bir bağlantı tespit edilemedi. Oysa ki, Tanaka Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (163) TNFi kesildikten sonraki düşük hastalık aktivitesi kısa hastalık süresi ile ilişkili idi.

Bizim çalışmamızdaki RA hastalarının 19'unda TNFi ile tedavi bir anda, 3'ünde ise doz aralığı uzatılarak kesilmişti. Hiçbir hastada ise doz azaltılarak tedaviyi kesme yoluna gidilmemişti. TNFi ile tedavinin kesilmesinde tercih edilebilecek 3 yolu karşılaştırabilmek için elimizde gerekli veriler olmadığından dolayı, bir anda, doz aralığı uzatılarak ya da doz azaltılarak tedaviyi kesmenin reaktivasyon sürecine etkisinin olup olmadığına dair yargıda bulunmak mümkün değildir. Daha önceki çalışmalarda da

bununla ilgili istatistiksel bir analiz yapılmamıştır ancak tedaviyi kesme şeklinin reaktivasyon sürecine etkili olabileceğini düşündüğümüzden bu tarz çalışmalara ihtiyaç vardır.

RA'nın klinik seyri oldukça değişkendir ve her bir hasta için bu seyri tahmin etmek zordur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kadınlar erkeklere göre daha inatçı sinovit ve ilerleyici erozif hastalık geliştirme eğilimindedir; bunun yanında ileri yaş, yüksek titrede anti CCP ve RF pozitifliği, eklem dışı tutulum, ilk değerlendirmede subkutan nodüllerin varlığı, çok sayıda ve büyük eklem tutulumunun olması kötü prognoza işaret etmektedir. Her ne kadar kötü prognostik faktörlerin varlığı hastalık seyrini ve şiddetini belirlese de, bizim çalışmamızda RA hastalarında saptadığımız kötü prognostik faktörlerle reaktivasyona kadar geçen zaman arasında anlamlı bir istatistiksel bağ bulunamadı ( $p=0,821$ ;  $r=0,053$ ).

Konu ile ilgili geçmiş çalışmalara baktığımızda RA hastaları için, TNFi başlandığı an (TP1) ve reaktivasyon anındaki (TP2) DAS 28 değerlerini karşılaştıran herhangi bir analiz yapılmamış olduğunu gördük ve biz çalışmamızda, reaktivasyon gelişmiş 21 RA hastasının TP1 ve TP2'deki DAS 28 skorlarını karşılaştırdık. TP1 ile kıyaslandığında TP2'de DAS 28 hastaların %38,10'unda ( $n=8$ ) daha yüksek, %57,14'ünde ( $n=12$ ) daha düşük iken %4,76'sında ( $n=1$ ) ise bir değişiklik olmamıştı ( $p=0,497$ ). Bunun yanında CRP ve ESR değerleri, çoğu hastada TP2 ile karşılaştırıldığında TNFi kesilme anında daha düşük, ilk tanı anında ise daha yüksek idi. Bunlara dayanarak remisyondaki hastalarda TNFi tedavinin kesilmesinin hastalık şiddetini doğrudan arttırıcı bir etkisinin olduğunu söylemek mümkün gözükmemektedir.

Olivier B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (154) TNFi ile remisyon sağlanmış RA hastalarından 2'si infliksimab, 5'i adalimumab, 14'ü ise etanersept almakta idi. Çalışmalarında tedavi kesilmeden önce 50 mg etanersept ve 25 mg etanersept alan hastalar arasında reaktivasyona kadar geçen zaman açısından anlamlı bir fark bulamadılar. Bizim çalışmamızda RA hastalarının %41'i etanersept, %32'si adalimumab, %27'si infliksimab

kullanılmaktaydı ve kullanılan ajan ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı yoktu.

Bizim çalışmamız dahilindeki 37 AS hastasının 32'sinde reaktivasyon gelişmiş, 5'inde ise remisyon hali devam etmekte idi; retrospektif tarama anında remisyondaki bu 5 hastanın ortalama dokuz aydır TNFi almadığı ve izlemlerinin devam ettiği görüldü. Diğer 32 hasta için reaktivasyona kadar geçen süre ise ortalama 11 aydı. Reaktivasyon gelişmiş 32 AS hastasının 16'sında (%50) ilk 6 ay içinde reaktivasyon görülürken, 11'i (%34,38) en az 12 ay, 6'sı (%18,75) en az 24 ay, 3'ü (%9,38) en az 36 ay, 1'i ise (%3,13) 48 ay boyunca TNFi almaksızın remisyonunda kalmıştı. Reaktivasyon tedavi kesildikten sonra en erken bir ay, en geç kırk sekiz ay sürede gerçekleşmişti. Kadar G ve ark'ın çalışmasında (162) remisyon sağlanması üzerine TNFi tedavisi kesilen 8 AS hastasının 4'ünde reaktivasyon bizim çalışmamızdaki gibi ortalama 6 ayda ortaya çıkmışken, remisyon hali altıncı ayda devam eden iki hastanın birinde 2 ay, diğerinde ise 41 ay sonra hastalık reaktivasyonu gözlenmişti. Baraliakos X ve ark (164) infliksimab tedavisini kestikleri 42 hastadan 41'inin tedavisine reaktivasyondan dolayı yeniden başlamıştı. Tedavinin kesilmesinden reaktivasyona kadar geçen süre ortalama  $17,5 \pm 7,9$  hafta iken hastaların 10'unda ilk 12 hafta içerisinde, 38'inde ise 36 hafta içinde reaktivasyon görülmüştü. Etanersept tedavisi alan hastaların ise %75'inde ortalama 6 hafta içerisinde reaktivasyon görülmüştü. Yine Baraliakos X ve ark (165), prospektif çalışmada 3 yıl infliksimab tedavisi almış tüm hastalarda üçüncü yılın sonunda tedaviyi kestiler ve sonuçta ilaç kesildiği anda kısmi remisyonunda olan hastaların olmayanlara göre iyilik hallerinin daha uzun süre devam ettiğini saptadılar. TNFi tedavisi kesilen hastaların çoğunun (%64), 12. hafta ( $10/42=\%23,8$ ) ila 24. hafta ( $37/42=\%88,1$ ) arasında alevlenme yaşadığı görüldü.

Bizim çalışmamızda remisyon hali devam eden 5 hastanın remisyon sağlandıktan sonra en erken 8 ay, en geç de 36 ay, ortalama 15 ay sonra tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü. Reaktivasyon görülen 32 vakada ise bu süre en erken 1 ay, en geç 72 ay, ortalama 12 ay idi. Ancak hastalık

remisyona girdikten sonra TNFi ile tedaviye devam edilen süre ile reaktivasyon olup olmaması ya da reaktivasyona kadar geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,899$ ;  $r=0,023$ ).

Baraliakos X ve ark (164) TNFi kesilen AS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda TNFi kullanım süresinin reaktivasyon sürecini etkileyip etkilemediğinin belirsizliğini vurguladılar. Bizim çalışmamızda AS hastalarında tedavi kesilmeden önceki TNFi kullanma süresi hastalar arasında ortalama 24 aydı ve bu süre ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında anlamlı bir istatistiksel bağlantı yoktu ( $p= 0,899$ ;  $r=0,023$ ).

Kadar G ve ark (162) tanıdan TNFi başlanmasına kadar geçen süre ile reaktivasyon zamanı arasındaki ilişkiyi RA hastalarında araştırmış olmalarına karşılık, AS için bu konuda bir veri yoktu. Bizim çalışmamızda RA hastalarında olduğu gibi AS hastalarında da TNFi tedavinin tanıdan ne kadar süre sonra başladığı ile reaktivasyona kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ( $p= 0,126$ ;  $r= -0,291$ ). AS hastaları için bu süre ortalama 24 ay idi.

Van der Horst - Bruinsma IE ve ark'ın (166) yetişkin 326 kadın, 957 erkek toplam 1283 AS hastasında yaptıkları çalışmada kadın hastaların tanı yaşları daha ileri, hastalık süreleri daha kısa, ortalama CRP seviyeleri ve HLA B27 prevalansı daha düşük idi; ASDAS, BASDAI ve BASFI' yi içeren 12 haftalık TNFi etkinlik değerlendirmelerinin hepsinde kadınlardaki iyileşme ölçütleri erkeklerden daha gerideydi. Biz kendi çalışmamızda hastalardaki reaktivasyon oranları ve reaktivasyona kadar geçen süreleri karşılaştırdığımızda cinsiyetin belirleyici bir etkisini saptayamadık.

Kadar G ve ark'ın çalışmasında TNFi tedavi kesildikten sonraki düşük hastalık aktivitesini öngören faktörlerden bir tanesi de TNFi tedavi başlamadan önceki kısa hastalık süresi olarak saptanmıştı. Joachim S ve ark da (167) kısa hastalık süreli AS hastalarının adalimumab tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini belirtmişlerdir. Oysa Hildrun H ve ark (168) yaptığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kısa hastalık süresi istatistiksel bir belirginlik ortaya koymamıştı (hastalık süresi  $\leq 3$  yıl iken BASDAI 50 %80 ve

ASAS 40 %73,3; hastalık süresi > 10 yıl iken BASDAI 50 %14,3 ve ASAS 40 %0 iyileşme (BASDAI 50 için  $p=0,014$ ; ASAS40 için  $p=0,006$ )) ancak bu durum çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu içerisinde çok az sayıda kısa hastalık süresi olan hastaların varlığına bağlı olabildi. Bizim çalışmamızda ise AS hastalarının ortalama hastalık süreleri 8 yıldır ve hastaların remisyonda kalma süreleri ile hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak zayıf bir ilişki vardı. Hastalık süresi uzadıkça reaktivasyona kadar geçen süre de uzamıştı ( $p=0,030$ ,  $r=0,384$ ). Bunun nedenin çalışmaya dahil ettiğimiz AS hastalarından kısa hastalık süresi olan grubun TP1’de BASDAI skorlarının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Baraliakos X ve ark’ın (165) çalışmasında infliksimab kesilme anı TP1 ve infliksimab yeniden başlama anı TP2 arasında ortalama BASDAI artışı  $3,6 (\pm 1,7)$ , ortalama CRP artışı  $17,6 \text{ mg/l} (\pm 23,4 \text{ mg/l})$  ve ortalama ESR artışı  $21,0 \text{ mm/saat} (\pm 29,7 \text{ mm/saat})$  idi (TP1 ve TP2 karşılaştırmasında her ikisi için de  $P<0,001$  idi). İki zaman noktası arasındaki tüm farklar istatistiksel olarak belirgindi. Bizim çalışmamızda tedavisi kesilmiş olan hastalar remisyondaki hastalar olması sebebiyle, beklenildiği üzere, tedavi kesildiği andaki BASDAI skorları belirgin bir biçimde düşük, reaktivasyon anında da yüksek idi. Bu sebeple biz çalışmamızda TNFi başladığı andaki (TP1) ve reaktivasyon anındaki (TP2) BASDAI değerlerini karşılaştırmayı böylelikle TNFi’nin kesilmesinin tedavinin başladığı ana göre hastalığın şiddetinin artmasına sebebiyet verip vermediğini ortaya koymayı amaçladık. TP2’de BASDAI hastaların %32’sinde daha yüksek, %49’unda daha düşük, %5’inde aynıydı. AS hastalarının sadece bir tanesi TP2’de şiddetli hastalık ile gelmişti ancak bu hastanın ilk tanı anında da hastalığının şiddetli olduğu görüldü. İki zaman noktası arasındaki değerlerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemedi ( $p= 0,517$ ).

İncelediğimiz AS hastalarının %43’ü etanersept, %38’i infliksimab, %19’u adalimumab kullanmıştı. Benzer çalışmalara paralel bir biçimde kullanılan ajanın reaktivasyon olup olmaması ya da reaktivasyona kadar geçen zaman üzerinde herhangi bir etkisi yoktu. Ancak romatolojik hastalığı olan hastalar üzerinde üç TNFi ile yapılan diğer çalışmalarda tedavi

kesilmesinin ardından ortaya çıkan alevlenme halinde aynı ajan ile yeniden tedaviye başlandığında en iyi yanıt etanersept ile olmaktadır. Bu da etanerseptin solubl, infliksimab ve adalimumabın ise monoklonal antikolar olmasından ve böylece etanersept ile daha az immunojenite gelişmesinden kaynaklanmış olabilir.

TNFi ile tedavi, geleneksel tedavilere dirençli AS hastaları için umut vaad eden bir seçenek olmuştur. Bu tedavi ile hastaların büyük oranda remisyona girdikleri görülmüştür, ancak TNFi tedavisini kesmenin mümkün olup olmadığı, kesildikten sonra hastalık şiddetinin artıp artmayacağı ve reaktivasyon halinde aynı ajanlar ile yanıt alınıp alınmayacağı, konuyla ilgili çalışmalar gündeme gelene kadar bilinmiyordu. Jose MSG ve arkadaşları etanersept ile ilgili yaptıkları bir çalışmada (169) AS hastalarında etanersept kesildikten sonra yeniden tedaviye başlanmasıyla hızlı ve etkili yanıt alındığını ortaya koydu. Baraliakos X ve arkadaşları da benzer şekilde infliksimab alan AS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada (165), kesilmesinden öncekine benzer iyi bir klinik yanıt veren infliksimab ile tedaviye yeniden başlamanın güvenli olduğunu tespit ettiler. Bunlar gibi çalışmaların ışığında, remisyona sağlanmış AS hastalarında TNFi tedavisinin kesilmesi, reaktivasyona kadar hastanın dinlendirilmesi ve reaktivasyon halinde uygun görülen hastalara yeniden TNFi verilmesi bir seçenek olabilir.

PsA hastaları için TNFi tedavi kesildikten sonraki hastalık sürecinin değerlendirilmesi ile ilgili veri çok azdır. Hali hazırda İngiltere' de henüz pilot aşaması gerçekleştirilmekte olan bir çalışmada doz azaltılıp 12 aylık sürecin ardından TNFi tedavinin kesilmesi ve hastaların aylık olarak değerlendirilmesi ve de reaktivasyon halinde geçmiş tedavi yeniden başlatılacağı zaman takip edilecek anında müdahale kılavuzunun oluşturulması planlanmaktadır.

Bu konuda şimdiye kadar yapılmış en kapsamlı çalışma Cantini F ve ark (170) yaptığı çalışmadır. Üç yılı kapsayan bu çalışmada TNFi kesilmemiş bunun yerine doz azaltılmış ve bunun hastalık süreci üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada adalimumab verilen 76 PsA hastasından 53'ü  $5,1 \pm 1,2$  ay ortalama zamanda remisyona girmiş, adalimumab dozunun yarıya düşürülmesinden sonra 53 hastadan 47'sinde ortalama  $28,9 \pm 8,4$

aylık takip periyodunun üzerinden remisyona devam ettiği görüldü. PSAI skorunda belirgin bir fark gözlenmemiştir (remisyon halinde PSAI skoru  $8,7 \pm 5,9$  seviyesinden  $3,1 \pm 1,8$  seviyesine gerileme). Reaktivasyon gelişen 6 hastada reaktivasyona kadar olan ortalama süre  $8,3 \pm 3,4$  ay idi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre erken adalimumab alan PsA hastalarında klinik remisyon oranı yüksektir. Hatta doz yarıya düşürüldükten sonra da benzer remisyon hali sağlanmaktadır. Biz yaptığımız retrospektif çalışmada TNFi tedavi ile iyilik hali sağlanmış ve bu nedenle tedavisi kesilmiş 5 hasta saptayabildik. Bu 5 hastanın 1'i 28 ay gibi uzun bir süre remisyon halini koruyabilmiş, ancak 1'inde 8 ay, 2'sinde 6 ay, 1'inde de 5 ay TNFi almadan remisyon hali devam etmişti. Hastaların 4'ünde (%80) ilk 8 ayda reaktivasyon gelişmişti. Reaktivasyona kadar geçen ortalama süre ise 6 ay idi.

Bizim çalışmamızda PsA hastalarının 4'ü adalimumab, 1'i de etanersept kullanmıştı. TNFi tedavisi 2 hastada tanıdan sadece bir ay sonra başlanmışken, birinde 36 ay, birinde 48 ay, birinde de 84 ay sonra başlanmıştı. Tanıdan bir ay sonra biyolojik ajan verilen hasta toplam 48 ay tedavi aldıktan sonra tedavisi kesilmiş, ancak remisyon hali 5 ay kadar devam etmişti. Çalışmamıza göre, PsA hastaları için erken tedaviye başlamanın tedavi kesildikten sonraki daha uzun süreli remisyon haline neden olduğunu söylemek mümkün değildi. Bunun yanında iyilik hali gözlendikten sonra 30 ay TNFi tedavisi devam eden hastada tedavinin kesilmesinin ardından 6 ay sonra reaktivasyon görülmüştü. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada PsA hastaları için, hastalık süresi ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık ( $p= 0,172$ ;  $r= 0,718$ ). Aynı şekilde tanıdan ne kadar süre sonra TNFi başlandığı ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında da ilişki yoktu. Kötü prognostik faktörler sergileyen hastalar ile sergilemeyenler arasında remisyonda kalma süreleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p= 0,640$ ;  $r= 0,287$ ).

Sonuç olarak geleneksel tedavilere dirençli RA, AS ve PsA hastalarında TNFi ile tedavinin etkinlik ve güvenilirliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bu ajanlar ile çoğu hastada kısa sürede kısmi remisyon elde

edilebilmektedir. Bunun yanında, bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, tedavi kesilen hastalarda takip eden süre zarfında -aylar ya da yıllar içinde- reaktivasyon görülmesi muhtemeldir. Yapılan çalışmalar reaktivasyon gelişen hastalarda da yeniden tedavi başlamanın, güvenilir ve tedavi kesilmeden önceki kadar iyi olduğunu göstermiştir. Düşük hastalık faaliyeti gösteren hastalar tedavinin kesilmesinden sonra yüksek hastalık faaliyeti olan hastalara göre daha uzun süreler için remisyonda kalmaktadırlar. Ancak, hangi hasta grubunun daha uzun süre remisyonda kalacağını öngörme meselesi hala cevap beklemektedir. Bunun için daha fazla sayıda, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Firestein GS, Harris ED, Genovese MC. Rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN (eds) Kelley's textbook of rheumatology. 7th edition Philadelphia: WB Saunders; 2005. 996-1100.
2. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing spondylitis In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Textbook of rheumatology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1125-41.
3. Dafna DG. Psoriatic arthritis: In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005: 1155-64.
4. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell 2001;104(4):487-501.
5. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF- $\alpha$  blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. Rheumatology (Oxford) 2005;44(7):939-47.
6. Tütüncü Z, Kavanaugh A. Anticytokine Therapies. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Edition Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Expert Consult Premium Edition, Enhanced Online Features and Print, 2012; Chapter 63;957.
7. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum. 2002;46(2):328-46.
8. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, ve ark. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (Editör). Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002:8-55.
9. O'Dell JR. Rheumatoid Arthritis. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition, 2004. Philadelphia, Saunders-Elsevier, s. 1644-53.
10. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol 1998;1: 18-24.
11. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and Scleroderma in Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2010;3121-25.
12. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16(5):707-22.
13. O'Dell JR. Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2003-14.
14. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's

- principles of internal medicine.17th ed. McGraw-Hill, United States of America, 2008:2.
15. Vogt T. Rheumatoid arthritis: clinical Picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62: 265-8.
  16. Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, et al. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997;851-951.
  17. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
  18. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol* 2000;27:1638-42.
  19. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al: Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
  20. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:903-7.
  21. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res* 1999;1:37-44.
  22. Goeb V, Dieude P, Vittecoq O, et al. Association between the TNFR11 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2005;7:1056-62.
  23. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
  24. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 2003;48:1223-8.
  25. Bendixen M, Frisch M. Risk factors of rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 2003;165:1020-3.
  26. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869-71.
  27. Paleolog ME, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogenesis* 1998/1999;2:295-307.
  28. Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to othermarrow derived cells. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 311-5.
  29. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 2009;15:1414-20.
  30. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage–pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983;26:472-8.
  31. Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:310-6

32. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004;18:31-45.
33. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, et al. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:660-8.
34. Zwerina, J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004;50:277-90.
35. Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg* 1988;13:704-8.
36. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum* 1996;39:1781-90.
37. Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999; 26:717-9.
38. Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997;40:5-18.
39. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
40. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
41. Leroux JY, Poole AR, Webber C, et al. Characterization of proteoglycan-reactive T cell lines and hybridomas from mice with proteoglycan-induced arthritis. *J Immunol* 1992;148:2090-6.
42. Pereira da Silva JA, Carmo MF. Peptide containing nerves in human synovium: Immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1592-9.
43. Sakai K, Matsuno H, Tsuji H, Tohyama M. Substance P receptor (NK1) gene expression in synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:135-41.
44. Fleming A, Benn RT, Corbett M, et al. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35:361-4.
45. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:930-4.
46. Goodson N, Farragher TM, Symmons D. Rheumatoid Factor, Smoking, and Disease Severity: Associations with Mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:945-9.
47. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;59:1371-7.

48. Onen F, Akar S, Akkoc N, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
49. Gomor B, Gyodi E, Bakos L. Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol* 1977;3:33-5.
50. Schlosstein L, Terasaki PI, Blustone R, Pearson CM. High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288:704-6.
51. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA-27. *Lancet* 1973;1:904-7.
52. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
53. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24:496-9.
54. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Krogger L, Lousojarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in defined population: result from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460-8.
55. Hsin HC, Tzeng JC, Der YC, et al. Gender differences in ankylosing spondylitis-associated cumulative healthcare utilization: a population-based cohort study. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:251-4.
56. Taurog JD, Lipsky PE. Ankylosing spondylitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Fauci AS, Braunward E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Edi.), RR Donnelley and Sons, Volüm 2 (1904): 317-60.
57. Ahmedi K, Wilson C, Tiwana H, et al. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1330-3.
58. Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014;57:2-11.
59. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24:E3.
60. Bollovv M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: Evaluation with dynamic Gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1995; 194: 529-36.
61. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A Review of the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008;24:E2.
62. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
63. Schneider M, Blumenroth M, Fischer-Betz R. The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011;9:56-61.
64. Sbeehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, et al. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate,

- acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *British Journal of Rheumatology* 1986;48: 99-103.
65. Khan MA. Ankylosing Spondylitis: Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, 1998;6:1-10.
  66. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, et al. Serum Ig A, acute phase proteins and glycolisation of alpha-1 acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989;48: 99-103.
  67. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, Barceleno: Mosby, 1998; 6:1-6.
  68. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1039-45.
  69. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
  70. Akgül Ö, Özgöçmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011;2:107-15.
  71. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176.
  72. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, et al. Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
  73. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91.
  74. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;4:2263-70.
  75. Calin A, Garret S, Whitelock H, et al. A new approach to defining ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
  76. Khan MA, Skosey JL. Ankylosing spondylitis and related spondylarthropaties. In Samter M (ed): *Immunological Diseases*. Boston, Little, Brown & Co, 1988;1509-38.
  77. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
  78. Maugars Y1, Mathis C, Berthelot JM, et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
  79. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF- $\alpha$  therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002;4:307-21.

80. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
81. Jan B, Hildrun H, Daniel C, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43,1346-52.
82. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor fusion protein etanercept. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52,1216-23.
83. F Allali, M Breban, R Porcher, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor  $\alpha$ . *Ann Rheum Dis* 2003;62: 347-9.
84. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24:2225-9.
85. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in Ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:951-4.
86. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876-86.
87. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
88. Eastmond JC. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:263-76.
89. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:14-17.
90. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009;11:214-22.
91. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1544-52.
92. Gladman DD. Psoriatic arthritis. Recent advances in pathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:247-56.
93. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:78-9.
94. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
95. Erdem HR. Psöriatik Artritinin klinik özellikleri. *Romatizma* 2000;15:31-8.
96. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationship between psoriasis and psoriatic arthritis: Analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis: *J Rheumatol* 1999; 26: 1752-6.

97. Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 226–8.
98. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extend report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology* 2004;43:790-4.
99. Gladman DD, Shuckett R, Russel ML, et al. Psoriatic arthritis: Clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
100. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31: 264-70.
101. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1973;3:55-78.
102. Roberts MET, Wright V, Hill AGS, et al. Psoriatic arthritis: Follow up study. *Ann Rheum Dis* 1976;35:206-12.
103. Grilington FM, Skinner MA. Birchall NM, Tan PLI. Gamma delta positive T cells from patients with psoriatic and rheumatoid arthritis respond to streptococcal antigen. *J Rheumatol* 1993;20:982-7.
104. Bruce I, Gladman DD. Psoriatic Arthritis: Recognition and management. *BioDrugs* 1998;9:271-8.
105. Brockbank J, Gladman DD. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2002;62: 2447-57.
106. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
107. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-36.
108. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int* 2014; 296-314.
109. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
110. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:62-4.
111. Clegg DO, Rea DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
112. Kavanaugh A, Cassell S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:142-7.
113. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, et al. Comparison of serum IL-1B, sIL-2R, IL6 and TNF-A levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.

114. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5, 578–82.
115. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immunolojik ve inflamatuvar fonksiyonları Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2008;1:1-9.
116. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-6.
117. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001;11:372-7.
118. Fitzgerald SM, Chi DS, Hall HK. GM-CSF induction in human lung fibroblasts by IL-1beta, TNF-alpha, and macrophage contact. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23:57-65.
119. Binder NB, Puchner A, Niederreiter B, et al. Tumor necrosis factor-inhibiting therapy preferentially targets bone destruction but not synovial inflammation in a tumor necrosis factor-driven model of rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum* 2013;65:608-17.
120. Sheehan KC, Ruddle NH, Schreiber RD. Generation and characterization of hamster monoclonal antibodies that neutralize murine tumor necrosis factors. *J Immunol* 1989;142:3884-93.
121. Shealy DJ, Wooley PH, Emmell E. Anti-TNF-alpha antibody allows healing of joint damage in polyarthritic transgenic mice. *Arthritis Res* 2002;4(5):R7.
122. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9784-8.
123. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
124. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
125. Karmakar S, Kay J, Gravallese EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:385-404.
126. Maini R, Feldmann M, Brennan FM, et al. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;2:244-7.
127. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
128. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
129. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.



130. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
131. Westhovens R, Houssiau F, Joly, et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:847-53.
132. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
133. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. 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;41:1552-63.
134. Barnes T, Moots R, Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine* 2007;2:3-7.
135. Fossati G, Nesbitt A. Mechanism of Action of Certolizumab Pegol (CDP870): In Vitro Comparison with Other Anti-tumor Necrosis Factor Agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-32.
136. Paleolog E. Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: insights from the clinical trial of anti-TNF alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Mol Pathol* 1997; 50: 225-33.
137. Issekutz AC, Meager A, Otterness I, Issekutz TB. The role of tumour necrosis factor-alpha and IL-1 in polymorphonuclear leucocyte and T lymphocyte recruitment to joint inflammation in adjuvant arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994; 97:26-32.
138. Brennan FM, Browne KA, Green PA, et al. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 643-50.
139. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;4:484-9.
140. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:238-42.
141. R N Maini, P C Taylor, E Paleolog, et al. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 156-60.
142. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005;25:1181-92.

143. Baker DE. Adalimumab: human recombinant immunoglobulin g1 antitumor necrosis factor monoclonal antibody. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:196-210.
144. 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;48:35-45.
145. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
146. Batycka-Baran A, Flaig M, Molin S, et al. Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opinion on Drug Safety* 2012;11: 911-21.
147. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Epub* 2004 Jul 16. *Clin Infect Dis* 2004;39:295-9.
148. Joseph K, Sharon G, Robert P, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
149. Pednekar M, Chandra AB, Chandra PA. Disseminated tuberculosis secondary to adalimumab. *Am J Ther* 2012;19:139-40.
150. British Thoracic Society Standards of Care Committee: BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
151. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism: By what mechanisms could tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:1977-83.
152. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
153. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001;57:1885-8.
154. Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNF alpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:350-5.
155. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2013;10:204-16.
156. Baszis K, Garbutt J, Toib D, et al. Clinical Outcomes After Withdrawal of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With

- Juvenile Idiopathic Arthritis: A Twelve-Year Experience. *Arthritis Rheum* 2011;63:3163-8.
157. Remesal A, DE Inocencio J, Merino R, et al. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1970-1.
  158. Prince FH, Twilt M, Simon SC, et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1228-9.
  159. Navarro-Millán I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2013;35:1850-61.
  160. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, et al. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* 2008;18:460-4.
  161. Brocq O, Roux CH, Albert C, et al. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2007;74:148-54.
  162. Kadar G, Balazs E, Soos B, et al. Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2014;33:329-33.
  163. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. 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;69:1286-91.
  164. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:43-6.
  165. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7:439-44.
  166. Van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, et al. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1221-4.
  167. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
  168. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
  169. Senabre-Gallego JM, Rosas-Gómez de Salazar J, Santos-Soler G, et al. Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática. *Reumatol Clin* 2011;7:385-8.
  170. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with

early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. *Biologics* 2012;6:201-6.

## TEŞEKKÜR

Dahiliye eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her konuda destekçimiz olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocamız Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye, her zaman bir ağabey gibi bildiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. H. Ediz Dalkılıç'a teşekkür ederim. Tüm eğitimim boyunca her türlü bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, hekim olma yolunda maddi ve manevi desteklerini her daim hissettiğim saygıdeğer tüm hocalarım ve uzmanlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Asistanlığımın tüm sıkıntılı anlarında yanımda olan, her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve ağabeylerime, yine ağabeyim Fuat Dik'e tezimin yazım aşamasındaki tüm yardımlarından dolayı da ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, en büyük destekçim, yol arkadaşım, sevgili eşim Cengizhan Kutlu'ya ve canım kızım Bera'ya sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

16 Mayıs 1981 yılında Samsun Bafra'da doğdum. Bafra Atatürk İlkokulu'nu bitirdikten sonra orta ve lise öğrenimime 1992-1998 yıllarında Bafra Anadolu Lisesi'nde devam ettim. 2001 yılında girdiğim Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldum. Daha sonra Akçakale Büyükpekmezli Sağlık Ocağı'nda 7 ay süreyle mecburi hizmet yükümlüsü olarak görev yaptım. 2008 Eylül ayında tıpta uzmanlık sınavında (TUS) başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasını yapmaya hak kazandım. 2 Şubat 2009'da buradaki ihtisasıma başladım ve halen devam etmekteyim.