



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
ADALİMUMAB VE İNFİLİKSİMAB'IN ETKİNLİĞİNİN, KLİNİK  
PARAMETRELER YANINDA AKUT FAZ REAKTANLARI,  
İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER, KOLLAJEN YIKIM ÜRÜNÜ MMP-3  
ARACILIĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Sibel SERİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2009**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
ADALİMUMAB VE İNFİLİKSİMAB'IN ETKİNLİĞİNİN, KLİNİK  
PARAMETRELER YANINDA AKUT FAZ REAKTANLARI,  
İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER, KOLLAJEN YIKIM ÜRÜNÜ MMP-3  
ARACILIĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Sibel SERİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kamil DİLEK**

**Bursa – 2009**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii- iii
İngilizce Özet.....	iv- vi
Giriş.....	1-2
Romatoid artrit (RA).....	2-20
Ankilozan sendilit (AS).....	20-28
RA ve AS'de Hastalık Aktivitesini Ölçmede ve Takipte Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler.....	28-34
Gereç ve Yöntem.....	35-38
Bulgular.....	39-57
Tartışma ve Sonuç.....	58-72
Kaynaklar.....	73-79
Ekler.....	80-82
Kısaltmalar.....	83-84
Teşekkür.....	85
Özgeçmiş.....	86

## ÖZET

Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan spondilit (AS) primer olarak eklemleri tutan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar kökenli hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavisinde ağrı ve inflamasyonun kontrolü, eklem fonksiyonunun korunması temel amaçtır. Önceki dönemlerde mevcut ilaçların kombine edildiği protokollerle genel bir immünsupresyon yapılmaktayken, geçtiğimiz 10 yılda patogenezdaki immün basamakları spesifik olarak bloke eden biyolojik tedaviler gündeme gelmiştir. Bunlardan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta klinik ve radyolojik sonuçlarda önemli iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, daha önce almış oldukları tedaviler ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamış RA'li ve AS'li hastalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden monoklonal antikor yapısındaki adalimumab (ADA) ve infliksimabın (İNFİ) kullanımı ile elde edilen etkinliğin klinik parametreler yanında akut faz reaktanlarından (AFR); ESH, CRP, SAA, inflamatuvar sitokinlerden; IF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve kollajen yıkım ürünü; MMP-3 aracılığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Eylül 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran katılma kriterlerine uygun 16'sı RA ve 15'i AS toplam 31 hasta alındı. RA'li hastaların yarısına ADA, diğer yarısına İNFİ, AS'li hastalardan 7'sine ADA 8'ine İNFİ verildi. Adalimumab hem RA'de hem AS'de 40 mg 14 günde bir s.c, İnfliksimab RA'de 3 mg/kg, AS de 5 mg/kg dozunda ve başlangıcı 0.,2.,6. haftalar, tekrar uygulaması ise, 8 haftada bir olmak üzere 2 saatlik i.v infüzyonlar şeklinde verildi. Hastalardan tedavi öncesi (0.hafta), 1., 4. ve 12. haftalarda kan örnekleri alındı. ESH ve CRP poliklinik kontrolleriyle eş zamanlı olarak çalışıldı. IF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 , SAA ve MMP-3 ölçümleri için elde edilen serumlar takip sonunda ELİSA laboratuvarında çalışılmak üzere -20°C'de saklandı. 0.,1.,4. ve 12. haftalarda hastalık aktiviteleri hastalığa özgü

aktivite skoru veya indekslerine göre (RA'de DAS28, AS'de BASDAİ ve BASFİ) hesaplandı. Tedavi ile birlikte 1., 4., 12. haftalarda yanıt kriterlerine (RA de ACR20,50,70, AS'de ASAS 20,40,5/6 ) bakıldı.

Hem RA hem de AS'li hastalarda ADA ve İNFİ grupları arasında demografik özellikler yönünden farklılık yoktu ( $>0,05$ ). Her iki hastalıkta aktivite indeksleri ve tedaviye yanıt kriterleri ile yapılan klinik karşılaştırmada istatistiksel anlamlılığa rastlanmadı ( $>0,05$ ). ESH, CRP ve SAA'ya göre yapılan kıyaslamada RA ve AS'de gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $>0,05$ ). IF- $\gamma$  her iki hastalıkta tespit edilebilen düzeylerin altında olup, IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nin ölçülebilen serum seviyelerinin özellikle RA'li hastalarda çok geniş bir aralıkta dağılması nedeniyle sitokinler her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda istatistiksel değerlendirmeye alınamadı. MMP-3 her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda ESH ve CRP'e benzer şekilde azalırken, özellikle AS hastalarda ADA grubunda İNFİ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılandı( $<0,05$ ).

Çalışmamızda RA ve AS'li hastalarda ADA ve İNFİ gruplarının hastalık aktivite skoru/indeksleri ve cevap kriterleri açısından yapılan klinik karşılaştırmasında iki ilacın birbirine üstünlüğüne rastlanmadı. ESH, CRP ve SAA'ya göre yapılan kıyaslamada RA ve AS'de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İnflamatuvar sitokinlerin ilaçlar, travma ve lokal yada sistemik enfeksiyonlar gibi bir çok faktörden direkt yada dolaylı olarak etkilenmesi nedeniyle tedaviye yanıtın takibinde kullanılmasının objektif değerlendirme sağlamayacağı düşünüldü. MMP-3, her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda ESH ve CRP'ye benzer bir seyir gösterdi. Bununla birlikte MMP-3'ün özellikle AS'de ADA grubunda İNFİ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılanması, AS'li hastalarda ADA'nın etkinliğinin İNFİ'a göre daha fazla olduğunu gösterdi. Bu sonuç, MMP-3'ün kronik inflamatuvar artritlerin hastalık aktivitesini belirlemede ve tedaviye yanıtın takibinde sitokinlere göre daha kararlı bir belirteç olabileceğini, ESH ve CRP gibi daha sık kullanılması durumunda ek katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, ankilozan spondilit, adalimumab, infliksimab, AFR, sitokinler, MMP-3

## SUMMARY

### **Comparison Of The Effects Of Adalimumab and Infliximab Through Acute Phase Reactants (APR), Inflammatory Cytokines and MMP-3 as A Collagen Degradation Product Nearby Clinical Parameters in Patient with Rheumatoid Arthritis (RA) and Ankylosing Spondylitis (AS)**

Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic and systemic inflammatory diseases that affect primarily joints and have an unknown etiology. Pain and inflammation control and joint function preservation are the primary goal of the treatment. In the past, available medications were combined to provide systemic immunosuppression. In the last ten years, biological agents that block the specific immunologic process of the disease have come into question. It has been determined that TNF- $\alpha$  inhibitors provide both clinical and radiologic improvements in many systemic inflammatory diseases. In this study we aimed to show the clinical response and serum APR (ESR, CRP, SAA), inflammatory cytokine (IF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) and collagen degradation product (MMP-3) levels to TNF-alpha inhibitors (adalimumab (ADA) and infliximab (INFI)) in RA and AS patients that have uncontrolled disease with classical treatments.

Totally 31 patients (16 with RA, 15 with AS) who applied to the Uludag University Faculty of Medicine, Rheumatology patients clinic between September 2007- June 2008 that fulfill the admission criteria have been taken to this study. We randomized seven of 15 AS patients and eight of 16 RA patients with ADA therapy, eight of 15 AS and 16 RA patient with INFI therapy. We use to 40 mg of ADA subcutaneously every 14 days in both group RA and AS patients. INFI administered 3 mg/kg in RA patients and 5 mg/kg in AS patients at 0, 2, 6<sup>th</sup> weeks and repeated doses every eight weeks with two hours infusion. Blood samples were taken at 0, 1, 4, 12<sup>th</sup> weeks. ESR and CRP studied during outpatient clinic follow. SAA, IF- $\gamma$ , IL-

1 $\beta$ , IL-6 and MMP-3 stored in -20°C in the ELISA laboratory and studied at the end of the follow up. Disease activity measurements applied at 0, 1, 4, 12<sup>th</sup> weeks for each disease with their own activity score and indexes (DAS28 in RA, BASDAI and BASFI in AS). We determine the response to the therapy at 4, 12<sup>th</sup> weeks with its own response criteria (ACR20, 50, 70 in RA, ASAS20, 40, 5/6 in AS).

There is no significant demographic features difference between RA and AS patients both ADA and INFI groups (>0,05). No statistically significant differences were noted in the activity indexes, response to therapy criteria, ESR, CRP, SAA between RA and AS (>0,05). IF- $\gamma$  was under the measurable levels in both diseases but IL-6 and IL-1 $\beta$  levels were not used for statistical evaluation because of wide variety of measurements particularly in RA. MMP-3 levels were found to be decreased as CRP and ESR in both RA and AS with both of two drugs. Particularly in AS patients with ADA treatment MMP-3 levels decreased more than the patients with INFI group. This finding was statistically significant (<0, 05).

No significant differences in activity score/indexes between ADA and INFI treated groups in both RA and AS were noted in our study. There was no difference between AS and RA according to ESR, CRP, SAA measurements. We thought that inflammatory cytokines were not suitable for the objective assessment to estimate the response to the therapy. Because these cytokines are directly or indirectly effected from drugs, trauma and local/systemic infections. MMP-3 levels were measured similarly as ESR, CRP. Nonetheless MMP-3 levels were measured lower in AS patients treated with ADA than AS patients treated with INFI. This finding shows that, ADA treatment in AS patients is more efficient than the INFI treatment. These results show us that MMP-3 level is more stable marker than inflammatory cytokines for chronic inflammatory arthritis follow up to estimate disease activity and response to the treatment. So, we think that the use of MMP-3 level as frequently as ESR, CRP may have additive benefits.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, adalimumab, infliximab, APR, cytokines, MMP-3



## GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) primer olarak eklemleri etkileyen etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik, sistemik inflamatuvar kökenli hastalıklardır. RA özellikle küçük-orta boy sinoviyal eklemlerde simetrik poliartiküler tutulumla bağılı; eklem yerlerinde ağrı, şişkinlik, hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu, ile karakterizedir (1-3). AS ise daha çok Sİ eklem, göğüs kafesi ve omurga gibi fibrokıkırdak içeren büyük eklemlerde ağrı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu yapmakla birlikte entesopati, alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit yaparak periferik tutulum şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (4-6). Kontrol altına alınamadığında her iki hastalıkta da zaman içinde ciddi deformitelere neden olan eklem destrüksiyonları ve sistemik tutulumun etkilediği organlarda fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Sonuçta bireyler fiziksel kısıtlılık ve sakatlık sebebiyle yaşam kalitesi bozulmuş bir şekilde hayatlarını idame ettirir hale gelmektedirler (7). Önceki yıllarda eldeki mevcut tedavilerle ilgili yapılan çalışmalarda her iki hastalıkta ağrı ve enflamasyonun giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik kısmi cevaplar alındığına dair sonuçlardan bahsedilmekte iken, son yıllarda her iki hastalığın fizyopatolojik kaskadlarının açıklığa çıkmasının ardından, hastalıkların klinik bulgu ve semptomlarını etkili bir şekilde baskılayabilen, sakatlığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında, eklem harabiyetinin durdurulmasında önemli kanıtlar ortaya süren biyolojik tedavi yöntemlerinden söz edilir olmuştur (8).

Biyolojik ajanlar, son 10 yıldır immünolojik mekanizmaların daha anlaşılır hale gelmesi ve biyoteknolojilerdeki gelişmelerle eklem hasarında rolü bulunan TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini spesifik olarak bloke eden ilaçlardır. Tedavideki etkinliklerinin açığa çıkmasının ardından RA ve AS'li hastaların tedavi algoritmasında yerini sağlamlaştırmaya başlayan bu grup ilaçlardan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta klinik ve radyolojik sonuçlarda önemli iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir.

Bu amaçla dünyada ve ülkemizde kullanıma girmiş 3 adet TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaç bulunmaktadır. Bunlardan etanersept dimerik TNF- $\alpha$  reseptörü, infliksimab kimerik monoklonal antikoru ( %75 insan, %25 sıçan) ve adalimumab ise %100 insan monoklonal antikordur. Bu ilaçlar, antienflamatuvar etkilerini TNF $\alpha$ 'ı bloke ederek göstermelerine karşın kimyasal yapıları ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak immün sistem ve inflamasyon üzerinde farklı etkinlikler gösterebilir ki, bu etkinlikler bu ilaçların klinik endikasyon ve yan etki profillerini belirlemektedir (9).

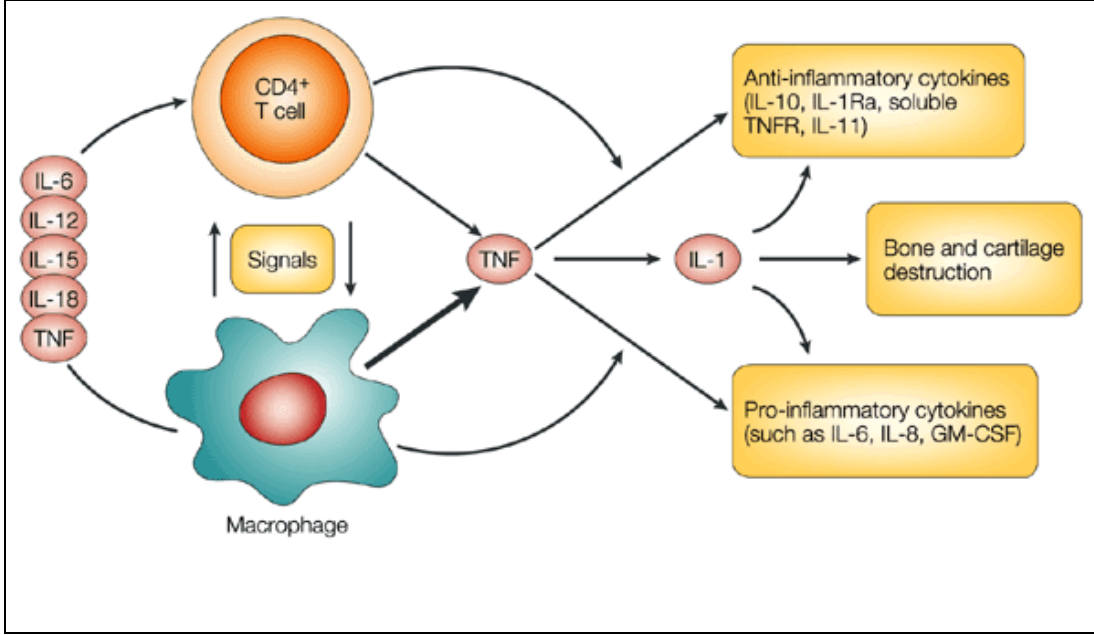
## **ROMATOİD ARTRİT**

Romatoid artrit (RA); etiyojisi belli olmayan, sinoviyal eklemleri ve bu eklemlere ait tendon kılıflarını tutan, ciddi deformatelerle seyredabilen, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. Akut, yavaş ilerleyen şekilde ya da sinsi başlangıçlı olabilir. Çoğunlukla remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Ancak kalıcı remisyon nadirdir (1-3).

### **RA Patogenezi:**

RA'da immün cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler genelde postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda bulunurlar. RA'e neden olan patojen ile aktive olan CD4+ T hücreler IF- $\gamma$  ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IF- $\gamma$  monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- $\alpha$  salgılanır. IF- $\gamma$  ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. IF- $\gamma$ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir. Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IF- $\gamma$  düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IF- $\gamma$ 'nın RA'lı hastalarda düşük

saptanmasının nedeni TNF- $\alpha$ 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (şekil-1) (10,11).



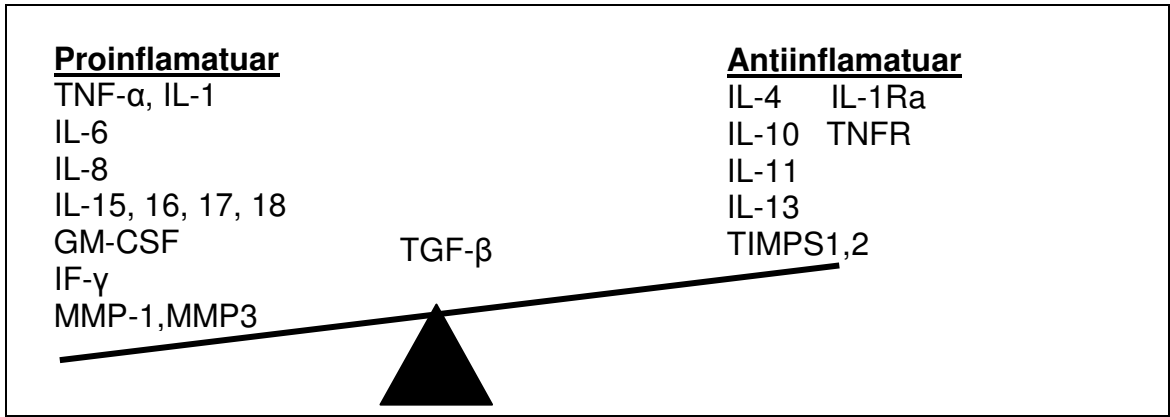
**Şekil-1:** Makrofaj ve CD4 T hücrelerinin sitokinlerle interaksyonu (12 )

RA'da humoral immunitenin aktive olması yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositlerin, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve RF salgılamasıyla gerçekleşir. Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri (IK) oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan IK'ler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar. Polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler IK'i fagosit ederler doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar. Sonuçta erken dönemde sinoviyumu kaplayan hücrelerin sayısında artış,

neovaskularizasyon ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu ve eklem sıvısında artış görülmeye başlar (13,14).

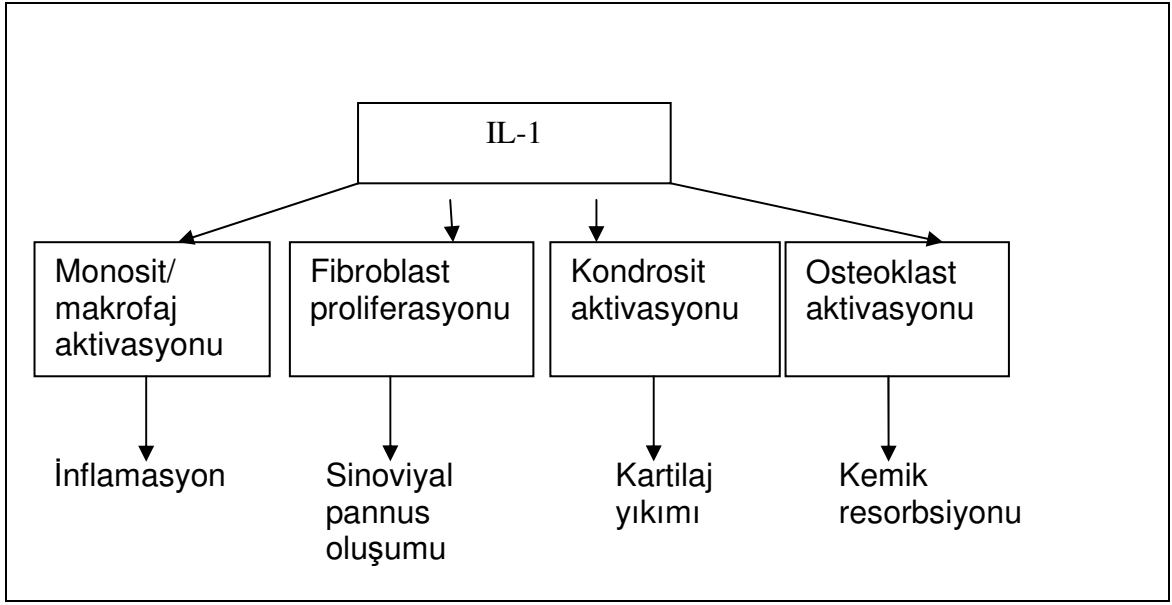
### **RA'de Sitokinlerin Rolü:**

Sitokinler, hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regülasyonunu sağlayan proteinlerdir (15). Özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 olmak üzere proinflamatuvar faktörler lehine olan sitokin dengesizliğinin RA'deki merkezi patoloji olduğu düşünülmektedir (şekil-2) (16).

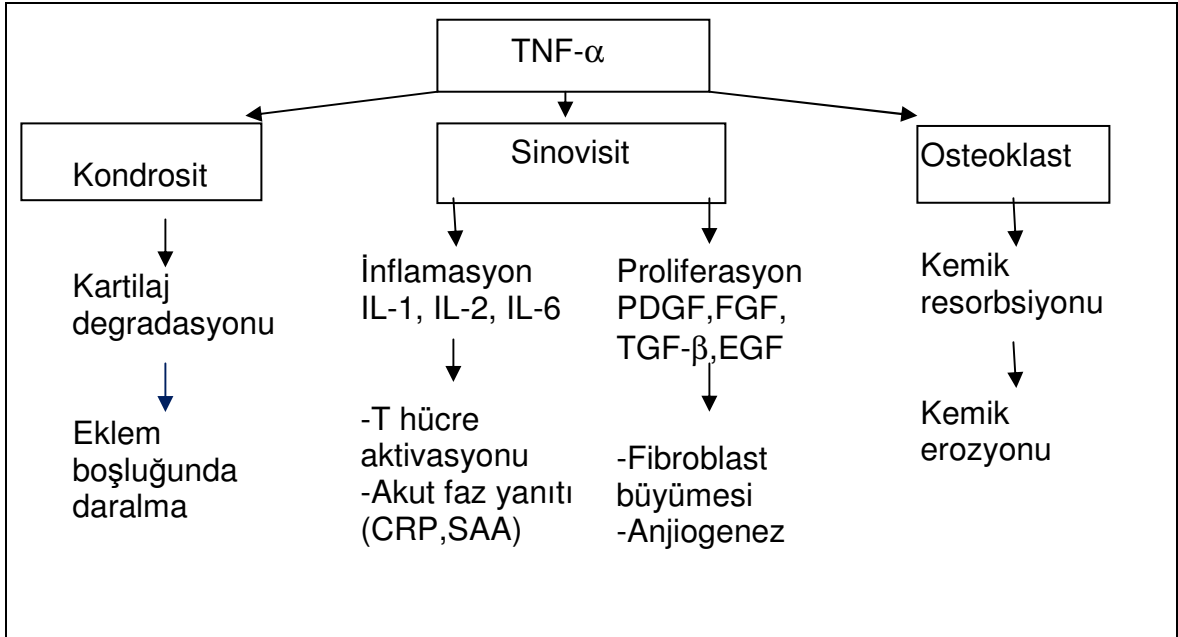


**Şekil- 2:** Romatoid sinoviyumda inflamasyon lehine sitokin dengesizliği (kaynak 16 dan esinlenilerek çizilmiştir)

RA'da, sinoviyada en belirgin artışlar, IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'de görülür. TNF- $\alpha$  ve IL-1'in efektör fonksiyonunu arttırmada sinerjistik etki gösterdikleri kabul edilmektedir (şekil-3,4) (17,18).

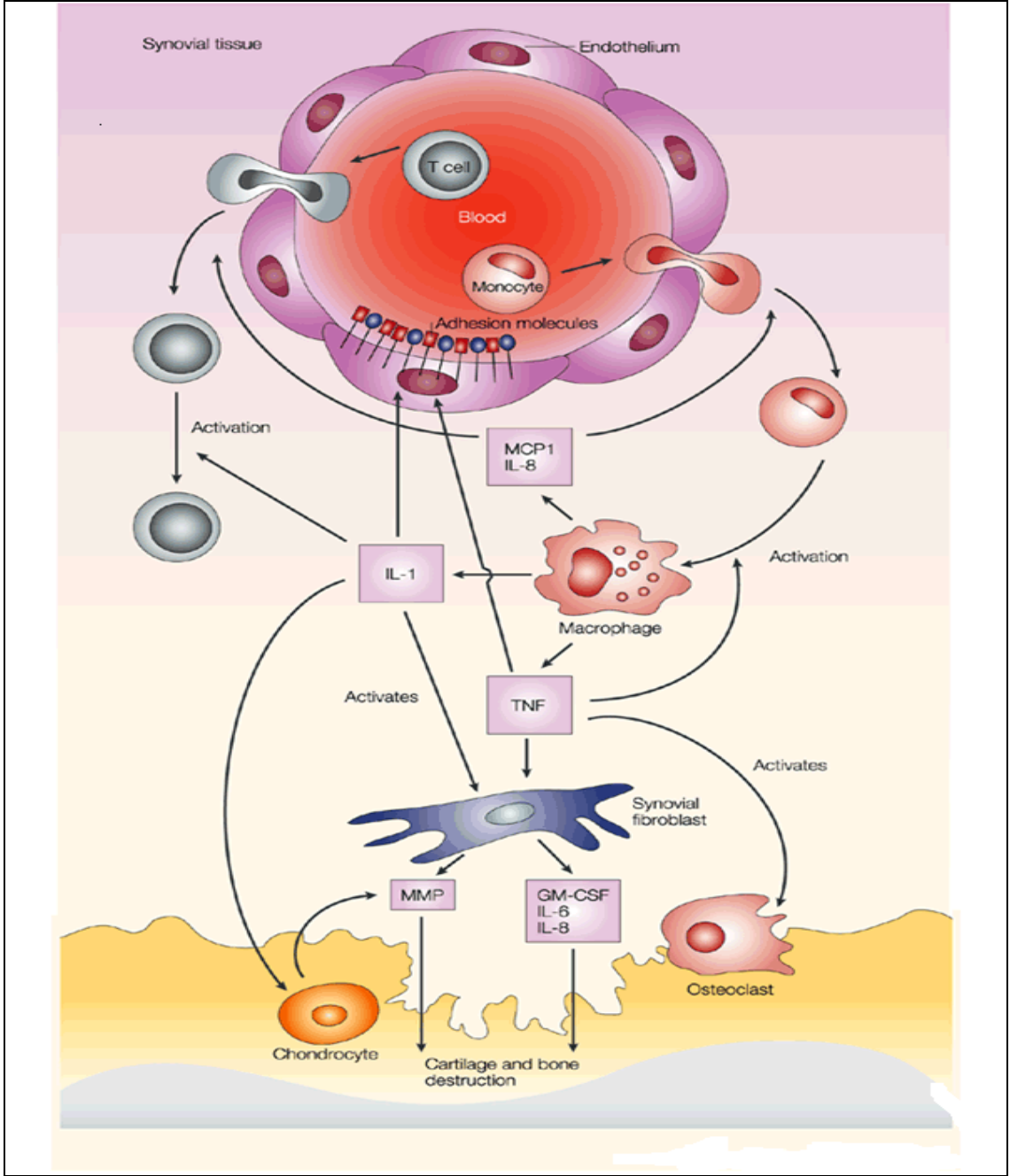


**Şekil-3:** Proinflamatuvar sitokin IL-1'in RA'de etkisi (kaynak 17 ve 18'den esinlenilerek çizilmiştir).



**Şekil-4:** RA de TNF-α'nın santral rolü (kaynak 17 ve 18'den esinlenilerek çizilmiştir).

Tüm bu inflamatuvar değişikliklerin sonucu olarak kronik dönemde sinovyal tabakada makrofaj ve benzeri hücrelerde artış görülür. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve **pannus** oluşur. Pannusun etkili olduğu alan kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan fibroblast ve makrofajlardan salgılanan ekstrasellüler matriksin tahribatı ve ramodellinginden sorumlu kollajenaz 1(MMP-1) ve kollojenaz 3, jelatinaz (MMP-9), stromelizin-1 (MMP-3) gibi matriks metalloproteinazların etkileri ile subkondral kemikte erezyonlar başlar. RA'li hastaların sinovial doku analizlerinde erozyon bölgelerinde yoğun bir metalloproteinaz varlığını ortaya konulmuştur. Yapılan sinovium kültürlerinde hem IL-1, hem de TNF- $\alpha$ 'nın güçlü birer metalloproteinaz uyarıcıları oldukları gösterilmiştir (şekil-5). Pannus kartilajı harap ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Subkondral kemik boyunca ilerleyerek bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla kalıcı kalsifikasyonlar, fibrosiz ve ankilozun neden olduğu deformiteler gelişmeye başlar (19-21).



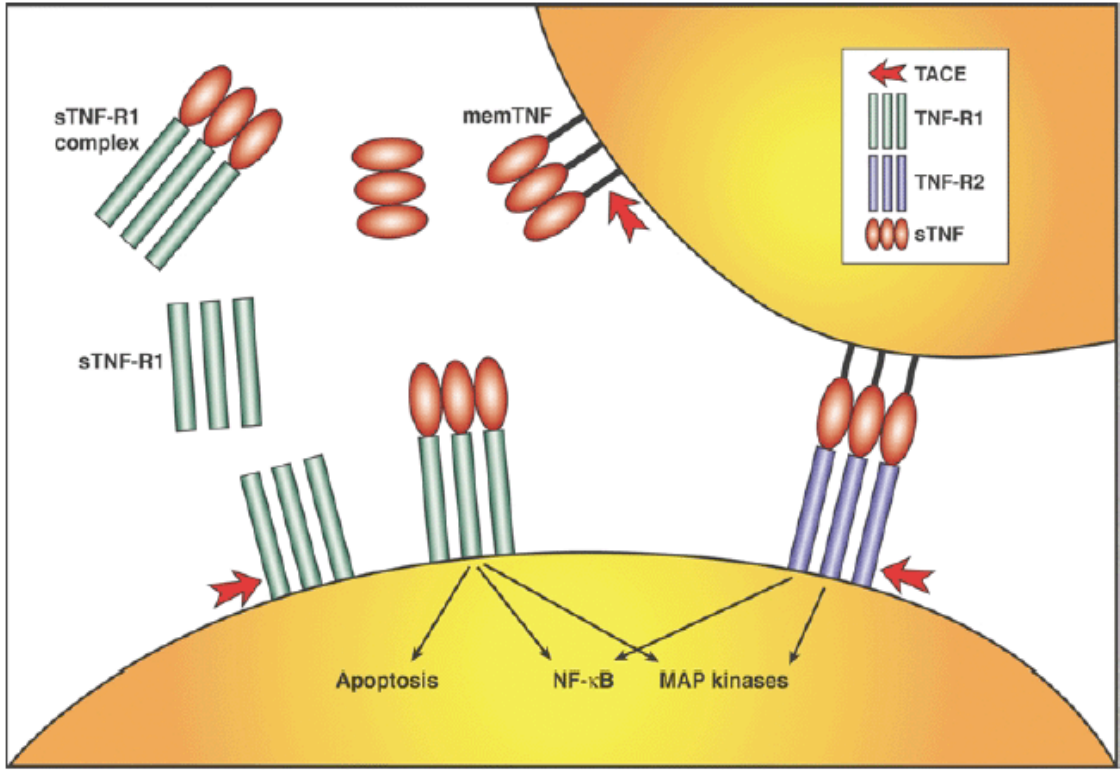
**Şekil-5:** RA'li eklemdе uyarılmış monositlerin makrofajlara dönüşerek aktive olan makrofajlardan TNF ve IL-1 salınımı, endotel hücrelerinde TNF aracılığı ile salınan adezyon moleküllerinin bölgeye hücre akınına sebep olması, TNF ve IL-1'in sinoviyal fibroblastlardan sitokin (IL-6), kemokin (IL-8), growth faktör (GM-CSF) ve matris metalloproteinazların (MMPs) salınımı ve osteoklast aktivasyonuna neden olması(22)

### **TNF ve TNF reseptörleri:**

TNF, 1975'li yıllarda, farelerde ve çeşitli in-vitro ortamlarda tümör lizisi yeteneğine sahip yapılar olarak tanımlanmıştır. İnsan TNF'sı nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kd'dur (23). TNF reseptör (TNFR) ailesine ait membrana bağlı reseptörler üzerinden etki gösterir. Etkinliği doza bağımlıdır. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerden sentezlenir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptozis süreçlerinde önemli rollere sahiptir. TNF- $\alpha$  (kaşektin) ve TNF- $\beta$  (lenfotoksin- $\alpha$ ) bu ailenin tanımlanan ilk üyeleridir. İki form arasında aminoasit homolojisi çok düşüktür (%35), buna karşın reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır (24).

TNF- $\alpha$ , prohormon şeklinde membrana entegra halde (memTNF) bulunur. Uyarılara yanıt olarak 26 kilo daltonluk memTNF, bir TNF dönüştürücü enzim (TACE) tarafından yıkılır ve 17 kilo daltonluk solubl TNF monomerleri (sTNF) meydana gelir. Bu monomerlerin 3'ünün bir araya gelmesiyle aktif olan homotrimerik yapı oluşturur. Aktif form sTNF, hücre yüzeylerinde kendine uygun reseptöre bağlanmak üzere dolaşıma salınır. TNF'nin molekül ağırlıklarına göre isimlendirilmiş 2 adet reseptörü vardır. Bunlardan 55 kd'luk olan p55 (TNFR1) ve 75 kd'luk olan ise p75 (TNFR2) olarak anılmaktadır. P55 bir çok biyolojik etkinin başlamasında rol alır, p75 in ise sinyal oluşturucu bir etkisi yoktur, yardımcı reseptör görevi görmektedir. Her iki reseptör transmembran protein sınıfına ait olup ekstrasellüler kısmı TNF ile etkileşim sonucunda membrandan ayrılabilir. Bu özellik, reseptörleri TNF'nin oluşturduğu hasarlayıcı sinyal iletimini engellemeye yöneltmiştir. Fizyolojik koşullarda bu reseptörlerin bir kısmı çözülmüş halde dolaşımda mevcuttur. Çözülmüş TNF reseptörleri (sTNFR) enflamasyonda dolaşımda artan TNF'yi nötralize etmektedir (sekil-6) (25,26).





**Şekil- 6:** sTNF ve memTNF'nin TNF-R1 ve TNF-R2 aracılığı ile interaksyonu ve sinyalizasyon yolağının akışı. Kırmızı ok TACE ile ayrılma noktasını gösterir (27).

### **TNF- $\alpha$ İnhibitörlerinin RA Tedavisindeki Yeri:**

RA tedavisinde yıllardır kullanılan klasik tedavi ve son yıllarda tedaviye eklenen uzun etkili ilaçlar arasında;

1-Analjezik ve Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

2-DMARD

-Metotreksat (MTX)

-Anti-malaryal ilaçlar: hidroklorokin, klorokin

-Sulfosalazin

3-Kortikosteroidler

4-Sitotoksik ve İmmunmodulator ilaçlar

-Azotiyopirin,

-Siklofosamid,

-Siklosporin A

## 5-Leflunamid

6-Bifosfonatlar yer almakta idi. Bu ilaçların hastalık süreci içinde genellikle uzun süreler halinde ve kombine biçimde kullanılması rağmen, başarısının zaman içinde sınırlı olduğunun görülmesi ve birçok ilacın bir arada kullanılmasıyla yan etki profilinin genişlemesi ilerleyen yıllar boyunca araştırmacıları yeni tedavi seçeneklerine yöneltmiştir. Bu aşamada otoimmün kökenli sistemik yangısal hastalığı baskılamaya yönelik genel bir immunsupresyon yapmak yerine, dayanak noktası o hastalığın patogenezindeki immün basamakları spesifik olarak bloke etmek olan biyolojik tedaviler gündeme gelmiştir (28, 29).

Biyolojik ajanlar spesifik bir proteini, antikoru veya reseptörü hedef alan büyük moleküllü proteinlerdir. Bir biyolojik ajan sitokin, antikor veya füzyon proteini olabilir. Biyolojik ajanlar spesifik ve hedeflenmiş yapılar olduklarından önceki sistemik tedavilere göre daha avantajlıdır. Bunlar;

### 1-T hücrelerini hedef alan ajanlar

Abatacept; CTLA4-Ig insan solubl füzyon proteini

Alefacept; İnsan dimerik füzyon proteini

Efalizumab; Humanize anti-CD11a mAb

Daclizumab; Humanize anti-CD25 mAb

Basiliximab; Kimerik anti-CD25 mAb,

### 2- B hücrelerini hedef alan ajanlar

Rituksimab; Kimerik Anti CD20-mAb

### 3- Sitokin reseptörlerini hedef alan ajanlar

Anakinra; IL-1R antagonisti

Tocilizumab; IL-6R antagonisti mAb

Atlizumab; humanize IL-6R antagonisti mAb

### 4- TNF inhibitörleri

Etanersept; P75 TNF- $\alpha$  reseptör immünglobülin füzyon proteini

Adalimumab; PEGlated p55 TNF- $\alpha$  reseptörü dimerik protein

İnfliksimumab; Kimerik anti TNF- $\alpha$  mAb (30).

Farklı deneysel ve klinik çalışmalar bu yöntemlerin romatolojik hastalıklarda en önemli semptomları olan; ağrı ve eklem harabiyetini önemli ölçülerde azalttığı gösterilmiştir. Bu yaklaşımlar arasında biyolojik hedefi TNF- $\alpha$  ve IL-1 molekülü olan anti sitokin tedavisi yoğun olarak kullanılmaktadır.

TNF inhibitörleri ilk kez 1998 yılında FDA tarafından crohn hastalığı tedavisi için ruhsatlanmıştır. 1999 yılında ise bu molekülün erişkin RA tedavisinde kullanımına izin verilmiştir (31).

TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonuna yönelik olarak üzerinde en çok durulan 2 strateji anti TNF- $\alpha$  monoklonal ab (mAb) ve solubl TNF- $\alpha$  reseptörleri (sTNFR) ile ilgili olanlardır. Her iki grup ilacın da hem solubl hem de membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve fonksiyonlarını bu şekilde bloke etmelerine karşın etki mekanizmaları birbirinden farklıdır (tablo-1). Örneğin, mAb sadece TNF- $\alpha$ 'yı bağladığı için TNF- $\alpha$  ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskırlar. Solubl reseptörler ise TNF- $\alpha$ 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- $\alpha$  'yı (LT- $\alpha$ ) da bağlarlar. Diğer bir fark, anti-TNF mAb TNF- $\alpha$ 'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önleyerek her iki reseptöründe fonksiyonunu bloke etmektedir. Solubl reseptörler ise sadece bir reseptörün özelliklerine sahip olacak şekilde üretilmektedir. Hücre dışı mesafede olan bir TNF- $\alpha$ 'nın soluble reseptör veya mAb ile bağlanması için affinitenin, IgG tipinin, soluble reseptörlerin p75 veya p55 olmasının önemi yoktur. Membrana bağlı TNF- $\alpha$  ile bağlanma ise farklıdır. Membrana bağlı TNF- $\alpha$  tam olarak aktif formda bir sitokindir. Prokürsör TNF- $\alpha$ , metalloproteaz "TNF- $\alpha$  Converting Enzyme (TACE)" tarafından parçalanır ve TNF- $\alpha$  olarak ortama salınır. TACE makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese olan bir enzimdir ve çok çeşitli mekanizmalarla aktive olmaktadır. T lenfositlerinde ise TACE aktivasyonu etkin değildir. Bu nedenle T hücrelerinde sentez edilen TNF- $\alpha$ 'lar membrana bağlı olarak kalır. Makrofajlarda sentez edilenler ise TACE ile parçalanarak ortama salınırlar. Genel olarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin membran TNF- $\alpha$  eksprese ettikleri, makrofaj ve dentritik hücrelerin ise TNF- $\alpha$ 'yı sekrete ettikleri bilinmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın aktif hale gelmesi için trimerik yapı oluşturması gerekir.

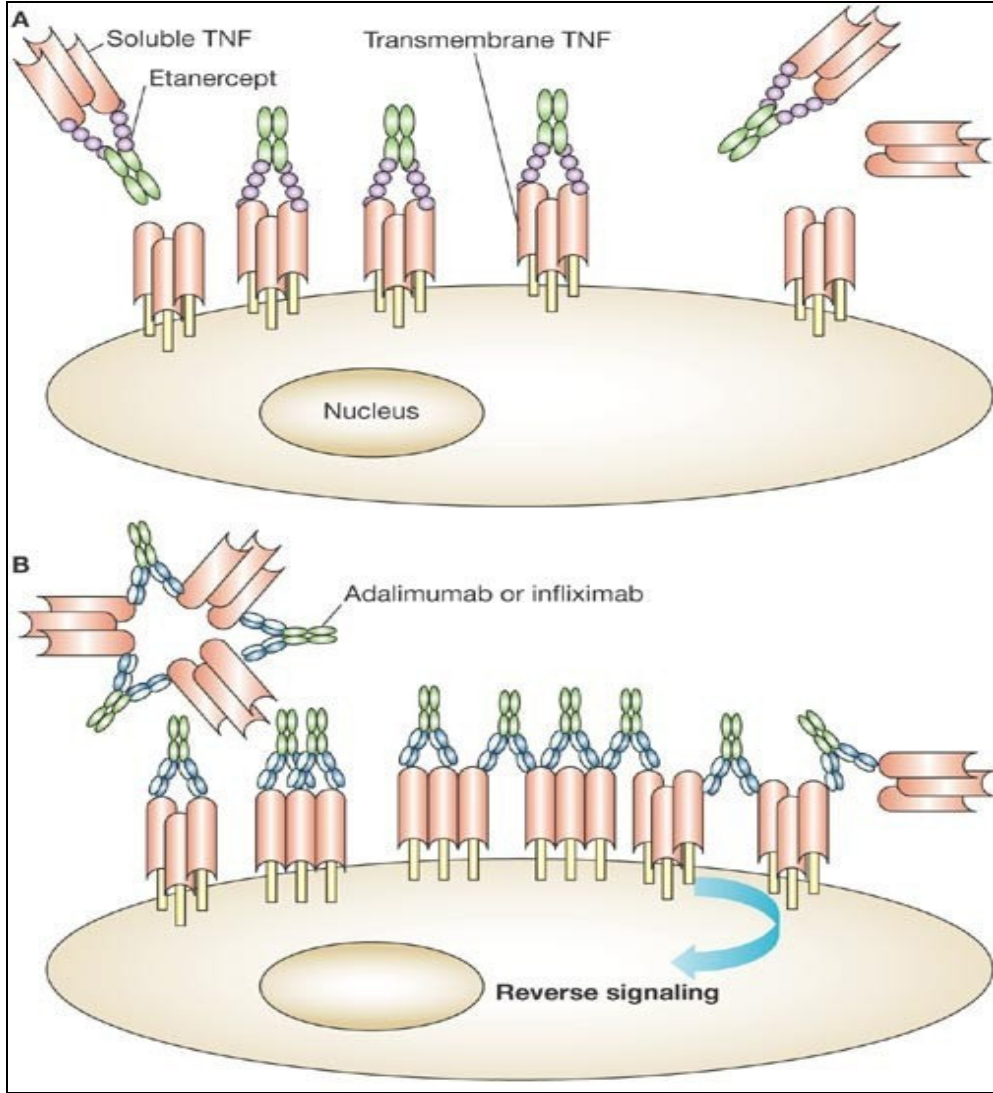
Yapılan çalışmalarda, membran TNF- $\alpha$ 'larında trimerik yapı oluşturduğu ve bu nedenle membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'larda aktif formda oldukları gösterilmiştir. Membran TNF- $\alpha$  hücre-hücre iletişiminde önemlidir. Sitokinlere bağlı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde hücre dışı boşlukta yer alan soluble sitokinden daha çok hücre-hücre arası iletişim ile aktivasyona sebep olan membran sitokinlerinin daha önemli olduğu dsnlmektedir. Bu nedenle bir hastalığın anti-TNF ilaçlar ile etkin tedavisi için membran TNF- $\alpha$  aktivitesinde baskılanması gereklidir (34). Solubl ve membran TNF- $\alpha$ 'larının TNFR2 reseptörüne ve dimerik yapıdaki solubl TNF reseptörü etanerseptle bağlanması hızlı ve reversibldir. MAb olan infliksimab ise membran TNF- $\alpha$ 'ları ile daha stabil bir kompleks oluşturmaktadır. Ayrıca daha yüksek avidite ile daha çok sayıda infliksimab molekülü membran TNF- $\alpha$ 'larını bağlamaktadır. Bu nedenle membran TNF- $\alpha$ 'larının etanersept ile bağlanması infliksimaba göre daha düşük affiniteli, reversibl ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır. Yapılan in vitro çalışmalarda membran TNF- $\alpha$  eksprese eden hücrelerin infliksimab ile bağlanması sonucu komplemana bağlı hücre lizisi veya antikora bağlı sitotoksisite ile lme gittikleri gösterilmiştir. Etanerseptin ise membran TNF- $\alpha$  eksprese eden hücrelerde lizise neden olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, anti-TNF ilaçların periferik kan CD4+ ve CD8+ T hcretisi düzeylerini farklı etkileyebilecekleri dsnlmştr (32, 33).

Anti TNF- $\alpha$  monoklonal ab'ların prototipi IgG1 izotipindeki kimerik human/mouse anti TNF- $\alpha$  mAb'dur (cA2; infliksimab). İnsan IgG'li sabit bölge ve insan TNF- $\alpha$ 'a yüksek affinite gösteren **murin anti-TNF** değişken bölgesinden oluşur. Infliximab, 149 kd moleküler ağırlığında olup in vitro ortamda pikomolar konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın hem eriyik durumdaki hem de transmembranöz formlarına bağlanır. TNF'nin hücre yüzey resptrlerine bağlanmasını engeller. İnfliksimab'ın RA'li hastalardaki klinik yararlılığı, TNF- $\alpha$  blokajına ve buna sekonder olarak gelişen esitli mekanizmalar yoluyla ortaya çıkmaktadır. İnfliksimab birinci olarak; inflamatuvar mediyatörlerin (IL -1 $\beta$  ve IL- 6) serum düzeylerini ve kemokinlerin (IL-8 ve kemoatraktan protein-1) sinoviyal dokudaki

ekspresyonunu azaltır. İkincisi, infliksimab lenfosit göçünü azaltır; bu durum RA'li hastalarda radyoaktif işaretli granulositlerin eklem içine doğru hareketlerinin azalması ile gösterilmiştir. İnfliksimab üçüncü olarak, RA'li hastaların serumlarında vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerini düşürür. Bu durum daha sonra eklem içinde anjiogenez azaltabilir. İlaç aynı zamanda MMP'nin serum düzeylerini ve nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltır, bu değişiklikler RA'li hastalardaki klinik yarar ile korelasyon göstermektedir. İnfliksimabın etkisi ayrıca, kompleman bağlanması veya antikora bağımlı sitotoksikite yoluyla TNF- $\alpha$  üreten hücrelerin yıkımına neden olur. Bu etkisi ile de inflamatuvar hücrelerin romatoid eklem içine infiltrasyonunu azaltır.

Murin proteini komponentli kimerik ab, insan immün sistemi tarafından yabancı olarak tanımlanır, bu da infliksimaba karşı direkt etkili antikor gelişimini artırarak ilaç etkinliğinin nötralize edilmesiyle sonuçlanır. Bu nedenle alternatif olarak tam insan anti TNF- $\alpha$  mAb geliştirilmesi yoluna gidilmiş ve faj display teknolojisi ile D2E7 olarak bilinen adalimumab üretilmiştir. Adalimumab insan IgG1 li sabit bölge ve buna bağlı **insan anti TNF** değişken bölgesinden oluşur. 150 kd ağırlığında olup etki mekanizması infliksimaba benzer. TNF- $\alpha$ 'nın membrana bağlı ve solubl formlarına yüksek affinite ile bağlanır. İnfliksimab gibi kompleman fiksasyonu yolu ile hücre lizisine yol açar. Yarılanma ömrü infliksimabdan uzundur. Adalimumab RA tedavisi için FDA tarafından 2002 yılında onaylanmıştır.

TNF-  $\alpha$  inhibisyonu için geliştirilmiş 2. strateji solubl sitokin reseptörleri ile ilgilidir. Bilindiği gibi TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkinliği, hücre membranı yüzeyinde bulunan p55 ve p75 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu reseptörlerin ekstraselüler parçalarının membrandan kopması ile solubl TNF- $\alpha$  reseptörleri (sTNFR) oluşur. Bu reseptörlerin yarı ömürlerinin kısa olmasından dolayı p75 reseptörüne insan IgG1 in Fc kısmının bağlanmasıyla yarı ömrü uzatılan bir füzyon proteini 150 kd molekül ağırlığındaki etanercept geliştirilmiştir. Monoklonal ab'ın her ikisinde iki adet bağlanma bölgesi varken etanercept TNF- $\alpha$  için tek bir bağlanma bölgesine sahiptir (35, 36).



**Şekil-7: Etanercept memTNF ve sTNF'ye monomerik biçimde bağlanır. İnfliksımab ve adalimumab ise multimerik biçimde bağlanmakta ve memTNF veya sTNF ile kompleks oluşturmaktadır (37).**

TNF inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalarda aritri olan transgenik farelere TNF- $\alpha$ 'ya karşı şimerik (insan-murin) IgG1 monoklonal antikor

uygulanmasının, şiddetli artrit geriletmediği ve yaşam süresini uzattığı görülmüştür. Tedaviye dirençli az sayıda romatoid artritli hastada yapılan faz 1 açık çalışmada, tek doz i.v şimerik anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikorunun uygulanması, CRP seviyelerinde azalma, halsizlik ve yorgunluk gibi sistemik semptomlarda belirgin gerileme sağlamıştır. Bu monoklonal antikorlarla tekrarlayan tedavilerde ise, hastalık aktivitesi ve relapslarında azalma kaydedilmiştir. Infliximab'ın düşük doz metotrexat (7.5mg/hf) ile beraber uygulanması ile, klinik yararlanma süresini uzattığı saptanmıştır. Hastalığın seyrini etkileyen ilaçların kombine kullanımının başarısız kaldığı romatoid artritli hastalarda, uygulanan bu tedavinin bütün dozlarında da belirgin klinik yararlanma görülmüştür (38).

Solubl P75 TNF- $\alpha$  reseptörünün IgG1'in Fc parçası ile konjuge edilmiş şeklinin, tek başına veya rekombinant IL-1 reseptörü ile kombinasyonu farelerde streptokokkal hücre duvarıyla gelişen artrit durdurmada etkili olmuştur. P75 solubl TNF- $\alpha$  reseptörü etanercept'in iv veya sc uygulanması hastalığın seyrinde olumlu etkiler göstermiştir. Etkisi hızlı başlamış, tedavinin kesilmesinden sonraki haftalar içinde hastalık tekrarlamıştır (39).

**Tablo-1: TNF inhibitörlerinin özellikleri**

Özellikler	Etanercept	İnflksimab	Adalimumab
Hedef	TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$
Yapısal özellik	İnsan TNFR füzyon proteini	25% fare;75% insan mab	100% insan mab
TNF- $\alpha$ 'ya selektivite	Biyoaktif/ dimer TNF- $\alpha$	Biyoaktif/trimer TNF- $\alpha$	İnaktif/monomer TNF- $\alpha$
Farmakodinami	Büyük protein kompleks oluşturmaz, hızlı ayrışma nedeniyle anstabil	Büyük protein kompleks oluşturur, yavaş ayrışma nedeniyle stabil	Büyük protein kompleks oluşturur, yavaş ayrışma nedeniyle stabil
Farmakokinetik MTX'a etkisi	yok	Serum konsantrasyonunda artma	Klerenste azalma
sTNF eksprese eden hücre lizisi	yok	var	Var
İnvitro kompleman fiksasyonu	yok	var	Var
IF- $\gamma$ 'ya etki	az	Üretiminde baskılanma,	Üretiminde baskılanma,
Antijenik özellik	yok	Var,insan antikimerik ab	Var, insan antiinsan ab
Doz	25-50 mg/haftada 2 /s.c	3-5 mg/kg/4-8 hafta /i.v	40 mg/14 gün /s.c
Yarılanma ömrü	4.8 gün	8-9.5 gün	14 gün



### **Anti-TNF- $\alpha$ tedavilerinin önerilmediği durumlar:**

- Daha önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü olması (tam ve yeterli olarak anti-tüberküloz tedavisi görmüş olanlar ile İNH profilaksisi altındakilere hasta oluru alındıktan sonra başlanabilir)
- Septik artrit geçirdikten sonraki 12 aylık dönemdeki hastalar
- Enfekte protezi olanlar
- Rekürren akciğer ve plevra enfeksiyonları geçirenler veya bronşektazili hastalar
- Üriner kateter gereksinimi olan hastalar
- Multipl sklerozlu veya demiyelinizan hastalığı olan hastalar
- Son 10 yılda malignite saptanan hastalar (tam olarak rezeke edilen bazal hücreli karsinomdan sonra 5 yıllık bir dönem yeterlidir)
- Gebelik veya laktasyon döneminde
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
- Pyoderma Gangrenozum dışı kronik kutanöz ülserasyonları olan hastalar
- HIV pozitifliği
- B veya C hepatit pozitifliği (40, 41)

### **Anti-TNF tedavisini hangi hastalar alabilir? Ne zaman alabilir?**

1- Amerika Romatizma Derneğinin 1987 yılında yenilediği RA tanı kriterlerine göre tanı almış hastalar;

- **Sabah tutukluğu**; eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
- **Üç yada daha fazla eklem bölgesinde artrit**; en az üç eklem bölgesinde eş zamanlı olarak doktor tarafından gözlenen yumuşak doku şişliği ve efüzyon,
- **El bileği eklemde artrit**; el bileği, dirsek, PİF ve MKF'de artrit,
- **Simetrik artrit**; vücudun her iki tarafındaki eklem bölgelerinin eş zamanlı tutulumu,

- **Romatoid nodüller**; kemik çıkıntılar, ekstansör yüzeyler veya ekleme komşu bölgelerde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller,
- **Serumda romatoid faktör**; herhangi bir metodla anormal yüksek düzeyde serum RF seviyelerinin gösterilmesi,
- **Radyolojik değişiklikler**; el ve el bilekleri grafilerinde tutulan eklemler veya yakın komşuluklarında erozyonlar veya açık biçimde gözlenen kemik dekalsifikasyonunu mutlaka içeren RA'ya ait tipik değişikliklerin olması.

RA tanısı için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve bunlar arasında ilk 4 kriterin en az 6 hafta süreyle devam ediyor olması gerekmektedir (42).

2- European League Against Rheumatism (EULAR), American College of Rheumatology (ACR), World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology (WHO/ILAR) tarafından tanımlanan bileşik indekslerden DAS28'e göre hastalığı aktif olup (1 ay içerisinde 2 görüşmede DAS28'in>5,1 olması) yakınmaları devam eden, biri metotrexat olmak üzere en az 2 farklı DMARD'ı (yan etki veya kontraendikasyon veya intolerans yoksa) 2 ay standart dozda olmak üzere, toplam 6 ay süresince kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınamadığı hastalarda anti TNF tedavisine başlanabilir (43) .

#### **RA'da tedaviye cevabın değerlendirilmesi:**

##### **1-ACR 20/ 50/ 70 cevap kriterleri:**

- 1- TJC (Hassas eklem sayısı)
- 2- SJC (Şiş eklem sayısı)
- 3- Hastanın ağrıyı değerlendirmesi
- 4- Hastanın global hastalık aktivitesini değerlendirmesi
- 5- Doktorun global hastalık aktivitesini değerlendirmesi
- 6- Akut Faz Reaktanı Değerlendirmesi (ESH ya da CRP)
- 7- Hastanın, fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi

ACR 20 cevabı için hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında en az %20 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %20 iyileşme olması gerekmektedir.

ACR 50 ve 70; hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında sırasıyla en az %50 ve %70 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %50 ve %70 iyileşme olması gerekmektedir.

ACR 70 yanıtı remisyon elde edilmesi olarak kabul edilir. ACR70 yanıtının 6 aydan fazla süreyle korunması majör klinik yanıt anlamına gelmektedir (44).

### **2-Hastalık aktivite skoru-DAS 28 (disease activity score):**

World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology-WHO/ILAR'ın kabul ettiği hastalık aktivitesini belirleme ve tedaviye cevabın takibi için kullanılan bir değerlendirme ölçütüdür. Ölçüme daha önceden belirlenmiş 28 adet eklemden hassas ve şiş olan eklemlerin sayısının belirlenmesiyle başlanır. Daha sonra 0-100mm arasında oluşturulmuş bir skalaya göre hastalardan genel sağlık durumunu puanlaması istenir. Son olarak laboratuvar olarak tespit edilmiş inflamasyon markırlarından ESH veya CPR değeri ile aşağıda belirtilen formüle göre hesaplama yapılır. (Ek-1)

1. Hassas eklem sayısı
2. Şiş eklem sayısı
3. ESR
4. Hastanın genel sağlık durumu

$$DAS\ 28 = 0.56 \times \sqrt{\text{(Hassas eklem sayısı 28)}} + 0.28 \times \sqrt{\text{(Şiş eklem sayısı 28)}} + 0.70 \times \text{Ln (ESR)} + 0.014 \times \text{Hastanın genel sağlık durumu (0-100mm)}$$

DAS28;

- > 5.1 yüksek hastalık aktivitesi
- 5.1-3.2 ılımlı hastalık aktivitesi
- < 3.2 düşük hastalık aktivitesi
- <2.6 remisyon olarak ifade edilir.

Avrupa Romatizma Birliği- EULAR (European League Against Rheumatism) cevap kriteri olarak DAS ölçümünü kullanmaktadır. DAS28 deki azalma 1.2 birimden fazla ise ılımlı veya iyi cevap, 0.6 veya daha altında ise yetersiz cevap olarak kabul edilmektedir. Bireysel DAS28 skoruna bağlı olarak sonlanma noktası 3.2 nin altı yaa üstü olarak belirtilmiştir. Eğer tedavi başlangıcından 6 aylık süre içerisinde yeterli cevap varsa TNF inhibitörleri ile tedaviye devam edilmelidir. Başlangıç cevabından sonra tedavi 6 aylık intervallerden daha az sıklıkta olmamak üzere DAS28 ile monitörize edilmelidir. Yeterli yanıt yoksa tedavi sürdürülmemelidir (45).

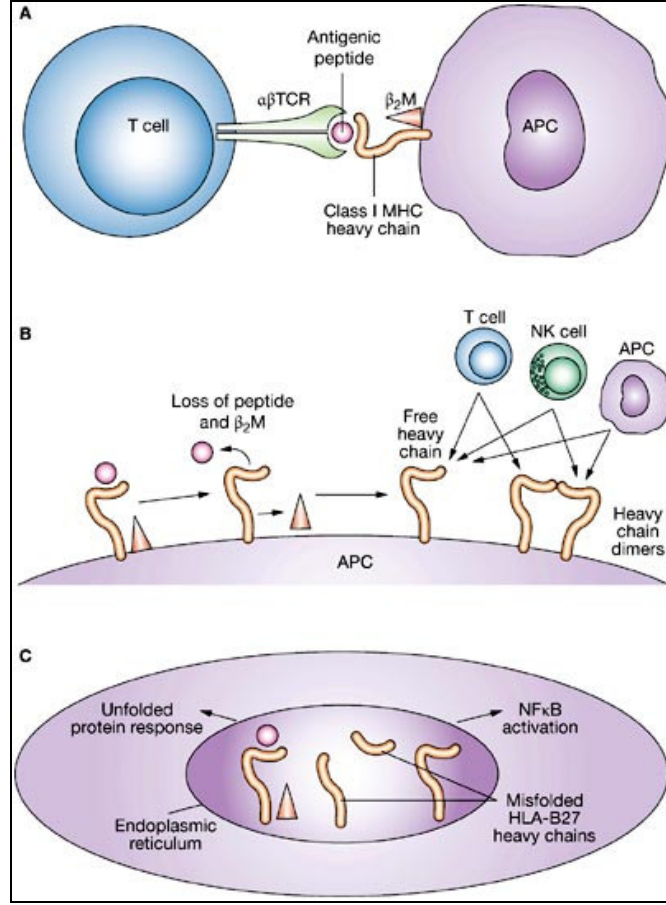
## **ANKİLOZAN SPONDİLİT**

Ankilozan spondilit (AS), daha çok sakroiliyak eklem (Sİ), göğüs kafesi ve omurga gibi fibrokıkırdak içeren büyük eklemlerle birlikte periferik entezislerde ağrı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu ile ortaya çıkan, progresif ilerleyerek çeşitli deformatelerle sonuçlanan kronik, sistemik inflamatuvar tipte bir hastalıktır. AS'de aksiyel iskelet tutulumu ön planda olmakla birlikte diz, el, ayak, omuz eklemleri gibi periferik eklem ve göz, kalp, akciğer gibi eklem dışı organ tutulumları da görülebilmektedir (46, 47).

### **AS Patogenezi:**

AS patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bugün için üzerinde en çok durulan mekanizma HLAB27 ile ilgili olan araştırma verilerine dayanmaktadır. B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesidir. Aynı zamanda, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin B27'den

kaynaklanan bölümünün artritogenik olması da olasıdır. Başka bir varsayım da B27 molekülünün antijen sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir(şekil-8). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (48). Patogenezde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır. Ek olarak, spondiloartropatili (SpA) olguların serumlarında Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir. İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. AS'ye neden olan ajanın barsak florasından kaynaklanabileceği fikri AS ile kronik inflamatuvar barsak hastalıkları birlikteliğini destekleyen bir görüştür (49).



**Şekil-8:** (A) HLA B27 ağır zinci, β2 mikroglobulin ve antigenik peptidin klasik interaksiyonu (B) HLA B27'nin serbest ağır zincir ve ağır zincir dimerleri gibi ek formlarının oluşumu ve bunların hücre yüzeyinde T hücresi, NK hücreleri, APC ile interaksiyonu (C) HLA B27'nin APC'in E. Retikulumunda yanlış katlanmış formunun oluşumu ve proinflamatuvar cevap gelişimi (50)

AS, histopatolojik olarak Sİ eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Subkondral granülasyon dokusu, kırıkdağı kalsifiye bölgesinden itibaren erozyona uğratarak eklem boşluğuna ilerler. Agrekan, versikan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokırıkdağ içeren bölgeleri tutar. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokırıkdağ yapısındaki entezisler (örneğin aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki

antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir. İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşılansarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücrenel bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondiloartrit modelleri elde edilmiştir (51).

### **Ankilozan Spondilit ve Sitokinler:**

Sitokinlerin, özellikle TNF- $\alpha$ 'nın AS deki rollerine ilişkin deliller arasında;

- Aşırı TNF- $\alpha$  ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiğinin gösterilmesi,
- Konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemesine rağmen AS'li hastaların serumunda enflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek miktarda TNF- $\alpha$ 'ya rastlanması,
- AS'li hastaların Sİ biyopsilerinde yüksek miktarda TNF- $\alpha$  messenger RNA ve protein bulunmuş olması,
- SpA ve enflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki kuvvetli ilişkinin bilmesi ile birlikte AS'li hastaların %20-60'ında erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskobik ve makroskobik barsak enflamasyonunun görülmesi ve bu lezyonlara akut periferik artritli hastalarda daha çok rastlanması,
- Crohn'lu hastaların barsak mukozasında TNF- $\alpha$  üretiminin arttığının gösterilmesi ve anti-TNF- $\alpha$  etkili ilaçların bu barsak hastalığında tedavi edici etkisinin ortaya koyması sayılabilir (52,53).

### **TNF $\alpha$ İnhibitörlerinin AS Tedavisindeki Yeri:**

AS tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1- Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİ):

2- Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD):

-Sülfasalazin:

-Metotreksat:

3- Sitotoksik ve İmmunmodulator ajanlar:

-Azatiyoprin

-Siklosporin

4- Kortikosteroidler:

5- Bisfosfonatlar:

6- TNF- $\alpha$  inhibitörleri:

TNF- $\alpha$  ve bazı sitokinlerin özellikle enflamasyon alanında bol miktarda bulunması ve bazılarının saptanamayacak düzeyde baskılanmış olması , bu sitokinleri biyolojik tedavilerin bir hedefi haline getirmiştir. Gratacos ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 69 AS, 36 non-inflamatuvar bel ağrısı olan hastanın serum TNF- $\alpha$  IL-6, IF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  seviyelerine bakılmış. AS'li hastalarda diğer gruba göre TNF- $\alpha$ , IL-6 seviyelerinin yükselmiş olduğu görülmüş. IF- $\gamma$  düzeyleri arasında fark bulunamamış, IL-1 $\beta$  her iki grupta da saptanamamış (54). AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IF- $\gamma$ ) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IF- $\gamma$  üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda anti TNF- $\alpha$  tedavileri ile Th1 sitokin sekresyon bozukluğunun düzeldiği ortaya konmuştur (55). TNF- $\alpha$  inhibitörleri RA, İBH gibi hastalıklarda kullanımından elde edilen yararlar neticesinde ilk kez 1998'de AS hastalığında kullanılmaya başlanmıştır. AS'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kısa ve orta vadede etkinliği ile ilgili bir çok olumlu gelişme bildirilmektedir. Her üç TNF- $\alpha$  inhibitörüne ait kısa süreli plasebo kontrollü randomize çalışmalarda spinal hareketliliğin sağlanması, yaşam kalitesinin iyileşmesi yanında hastalık aktivitesinde önemli miktarda azalmalar olduğu gösterilmiştir (56, 57). Uzun süreli tedavilerin radyolojik progresyonu ve ankilozu önleyeceği düşünülmektedir. İNFİ ile yapılmış bir çalışmada 2 yıldan fazla süreyle takip



edilen hastaların bazılarında doz intervalleri uzun tutulduğunda bile hastalık kontrol altında tutulabilmişti (58).

TNF  $\alpha$  inhibitörleri ASli hastalarda iyi tolere edilmektedir. Yan etki profili RAli hastalara benzerlik göstermektedir. Bugün artık radyolojik olarak hasar gösterilmiş hastalarda bu tedaviler endikasyon dahilindedir (59).

### ***Anti-TNF tedavisini hangi hastalar alabilir? Ne zaman alabilir?***

Bugün için AS'de anti-TNF kullanımı ASAS tarafından tekrar gözden geçirilmiştir. Kullanacak hastalarda,

- AS tanısının kesin olması: Günümüzde en sık kullanılan tanı ölçütü 1984'te yayınlanan Modifiye New York Sınıflama Ölçütleridir.

### **Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Ölçütleri, 1984**

#### **Klinik ölçütler:**

1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma

#### **Radyolojik ölçütler:**

4. İki yanlı evre 2 ya da 4 sakroiliit
5. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit

Bir klinik ve bir radyolojik ölçütün varlığı AS tanısını koydurmaktadır.

- En az 2 NSAİİ'nin 4 hafta ardışık şekilde kullanımına yanıtızlık
- Periferik artritli vakalarda sülfasalazine yanıtızlık
- Periferik artriti olanlarda  $\geq 1$  şiş eklem,  $\geq 3$  ağrılı eklem varlığı
- Tedavide değişiklik yapılmaksızın 12 hafta süre içerisindeki en az 2 kontrolde aktive hastalık BASDAI  $\geq 4$  ve VAS  $\geq 4$  HGD  $\geq 4$ , periferik artrit ve entesiti olanlarda BASFi  $\geq 4$
- Ve/veya akut faz reaktanlarında artış
- Ve/veya dökümanite edilmiş fizik tedaviye yanıtızlık (60)

Erken hastalık ve daha az radyografik hasar varlığında TNF inhibitörü tedavisinden en fazla yararın sağlanacağını söylemektedir. Bununla ilgili olarak, 99 AS hastasına infliksimab ve etanercept tedavilerinin verildiği bir çalışmada kısa hastalık süresi, klinik cevapta güçlü bir prediktör olarak bulunmuş, bununla birlikte uzun hastalık süresine sahip hastaların çoğunda da iyileşmeler görüldüğüne dikkat çekilmişti. TNF tedavisine cevabın diğer göstergeleri arasında genç yaş, düşük BASFI'li olmak, artmış ESR ve CRP sayılmakta iken, başlangıçta yüksek CRP değerleri anti-TNF tedavisine uzun süre devam etmekle korele bulunmuştu (61).

Bu gün için klavuzlar AS'de anti-TNF tedavisi için dökümante edilmiş Sİ gerekliliğinden bahsetmektedir. Bu AS'nin tanı kriterleri ile ilgili klinik çalışmalara uygundur. Ancak erken hastalığın tedavisini önleyebilecek bir görüştür. Preradyografik değişiklikleri tespit için MRI bulgularını geçerli kılmak ve geliştirmek için yapılan çalışmalar büyük ümitler vaatmektedir. ASAS çalışma grubu, içinde preradyografik ölçütlerinde olduğu yeni AS tanı ve klasifikasyon kriterleri hazırlamaktadır. Kısa hastalık süresine sahip hastalarda daha sık elde edilen hastalık remisyon indüksiyonu, tedavi için uzun hastalık süreleri boyunca beklemeyi azaltmaya imkan sağlayacaktır (62)

Özellikle AS'de tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda düzelmeyi tanımlamak için RA'dekine benzer ölçütler oluşturulmaya çalışılmış, Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) semptomatik sonuç değerlendirilmesi için 5 ana bölüm tanımlamıştır(Tablo-2).

**Tablo-2:** ASAS'ın belirlediği tedaviye cevap kriterleri

Bölüm	Önerilen Yöntem
1-Fiziksel işlev	- BASFI - DFI
2-Ağrı	-VAS (1-gün içinde, 2-gece)
3-Hastanın global değerlendirmesi	-BAS-G
4-Spinal mobilite	- Baş-duvar uzaklığı - Göğüs ekspansiyonu - Modifiye Schober testi -Lateral lomber fleksiyon ya da BASMI
5-Tutukluk/inflamasyon	- BASDAI'deki sabah tutukluğu/süresi
Yorgunluk	- BASDAI içindeki yorgunluk

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 (0-100mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir. ASAS-40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (%70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir. Bu parametrelere daha sonra yorgunluk parametresi de eklenmiştir.

2000'li yıllardan itibaren İngiliz bilimadamları ASAS20,50 ve ASAS70 yanıtını kullanmakta iken Amerikalı araştırmacılar ASAS20,40 ve 5/6 cevaplarını dikkate almışlardır. Buna göre ASAS5/6 cevabı için;

1-Ağrı

2-Hastanın global değerlendirmesi

3-Fiziksel işlev-BASFI

4-İnflamasyon (sabah tutukluğu/süresi)

5-Spinal mobilite

6-Akut faz reaktanları (CRP)

Bu 6 kriterden 5'inde en az %20 düzelme olması gerekmektedir.

TNF tedavisine cevap olup olmadığı en az 6 hafta ara ile yapılan değerlendirmelerle kontrol edilmeli, ilaca direnç var demek için en az 12 hafta ilaca devam edilmesi gerekmektedir.

AS'de 6 aydan fazla süreyle BASDAİ-50 cevabı ve ASAS5/6 cevaplarının korunmuş olması majör klinik yanıtı göstermektedir (63).

Londradaki ulusal enstitü tedaviye cevabı BASDAİ skorunda tedavi öncesi değerlerin %50'sine inmesi veya bu değerden 2 veya daha fazla gerileme olması bunlara ilave olarak spinal ağrıda VAS ölçeğinde 2cm veya daha fazla olarak tanımlamıştır (64).

## **RA ve AS'DE HASTALIK AKTİVİTESİNİ ÖLÇMEDE ve TAKİPTE KULLANILAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER**

Kronik inflamatuvar artritlere ait biyokimyasal belirteçler çeşitli amaçlara hizmet etmektedir. Diagnostik bir test olarak hastalığın var olup olmadığını tayin etmeli, aktivite markırı olarak hastalığın aktif olup olmadığını belirlemeli, prognostik faktör olarak hastalık progresyonunu, hastalığın uzun dönem sonuçlarını tahmin etmelidir. Her iki hastalık içinde bu kriterleri tam olarak karşılayan bir belirteç şu ana kadar bulunmasa da kollajen doku yıkım enzimleri MMP'lar ile yapılmış çalışmalar bu açıdan umut vaad etmektedir. RA'de ve AS'de Amerikan Romatizma Topluluğunun (ACR) önerdiği testler şunlardır (65):

**Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH);** Teşhisten çok hastalık aktivasyonu ve takip amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Genellikle bayanlarda 20-30 mm/saat, erkeklerde 15-20 mm/saat aralığındaki değerler normal kabul edilmektedir. Verilen zaman periyodu içinde vertikal bir tüpte eritrositlerin düşme mesafesi ölçülerek hesaplanmaktadır. Westergreen metodu günümüzde

standart yöntem olarak kabul edilmektedir (66). RA'da tutulan eklem sayısı ile ESH arasında yakın bir ilişki vardır, eklem sayısı arttıkça ESH'da yükseklik ortaya çıkmaktadır. Artmış ESH seviyeleri inflamasyonun göstergelerinden biridir. Özgül değildir; ancak inflamasyonun belirlenmesinde ve takibinde hızlı ve ucuz yöntemlerden biridir (67).

**C-reaktif protein (CRP);** Pnömonok C polisakariti ile presipite olma yeteneğinden dolayı CRP adı verilmiş olup, tanımlanan ilk AFP'dir. CRP'nin temel görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolinin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipidlerin bağlanmasıdır. Normal CRP değeri 0.58 mg/dl'dir. Akut faz yanıtının bir parçası olarak doku hasarı veya inflamasyon sonrasında hepatositlerden IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF etkisiyle 4-6 saat içinde salınmaya başlar. 24-48 saat içinde zirve değerleri bazal değerlerinin 100-1000 katına çıkar, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (68). Hastalığın takibinde, hastalık aktivitesini ve prognozu belirlemede ESH'ndan daha duyarlı kabul edilmektedir. Serum/plazma CRP düzeyleri ESH'ndan daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP düzeyleri hızla düşerek referans aralığına ulaşır. Sürekli yüksek seyretmesi, eklem destrüksiyonu yani erozif hastalığı işaret edebilir. CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişmektedir. CRP'nin serum ve plazma düzeyleri enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (RA, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık) özgül olmayarak yükselirken inflamatuvar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir. Bakteriyel enfeksiyonların akut evresinde CRP düzeyleri orta derece ya da fazla miktarda yükselirken, viral enfeksiyonlarda normal ya da hafif artmış olarak saptanmıştır (69). RAli hastalarda hastalık aktivitesi ve AFR'nin korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada AFR'nin hepsi sağlıklı kontrollere göre oldukça anlamlı bulunmuştu. AFR ile DAS28 arasında korelasyon tespit edilmişti. AFR arasında özellikle CRP, hastalık aktivitesini değerlendirmek için en uygun biyokimyasal markır kabul edilmiştir (70). Ancak RA'de DMARD tedavileri

sırasında hastalık aktivitesini ölçmek amacıyla bakılan ESH ve CRP ile ilgili Ward ve ark.'nın bir meta-analizinde ESH daha sensitif bulunmuştu (71).

AS'de genellikle inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri olarak ESH ve CRP kullanılmaktadır. Her ikisi de AS'de diagnostik olmasına rağmen hastaların %40'ından fazlasında hastalık aktive olmasına rağmen belirteçlerde yükseklik görülmemektedir. CRP aksiyel hastalıkta NASİİ ile ilgili yapılan çalışmalarda kısa zaman içindeki değişiklikleri göstermede yetersizdir. AFR yükselmesi periferel tutulum veya İBH gibi ekstraartiküler hastalık olasılığını düşündürür (72,73).

**Serum Amiloid A (SAA):** Günümüze dek tanımlanmış olan en duyarlı ve inflamasyona en erken dönemde cevap veren AFP'dir. SAA, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz bir çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. SAA'nın inflamasyondaki asıl rolünün tam olarak bilinmemesine karşın, fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adezyon ve kemotaksisini artırdığı, ekstraselüler matriksi parçalayan enzimleri uyardığı bildirilmiştir(74). SAA'dan zengin HDL'lerin inflamasyon bölgesinde kolesterolün makrofajlara transferini sağladığı tespit edilmiştir (75). Yarılanma ömrü 1-2 saattir. Ortalama konsantrasyonu 2.5 mg/lt'nin altındadır. %95 üst güvenlik sınırı 15 mg/lt'dir. Başka bir çalışmada 50 sağlıklı insandan ardarda 3 kez alınan örneklerde ortalama bazal SAA 0.7 mg/lt, %95 üst sınırı ise 2.6 mg/lt bulunmuştur. Artan yaşla birlikte değişiklik saptanmamıştır. SAA gen transkripsiyonu IL-1 ve TNF tarafından indüklenir. IL-6 ise diğer sitokinlerle birlikte sinerjistik etki göstererek indirekt olarak indüksiyon yapar. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamasyona yanıt olarak SAA konsantrasyonları 6-8 saat içinde normal değerlerinin 1000 katına çıkabilmektedir. Yarı ömrü kısa ve bazal değerleri çok düşük olduğundan minör hastalık değişikliklerine duyarlıdır. SAA düzeyinin yüksekliği altta yatan inflamatuvar reaksiyonun yaygınlığına bağlıdır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar SAA sentezinde dramatik artışa neden olurlar. Enfeksiyon gerilediğinde SAA konsantrasyonunda hızlı bir düşüş gözlenir. SAA viral enfeksiyonlarda ve renal allograft rejeksiyonunda, CRP'den daha yararlı bulunmuştur. Çeşitli akut viral

infeksiyonlarda (Influenza, Rhinovirus, Kızamık, Rubella, CMV, VZV ve HIV) artmış SAA düzeyleri bildirilmiştir. Akut hastalıklarda, özellikle viral ve bakteriyel olanlarda, SAA seviyesi erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan 2 gün önce) yükselir ve pik düzeye ulaşır. İnflamatuvar stimulus kesilince birkaç günde normale döner. SAA düzeyleri, infeksiyöz ve noninfeksiyöz inflamatuvar hastalıkların tanısında, izleminde ve prognoz tahmininde kullanılmaktadır (76,77).

ACR nin önerdiği diğer tesler arasında;

- Hemoglobilin ve Hemotokrit
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Beyaz küre sayımı
- Trombositler
- Serum proteinleri
- Otoantikolar
- RA için RF ve Anti CCP Ab
- AS için HLA B27
- ANA
- Kompleman seviyeleri
- Eklem sıvısının incelenmesi
- İdrar incelemesi yer almaktadır.

Günümüzde kronik inflamatuvar hastalıkların fizyopatolojisi aydınlandıkça yeni belirteç arayışları sitokinler ve konnektif doku yıkım ürünleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

**Sitokin düzeyleri:** RA ve AS'de sistemik bulgulardan sorumlu sitokinlerden bazıları; AFR oluşumundan sorumlu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve ateş, konstitusyonel semptomlara neden olan TNF- $\alpha$ , IL-1'dir. Bu sitokinlerin serum seviyelerinin ölçüldüğü çalışmalarda AFP ve hastalık aktivasyon indeksleri ile korelasyon saptanmıştır. RA'de TNF- $\alpha$  ile birlikte IL-1, IL-6, GM-CSF ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin RA'li sinoviyal mononükleer hücre kültüründe

spontan ve kronik olarak üretilmesinin ardından TNF- $\alpha$  biyoaktivitesinin kültürde bloke edilmesi, bu sitokinlerin RA'de tesadüfi olarak saptanmış sitokinler olmadığını göstermiştir (78). R Nissinen ve ark.nın (79) yaptıkları çalışmada RA'li hastalarda anti TNF $\alpha$  mAb tedavisi sırasında aktive RA ve psöriatik artrit, kronik reaktif artrit, SpA ve juvenil idiopatik artrit gibi diğer nedenlerle artritli olup anti- TNF tedavisi verilen hastalarda başlangıçta tüm artritli hastalarda kontrol grubuna göre daha az IF- $\gamma$  konsantrasyonu ve IF- $\gamma$  / IL-4 mRNA oranı mevcutken, RA'li hastalarda tedavi boyunca IF- $\gamma$  ve IL-4 seviyeleri yüksek bulunmuş, diğer artritli hastalarda da tedavinin ilk 2 haftası boyunca IF- $\gamma$  ve IL-4 sekresyonları yüksek seyretmiş, sağlıklı kontrollerde ise fark görülmemiştir. IF- $\gamma$ /IL-4 mRNA oranı tedavi boyunca her iki hastalık grubunda yükselmiştir. Bu çalışma ile birlikte TNF- $\alpha$ 'nın kronik aşırı üretimi nedeniyle T hücre fonksiyonlarının suprese edildiği, TNF $\alpha$  blokajı ile birlikte TNF $\alpha$  ve  $\beta$ , IF- $\gamma$ , IL-2 üretiminden sorumlu Th1 ve IL-4, IL-5 üretiminden sorumlu Th2'nin bozulmuş cevabında iyileşme olduğu yönünde bulgulara rastlanmıştır. AS'li hastalarda sitokin ölçümlerinin değerlendirildiği çalışmalardan Claudepierre ve ark.nın (80) SpA'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada IL-6 seviyeleri ESH ile korele bulunmuştur. Periferik artritli olanlarda IL-6 seviyesi, olmayanlara göre 5 kat yüksek, TGF1 $\beta$  düzeyleri daha önceden bel ağrısı olduğu bilinen hastalarda olmayanlara göre 2 kat yüksek tespit edilmiştir. IL-10 düzeyleri yüksek olan 7 SpA'li hastada IL-10 düzeyleri düşük SpA'lilere göre sabah tutukluğu süresinin daha uzun, VAS'nun daha yüksek olduğu bulunmuştur.

A.Bal ve ark.nın (81) AS'li hastalarda serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin hastalık aktiviteleri ile karşılaştırılması için yaptıkları çalışmada IL-1 $\beta$  seviyeleri artmamışken, sIL-2R, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. IL-6 ve CRP arasında, ESH ve sIL-2R, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bu sitokinlerden yalnızca sIL-2R seviyeleri ile BASMI ve BASFI arasında korelasyon gözlenmiştir.

Gratacos ve ark.'nın (82) AS'de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IF- $\gamma$  düzeylerini ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada 69 AS, 43 RA



ve 36 inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastanın sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştı. AS'de inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre IL-6 ve TNF- $\alpha$  yüksekken, IL-1 $\beta$  ve IF- $\gamma$  yüksek bulunmamıştı. Fakat RA'de IL-6, TNF- $\alpha$  ve IF- $\gamma$  AS'den ve inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalardan yüksekti. AS'de yalnızca IL-6 ile hastalık aktivitesi (CRP, ESH, trombosit sayısına göre) ve şiddeti (vertebral mobilitaya göre) arasında yakın bir korelasyon saptanmıştı. CD4+ T hücrelerince salgılanan ve TNF baskısı altındaki IF- $\gamma$ 'nın bahsedilen diğer sitokinlerin aksine hastalığı aktif olanlarda azalmış serum seviyelerinde olduğu, tedavi ile serum düzeylerinde artış görüldüğü bilinmektedir.

**MMP-3;** Matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matriksi (ECM) yıkan, fibrotik ve/veya inflamatuvar süreçlerde dokunun yeniden yapılanmasında rol alan enzimlerdir. Normal şartlar altında MMP'lerin aktivitesi gen transkripsiyon düzeyinde inaktif zimojenlerin aktivasyonu ile ve metalloproteinazların doku inhibitörleri ile (TIMP) düzenlenmektedir. MMP üretimi ve TIMP'ler ile inhibisyonlarındaki dengesizlik pek çok patolojinin sebebi olabilmektedir. MMP'lar proteinazlar ailesine ait olup; kollejenazlar; MMP-1, MMP-8, MMP-13, gelatinazlar; MMP-2, MMP-9, stromelysinler; MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, membran tip; MMP-14 olarak 4 gruba ayrılırlar. Sitokin ve büyüme faktörlerini etkisiyle pro-MMP şeklinde salgılandıktan sonra ECM yıkımına neden olan aktif MMP'e dönüşürler. MMP'lar arasında özellikle MMP-3'ün yükselmiş seviyelerinin kronik inflamatuvar hastalıklardan bazılarında aktivite ve progresyonunun belirlenmesinde ESH ve CRP'ye göre sentitivite ve spesifitesinin daha iyi olduğunu söyleyen yayınlara rastlanmaktadır (83,84). Marcel D ve ark.'nın (85) erken RA'li hastalarda radyolojik hasarda progresyonun olduğu veya olmadığı periodlarda serum MMP-3 seviyelerinin CRP ile karşılaştırıldığı çalışmada MMP-3 seviyeleri ve CRP'nin yakın biçimde ilişkili olduğu, radyolojik hasarın progresyonunu monitörize etmek konusun da iki belirteç arasında farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. C.-H. Chen ve ark.'nın (86) AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde MMP'ların klinik yararlılığının CRP ve ESH ile karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada MMP-1,

MMP-3 ve MMP-9 arasından yalnızca MMP-3 sağlıklı kontrollere göre AS'li hastalarda yüksek bulunmuştur. AS'li hastalar arasında MMP-3 serum seviyeleri hastalık aktivitesi yüksek olanlarda düşük olanlara göre daha fazla artmış olup, aynı zamanda BASDAİ ve fonksiyonel indekslerle korelasyon saptanmıştı. BASDAİ ile korelasyon 1 yıllık takip boyunca korunmuştu. Ayrıca MMP-3, AS de yüksek hastalık aktivitesini göstermede ESH ve CRP den daha yetkin kabul edilmişti.

Yaptığımız çalışmada, daha önce almış oldukları tedaviler ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamış RA'li ve AS'li hastalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden monoklonal antikor yapısındaki ADA ve İNFİ'nin kullanımı ile elde edilen etkinliğin klinik ve biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılmasını amaçladık. Klinik karşılaştırma için RA'de DAS28, ACR 20, 50, 70 ve AS'de BASDAİ, BASFİ, ASAS 20,40, 5/6 değerlendirme ölçütlerini kullandık. Biyokimyasal belirteçlerden, akut faz proteinleri ESH CRP, SAA, inflamatuvar sitokinler İNF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve konnektif doku yıkım ürünü MMP-3 düzeylerini inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eğlöl 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında U.Ü.T.F Hastanesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji polikliniğine başvuran 16'sı RA ve 15'i AS olmak üzere toplam 31 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar;

- 1- 18-65 yaş aralığında
- 2- RA için Amerika Romatizma Derneğinin 1987 yılında yenilediği RA tanı kriterlerine göre tanı almış, AS için 1984 Modifiye New York Ölçütlerine göre tanı konmuş,
- 3- Hastalığı aktif olup (RA için DAS28 skoru  $\geq 5.1$  ve AS için BASDAI  $\geq 4$  ve VAS $\geq 4$ ) yakınmaları devam eden,
- 4- RA'da klasik hastalığı modifiye edici ilaçlara rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan, AS'de NSAİİ ve sülfosalazine yanıtız olup,
- 5- Serolojik belirteçleri pozitif,
- 6- Tedavi için kontrendikasyon teşkil etmeyen,
- 7- Tedaviye uyum sağlayabilecek hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışmaya;

1. Aktif enfeksiyonu olan,
2. Kalp yetmezliği bulunan,
3. Tespit edilmiş malignitesi veya premalign lezyonu olan,
4. Anafilaksi öyküsü yada ilaca ve içerdii diğer maddelere karşı allerjisi yada aşırı hassasiyeti olan hastalar dahil edilmedi.

### Çalışma protokolü

Çalışma öncesi U.Ü.T.F Etik kurulundan gerekli onaylar alındı. Çalışma öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Her hastadan U.Ü.T.F Tıbbi Araştırmalara Katılım İçin Aydınlatılmış Hasta Onam Formu alındı. Çalışmaya Eğlöl 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında ayaktan Uludağ

Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran katılma kriterlerine uygun 16'sı RA ve 15'i AS olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Tüm hastaların çalışma öncesi demografik bulguları kaydedildi, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, rutin hematolojik, biyokimyasal ve serolojik testleri çalışıldı.

Tedavi öncesi hastalık aktivitelerini belirlemek amacıyla RA'li hastalar için 28 eklemi kapsayan Hastalık Aktivite Skoru (DAS28), AS'li hastalar için Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı. DAS28 Ek -1 de gösterilen forma göre ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sedimentasyon değeri ve hastanın 0-100 mm'lik Vizüel Analog Skor (VAS) üzerinden ifade ettiği Hastanın Global Değerlendirmesi (HGD) parametreleri kullanılarak hesaplandı. BASDAİ ve BASFI'nin hesaplanması için Ek-2 ve Ek-3 de gösterilen formlardaki sorular yine 0-10 mm'lik VAS'nun üzerinde işaretledikleri değerler tespit edilerek hesaplandı. Tedavisi süresince 1.,4. ve 12. haftalarda indeks ve skorların tekrar hesaplanması planlandı.

Hastalar olası bir enfeksiyon odağına yönelik olarak ayrıntılı biçimde gözden geçirildi. 3 kez tekrarlanan balgam ve idrar AARB kültürleri, akciğer grafisi ve PPD sonuçları ile U.Ü.T.F Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalınca konsülte edilen hastalara RAED 2005'de belirlenen kriterlere göre B vitamini desteği ile birlikte İzoniazid 300 mg/gün profilaksisi başlandı (87). Hastaların tedavi sırasında 3 ayda bir olmak üzere göğüs hastalıkları polikliniğinde kontrol amaçlı ziyaretleri tekrarlandı.

RA'li hastaların MTX dozu tüm hastalarda 10 mg/ haftaya denkleştirildikten sonra almış oldukları tedavilere devam etmek koşulu ile 16 ve 15 kişilik RA ve AS gruplarının yarısına infliksimab, diğer yarısına adalimumab tedavileri randomize edildi. İnfliksimab RA'de 3 mg/kg, AS de 5 mg/kg dozunda ve başlangıcı 0,2,6. haftalar, tekrar uygulaması 8 haftada bir olmak üzere 2 saatlik i.v infüzyonlar şeklinde verildi. Adalimumab hem RA'de hem AS'de 40 mg 14 günde bir olacak şekilde s.c uygulandı. RA'li hastalardan ADA grubunda 8,

İNFİ grubunda 7 hastanın almış oldukları prednisolon (5-10 mg/gün) uygulama sonrası ilk hafta kontrollerinde kesildi. NSAİİ alan hastalara ağrı olmadıkça ilaçlarını almamaları söylendi.

1., 4. ve 12. haftalarda RA'da Amerikan Romatoloji Derneği yanıt kriterleri (ACR 20, 50, 70), AS'de Ankilozan Spondilit Çalışma Grubunun yanıt kriterlerine (ASAS 20, 40, 5/6) bakıldı.

Çalışmaya katılan hastalardan tedavi öncesi 0.hafta kan örneği alındı. Kan alma işlemi tedavinin 1., 4. ve 12. haftalarında tekrarlandı. ESH için EDTA'lı tüpler; CRP için jel seperatörlü antikoagülansuz tüpler kullanıldı. ESH ve CRP hastaların poliklinik kontrolleriyle eş zamanlı olarak çalışıldı. INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 , SAA ve MMP-3 ölçümleri için alınan kanlar steril tüplerde toplandı. Oda ısısında 30 dk'lık pıhtılaşma sürecinden sonra 3400 rpm devirde 5 dk satrifüj edildi. Elde edilen serumlar plastik tüplere alınarak takip sonunda ELİSA laboratuvarında çalışılmak üzere (yaklaşık 10-90 gün) -20 °C'de saklandı.

### **Laboratuvar yöntemleri**

ESH; 2 cc sitratlı tüpte Starsed cihazında westerngren yöntemiyle CRP; Dade Behring BNII seroloji cihazında nefelometri yöntemiyle tayin edildi. İNF $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ,SAA ve MMP-3 ölçümleri solid faz sandwich ELİSA kitleri (BİOSOURCE) ile gerçekleştirildi.

### **İstatistiksel yöntemler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 programı kullanıldı. Analizde kullanılan yöntemlerden Mann Whitney U testi ile iki grup arasında hesaplanan yüzde değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlılığı, Wilcoxon testi ile başlangıca göre olan yüzde değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı test edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı.

Çalışmada bakılan parametrelerden IL-6, IL-1 $\beta$ 'nın tespit edilebilen serum seviyelerinin dağılımı çok geniş bir aralıkta olduğundan ortalama ve

standart sapmanın ait olduğu grubu yansıtmayacağı düşünöldü. Bu nedenle ölçülebilen hasta sonuçları bilgi maksadıyla direkt verilip, hasta sayıları ve değerler üzerinden karşılaştırma yapıldı.

## BULGULAR

1- Yaptığımız çalışmada 8'i ADA, 8'i İNFİ alan 16 RA'li, 7'si ADA, 8'i İNFİ alan 15 AS'li toplam 31 hasta yer aldı.

2- RA'de kadın cinsiyet AS'de erkek cinsiyet ağırlıkta idi. RA'li hastalarda kötü prognostik faktörlerden kadın cinsiyet (%81), RF pozitifliği (%81), anti CCP pozitifliği (%68), sigara (%25), osteoporoz (%37,5) başvuru uzun süreli hastalık (>3 yıl) ve yüksek skorlu fonksiyonel indeksler bulunmakta iken, AS'li hastaların kötü prognoz faktörleri arasında sigara (%26,7), osteoporoz (%40), HLAB27 (%81), erken yaşta ankiloz gelişimi (%40), uzun hastalık süresi (>5yıl), tedaviye rağmen artmış fonksiyonel indeksler mevcuttu. RA'li hastalar arasında deformite nedeniyle el, diz cerrahisi geçiren hastalar, AS'li hastalar arasında sosis parmaklı, kalça protez operasyonlu olgularımız mevcuttu. Hastaların eğitim durumları türk toplumunun eğitim durumunu yansıtmakta idi. RA'li ve AS'li hastaların almış oldukları tedavilere göre oluşturulan gruplar değerlendirildiğinde demografik özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-3: RA'in demografik özelliklerinin karşılaştırması**

Özellikler	Adalimumab (n =8)		İnfliksımab (n =8)	
	Ort.	SD	Ort.	SD
Yaş	46,50	7,91	44,75	8,52
Cinsiyet	n	%	n	%
- Kadın	5	62,5	8	100
-Erkek	3	37,5	0	0
Semptom süresi (yıl)	10,25	7,10	10,25	6,96
Hastalık süresi (yıl)	7	5,31	7,62	5,75
Osteoporoz	n	%	n	%
	3	37,5	3	37,5
Sigara	n	%	n	%
	2	25	2	25
RF (+)	n	%	n	%
	7	87,5	6	75
AntiCCP (+)	n	%	n	%
	5	62,5	6	75
DAS28	6,62	0,58	6,45	0,75
VAS	92,5	14,88	76,87	17,91
ESH (mm/h)	38,5	14,66	52	20,48
CRP (mg/dl)	3,96	5,32	2,11	0,69
Medikasyonlar	n	%	n	%
-NSAİİ	7	87,5	6	75
-Prednisolon	8	100	7	87,5
-MTX	8	100	8	100
-HDQN	4	50	2	25
-SSZ	7	87,5	6	75
-LEF	3	37,5	6	75



**Tablo- 4:** AS'in demografik özelliklerinin karşılaştırması

Özellikler	Adalimumab (n=7)		İnfliksımab (n=8)	
	Ort.	SD	Ort.	SD
Yaş	33,57	9,10	42	12,23
Cinsiyet	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
-Kadın	0	0	2	25
-Erkek	7	100	6	75
Semptom süresi (yıl)	7,28	5,08	14,87	8,93
Hastalık süresi (yıl)	6	4,04	4,25	3,69
Baş-duvar m. (cm)	2,52	2,33	2,96	2,90
Göğüs exp. (cm)	2,98	0,97	3	1,20
M.Shouber (cm)	2,52	1,02	2,78	1,69
Tutulum	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
-Periferik	3	42,85	2	25
-Yalnızca aksiyel	4	57,15	6	75
Osteoporoz	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	4	51,1	2	25
HLA B27 (+)	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	5	71,4	8	100
Sigara	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	3	42,9	1	12,5
BASDAİ	7,28	1,33	7,01	1,42
BASFI	5,50	2,65	2,64	1,85
VAS	94	10,8	93,12	9,61
ESH (mm/h)	30,71	6,26	39,12	13,01
CRP (mg/dl)	3,13	1,006	2,82	2,35
Medikasyonlar	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
-NSAİİ	5	71,4	6	75
-DMARD	6	85,7	3	37,5

3- RA'li hastalarda 1 haftada primer sonlanım noktası kabul edilen ACR20 cevabını veren hasta oranı ADA'da %87,5, İNFİ'da %100 idi. Diğer ACR cevapları tablo 7'de görüldüğü gibi idi. Her 2 grup arasında ACR cevap oranları yönünden istatistiksel farklılığa rastlanmadı.

**Tablo-5:** RA'de ACR cevaplarının ki kare testi ile karşılaştırması

		1. hafta n (%)	4. hafta n (%)	12. hafta n (%)
Adalimumab	ACR20	7(87,5)	6(75)	7(87,5)
	p	*	*	*
	ACR50	2(25)	4(50)	4(50)
	p	*	*	*
	ACR70	0	2(25)	2(25)
p	*	*	*	
İnfliksimab	ACR20	8(100)	7(87,5)	6(75)
	p	*	*	*
	ACR50	5(62,5)	6(75)	5(62,5)
	p	*	*	*
	ACR70	2(25)	2(25)	4(50)
	p	*	*	*

\* ( $p>0,05$ )

4- DAS28'e göre her iki tedavide başlangıçla kıyaslandığında anlamlı gerileme varken, gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı.

**Tablo-6:** RA'de DAS28 ortalamaları

		0. hafta	1.hafta	4. hafta	12. hafta
DAS28	ADA	6,62±0,58	4,75±1,02	4,03±1,56	3,47±1,34
	İNFİ	6,45±0,75	4,03±0,68	3,85±0,90	3,68±1,50

**Tablo-7:** RA'da DAS28'in yüzde değişimleri, wilcoxon ve man whitney U testi sonuçları

		0-1 hafta	0-4 hafta	0-12 hafta
DAS28	ADA	-0,27±0,15	-0,39±0,23	-0,47±0,20
	Wilcoxon p	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>
	İNFİ	-0,37±0,10	-0,40±0,12	-0,43±0,21
	Wilcoxon p	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>
	Man whitney p	*	*	*

\* (p>0,05)

5- RA biyokimyasal belirteçlerden ESH'ın yüzde değişimlerinde her iki ilaç grubunda ve gruplar arasında başlangıç haftasına göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

**Tablo-8:** RA'de laboratuvar değerlerinin ortalamaları

		0. hafta	1.hafta	4. hafta	12. hafta
ESH mm/h	ADA	38,5±14,66	31,75±13,44	23,75±20,42	25,00±14,11
	İNFİ	49±23,23	37,00±23,20	37,62±35,68	41,37±30,38
CRP mg/dl	ADA	3,96±5,32	0,58±0,48	1,98±3,37	2,83±3,59
	İNFİ	1,68±0,88	0,57±0,35	1,01±0,80	3,02±3,23
SAA ng/ml	ADA	22,48±9,54	68,12±56,83	73,78±68,75	61,13±61,96
	İNFİ	88,16±129,63	127,32±107,56	102,50±80,79	74,04±57,65
MMP-3 ng/ml	ADA	7,06±5,23	6,30±5,59	3,62±3,51	4,20±4,70
	İNFİ	5,79±3,55	4,52±4,93	2,70±1,95	3,30±3,30

**Tablo-9:** RA'de laboratuvar değerlerinin yüzde değişimleri, wilcoxon ve man whitney u testi sonuçları

		0-1 hafta	0-4 hafta	0-12 hafta
ESH mm/h	ADA	-0,18±0,26	-0,38±0,51	-0,29±0,34
	Wilcoxon p	*	*	*
	İNFİ	-0,21±0,30	-0,35±0,32	-0,18±0,44
	Wilcoxon p	*	*	*
	Man whitney p	*	*	*
CRP mg/dl	ADA	-0,67±0,44	-0,44±0,66	-0,11±0,84
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	*	*
	İNFİ	-0,58±0,29	-0,29±0,61	1,18±2,73
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	*	*
	Man whitney p	*	*	*
SAA ng/ml	ADA	1,70±1,68	2,45±3,26	1,53±2,06
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	*	0,01
	İNFİ	1,33±1,36	1,02±1,57	0,83±1,98
	Wilcoxon p	*	*	*
	Man whitney p	*	*	*
MMP-3 ng/ml	ADA	-0,08±0,26	-0,35±0,33	-0,12±0,89
	Wilcoxon p	*	0,02	*
	İNFİ	-0,17±0,55	-0,43±0,34	-0,35±0,46
	Wilcoxon p	*	0,01	*
	Man whitney p	*	*	*

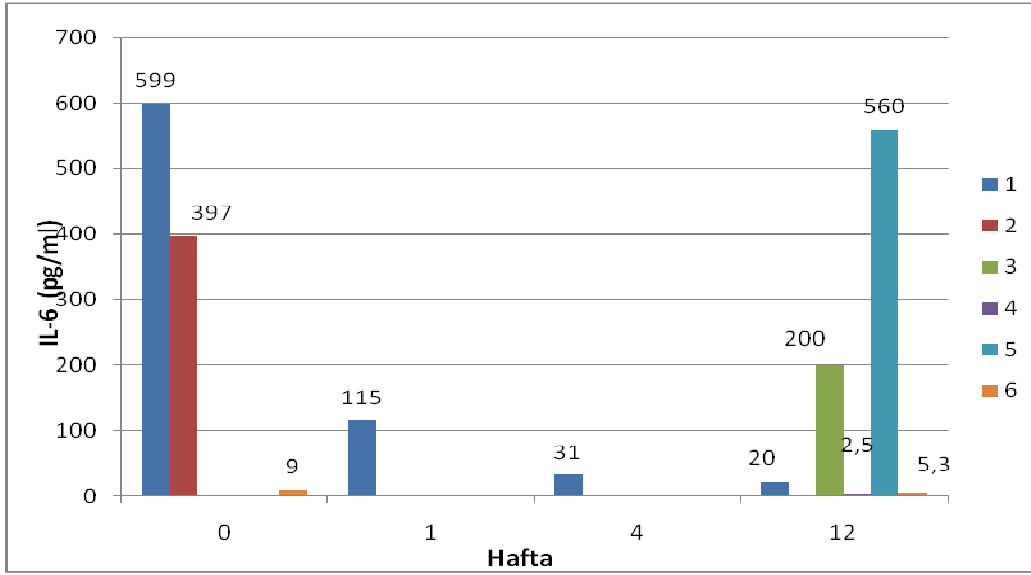
\* (p>0,05)

6- CRP'e göre yapılan karşılaştırmada her bir grubun 1. hafta dışında diğer haftalarda başlangıca göre yüzde değişimlerinde anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında CRP'nin yüzde değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı.

7- ADA alanlarda SAA'daki artışın başlangıca göre yüzde değişimleri 1. ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iken, İNFİ alanların yüzde değişimleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında SAA'nın yüzde değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa rastlanmadı.

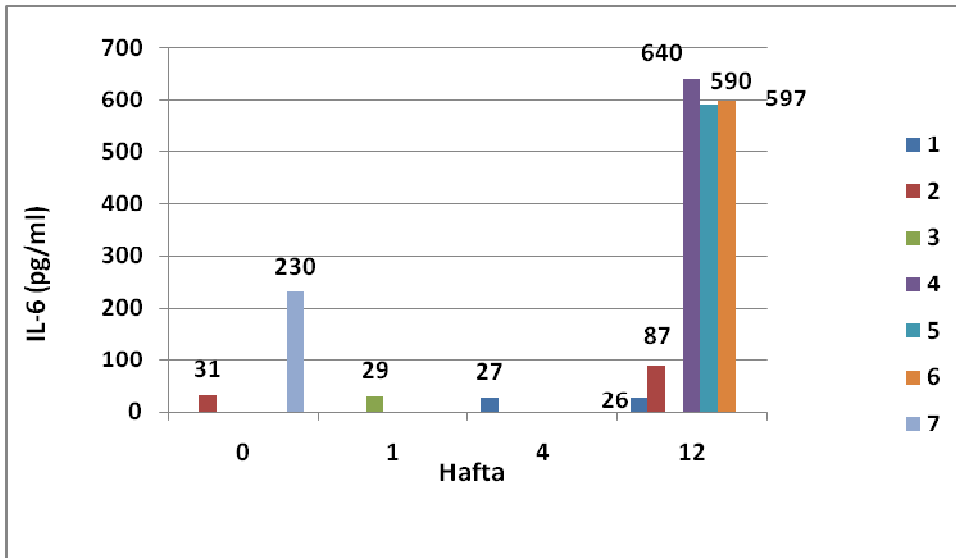
8- MMP-3 değerlerine bakıldığında tüm haftalar arasında ADA'da ve İNFİ'da 4. haftada başlangıca göre yüzde değişimlerinde istatistiksel anlamlı cevap elde edilirken, gruplar arasında MMP-3'e göre istatistiksel anlamlılık gözlenmedi.

9- IL-6 seviyeleri ADA grubunda 2 hastada tüm takip boyunca tespit edilebilen düzeylerin altında seyretti. Tedaviden önce IL-6 seviyesi belirlenebilen 3 hastanın 2'sinde serum IL-6 seviyeleri takip süresi boyunca gittikçe azalırken, 1 hastada 12. haftada artışa geçerek 5 pg/ml civarına yükseldi. Geriye kalan hastalardan 3 tanesinde IL-6 seviyeleri başlangıçta ölçülemeyecek düzeyde iken son kontrolde ölçülebilecek düzeylere yükseldi. Özellikle 2 hastada IL-6 seviyelerinde normal değerlere göre 100 ve 300 katlık artışlar gözlemlendi.



**Şekil-9:** RA ADA grubunda IL-6 seviyelerinin haftalara göre gösterimi.

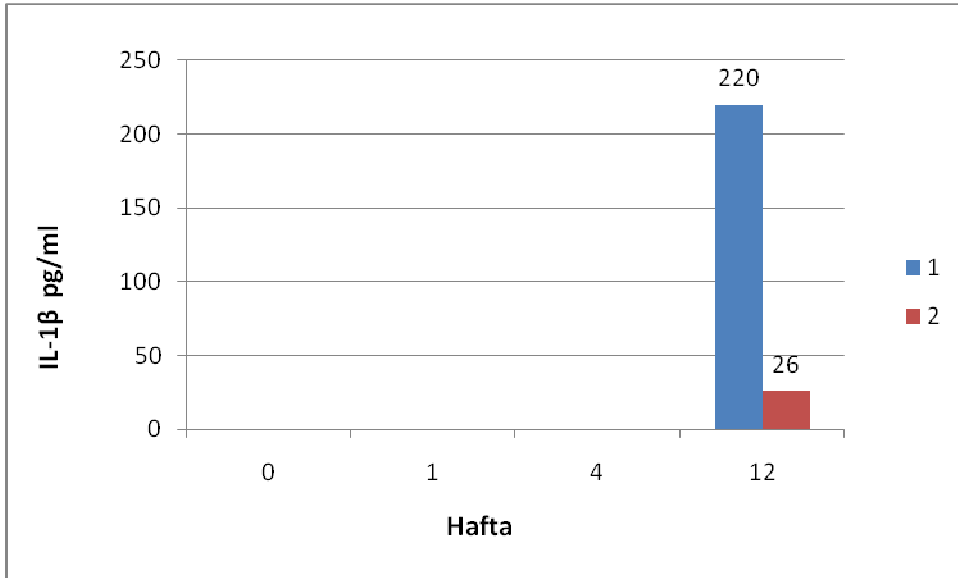
İNFİ grubunda 1 hastada takip boyunca IL-6 seviyeleri tespit edilebilen düzeylerin altında seyretti. Tedavi başlangıcında IL-6 seviyesi tespit edilebilen 2 hastadan 1'inde takip boyunca IL-6 seviyesi azaldı, diğer hastada ise önceki değerlerinin de üzerinde bir artış görüldü. Geriye kalan 5 hastadan 1 hastada 1. haftada, 1 hastada 4. ve 12. haftalarda ılımlı bir artış varken, 3 hastada 12. haftada IL-6 seviyelerinde 300 kat ve üzerinde artışlar gözlemlendi.



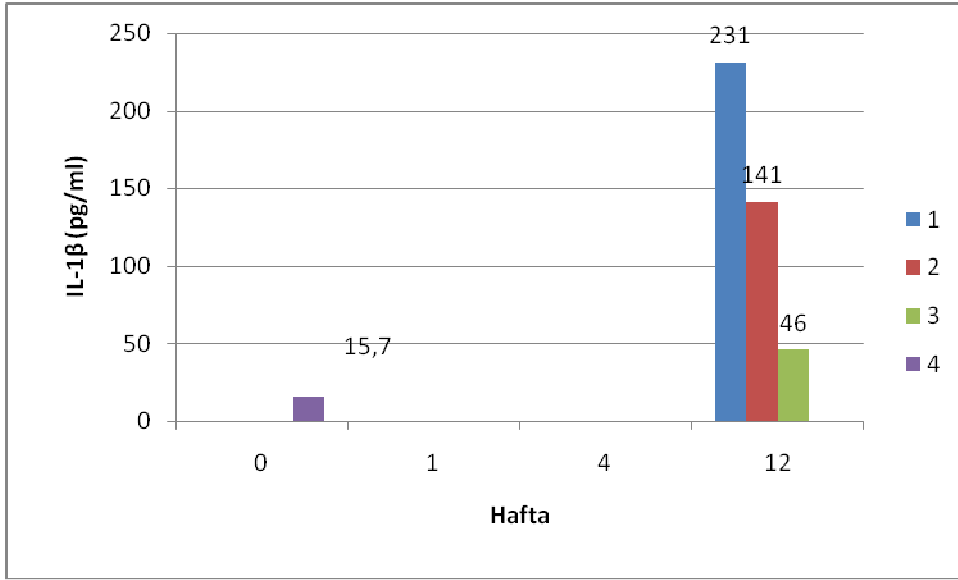
**Şekil-10:** RA İNFİ grubunda IL-6 seviyelerinin haftalara göre gösterimi

10- IF- $\gamma$  düzeyleri her iki ilaç grubunda oldukça düşük düzeylerdeydi, takip süresi boyunca ölçülebilen düzey üzerinde değeri olan hastaya rastlanmadı.

11- IL-1 $\beta$  İNFİ grubundan 1 hasta haricinde her iki grupta beklenenin aksine başlangıçta ölçülemeyecek düzeylerde idi. Sonraki haftalarda ADA grubunda 2 hastada, İNFİ grubunda 3 hastada tedavinin 12. haftasında serumda saptanabilir hale geldi.



**Şekil -11:** RA ADA grubunda IL-1 $\beta$  seviyelerinin haftalara göre gösterimi.



**Şekil- 12:** RA İNFİ grubunda IL-1 $\beta$  seviyelerinin haftalara göre gösterimi

12- Çalışmamızın AS'li hastalarla ilgili sonuçlarından 1. hafta sonunda ASAS20 cevap oranı ADA grubunda %85,7, İNFİ grubunda %100 idi. ASAS 40, 5/6 cevap oranları tablo 10'de görüldüğü gibi sonuçlandı. Her 2 grup arasında ASAS cevap oranları yönünden istatistiksel farklılığa rastlanmadı.



**Tablo-10:** ASAS cevaplarının ki kare testi ile karşılaştırması

		1. hafta n (%)	4. hafta n (%)	12. hafta n (%)
ADA	ASAS20	6(85,7)	7(100)	7(100)
	p	*	*	*
	ASAS40	4(57,1)	5(71,4)	5(71,4)
	p	*	*	*
	ASAS5/6	5(71,4)	6(85,7)	5(71,4)
p	*	*	*	
İNFİ	ASAS20	8(100)	7(87,5)	8(100)
	p	*	*	*
	ASAS40	6(75)	6(75)	7(87,5)
	p	*	*	*
	ASAS5/6	6(75)	6(75)	7(87,5)
p	*	*	*	

\* ( $p>0,05$ )

13- Her iki grupta BASDAİ'nin başlangıca göre yüzde değişimleri tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı iken, iki grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı.

14- BASFİ'nin yüzde değişimlerine ait oranlara bakıldığında, her iki grubun başlangıca göre yüzde değişimlerinde tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlılık varken, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi.

**Tablo-11:** AS klinik indekslerin ortalama sonuçları

		0. hafta	1.hafta	4. hafta	12. hafta
BASDAİ	ADA	7,28±1,33	3,29±1,84	2,51±1,11	1,37±0,82
	İNFİ	7,01±1,42	2,00±1,04	1,35±1,14	0,58±0,65
BASFI	ADA	5,50±2,65	2,74±1,87	1,61±0,99	1,04±1,01
	İNFİ	2,64±1,85	0,76±0,700	0,588±0,94	0,38±0,45

**Tablo-12:** AS klinik indekslerin yüzde değişimleri, wilcoxon ve man whitney u testi sonuçları

		0-1 hafta	0-4 hafta	0-12 hafta
BASDAİ	ADA	-0,54±0,25	-0,63±0,18	-0,81±0,11
	Wilcoxon p	<b>0,018</b>	<b>0,018</b>	<b>0,018</b>
	İNFİ	-0,71±0,13	-0,80±0,17	-0,91±0,09
	Wilcoxon p	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>
	Man whitney p	*	*	*
BASFI	ADA	-0,40±0,35	-0,58±0,33	-0,78±0,20
	Wilcoxon p	<b>0,018</b>	<b>0,028</b>	<b>0,018</b>
	İNFİ	-0,61±0,38	-0,79±0,24	-0,84±0,15
	Wilcoxon p	<b>0,017</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>
	Man whitney p	*	*	*

\* (p&gt;0,05)

**Tablo- 13:** AS laboratuvar değerlerinin ortalamaları

		0. hafta	1.hafta	4. hafta	12. hafta
ESH mm/h	ADA	21,57±12,29	14,42±10,79	7,28±3,72	4,42±2,29
	iNFİ	32,87±18,03	18,75±19,08	11,37±15,50	13,50±17,26
CRP mg/dl	ADA	2,96±1,26	0,64±0,37	0,66±0,654	0,32±0,17
	iNFİ	2,82±2,35	0,36±0,21	0,30±0,11	0,30±0,19
SAA ng/ml	ADA	39,10±19,73	192,69±109,85	199,14±120,69	302,20±127,127,79
	iNFİ	56,96±88,02	152,04±129,18	187,25±103	188,67±121,53
MMP-3 ng/ml	ADA	7,27±6,87	5,71±6,40	2,82±2,25	1,33±0,76
	iNFİ	3,21±2,85	2,62±2,09	2,09±1,49	1,76±0,94

**Tablo -14:** AS laboratuvar değerlerinin yzde değişimleri, wilcoxon ve man whitney u testi sonuçları

		0-1 hafta	0-4 hafta	0-12 hafta
ESH mm/h	ADA	-0,32±0,22	-0,75±0,14	-0,85±0,06
	Wilcoxon p	*	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
	İNFİ	-0,58±0,35	-0,76±0,27	-0,71±0,29
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
	Man whitney p	*	*	*
CRP mg/dl	ADA	-0,79±0,09	-0,79±0,15	-0,89±0,05
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
	İNFİ	-0,76±0,22	-0,84±0,09	-0,80±0,15
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
	Man whitney p	*	*	*
SAA ng/ml	ADA	4,69±3,91	4,44±2,15	8,48±5,72
	Wilcoxon p	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
	İNFİ	3,82±3,62	5,33±3,49	5,85±6,17
	Wilcoxon p	*	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
	Man whitney p	*	*	*
MMP-3 ng/ml	ADA	-0,21±0,32	-0,47±0,33	-0,52±0,71
	Wilcoxon p	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	<b>0,04</b>
	İNFİ	-0,04±0,35	-0,01±0,85	-0,16±0,60
	Wilcoxon p	*	*	*
	Man whitney p	*	*	<b>0,04</b>

\* (p>0,05)

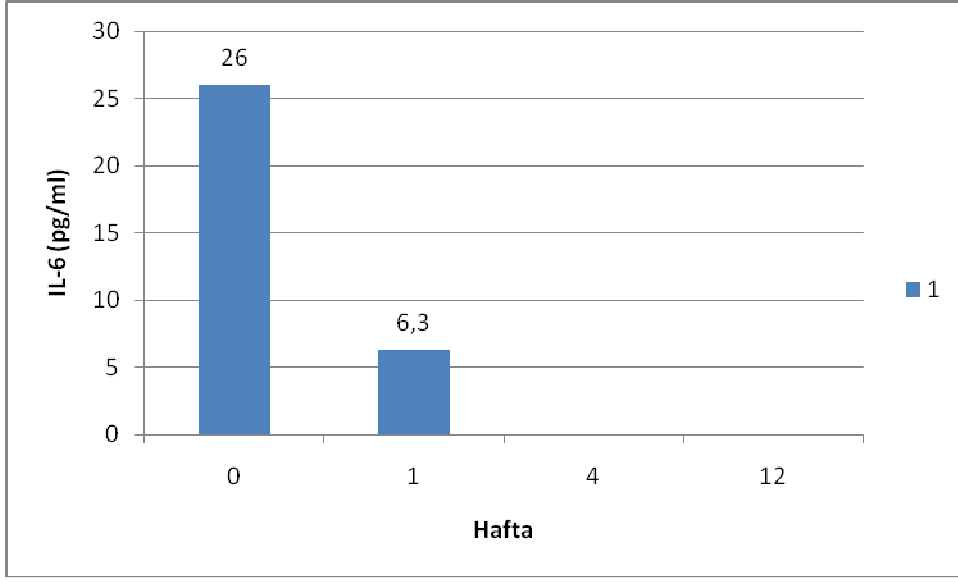
15- AS'in biyokimyasal parametrelerinden ESH'in kontrol haftalarına göre yüzde değişimlerine bakıldığında ADA'da 4. ve 12. haftalarda başlangıca göre istatistiksel anlamlı yanıtlar varken, İNFİ'da tüm kontrol haftalarında istatistiksel anlamlılık görüldü. İki ilaç grubunun yüzde değişimlerinin karşılaştırmasında ESH'a göre istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı.

16- CRP sonuçlarının başlangıç haftasına göre yapılan karşılaştırmasında yüzde değişimlerinde tüm haftalarda istatistiksel anlamlılığın olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arasında CRP'nin yüzde değişimleri açısından istatistiksel anlamda farklılığa rastlanmadı.

17- SAA'nın serum değerlerinde, ADA grubunun sonuçları tüm kontrol haftalarında istatistiksel olarak anlamlı iken, İNFİ'da 4 ve 12 haftalardaki artışlar başlangıca göre istatistiksel anlamlı idi. Her iki grup arasında SAA'nın yüzde değişimlerinde istatistiksel anlamda farklılığa rastlanmadı.

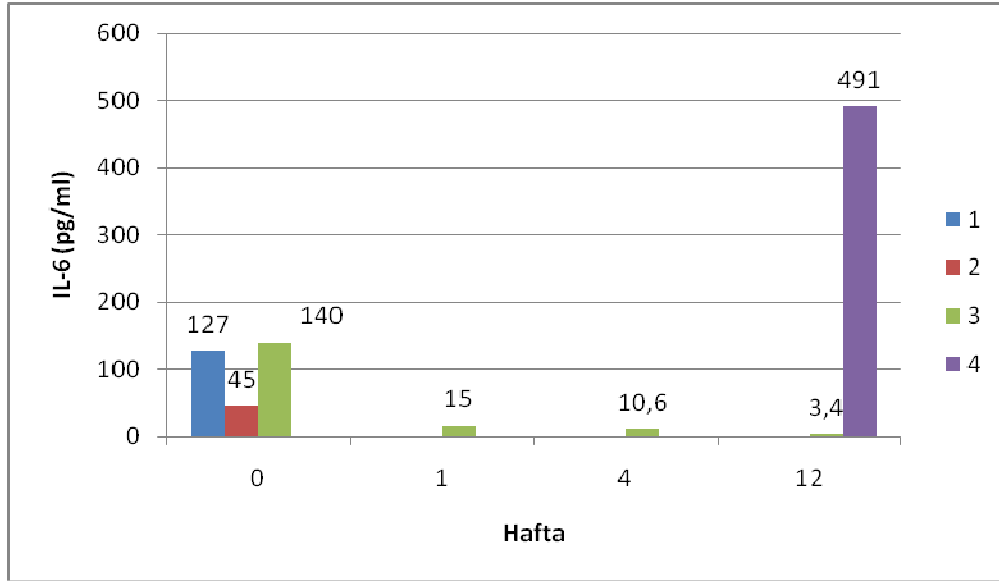
18- MMP-3 düzeyleri her iki grupta takip süresi boyunca giderek azaldı. ADA'da tedavinin başlangıcına göre yüzde değişimlerinde tüm haftalarda anlamlı istatistiksel cevap elde edilirken, İNFİ da hiç bir haftada istatistiksel olarak anlamlı cevap elde edilemedi. Gruplar arasında MMP-3'e göre istatistiksel anlamlılık araştırıldığında ADA tedavisi alan gruptaki hastaların 12. haftadaki serum düzeylerinde elde edilen azalmanın İNFİ'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (0,04).

19- IL-6 seviyeleri ADA grubunda sadece 1 hastada başlangıç haftasında tespit edilebilecek düzeydeydi. Diğer hastalarda serum IL-6 seviyeleri tespit edilebilen düzeylerin altında seyretti.



**Şekil-13:** AS ADA grubunda IL-6 seviyelerinin haftalara göre gösterimi

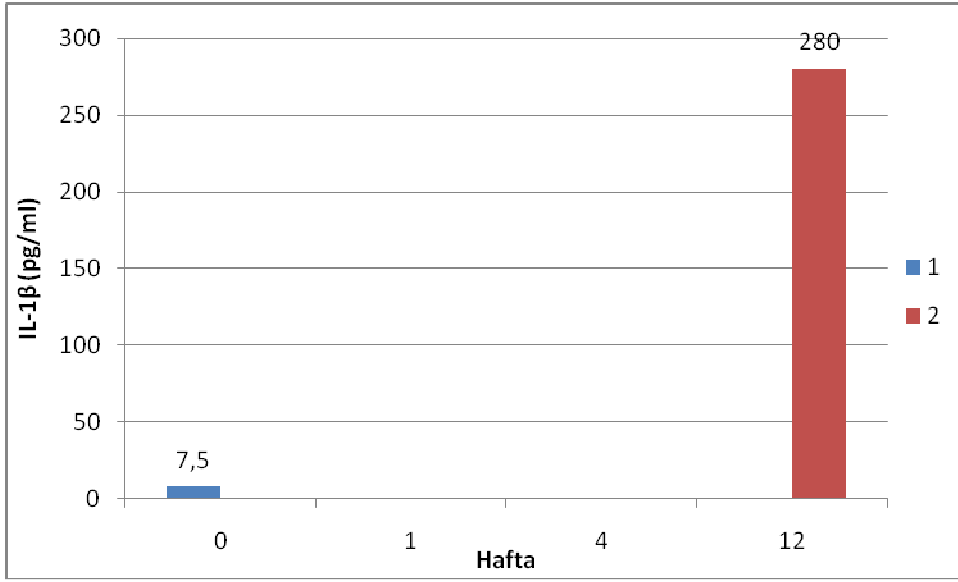
İNFi grubunda 4 hastada takip boyunca IL-6 seviyeleri tespit edilebilen düzeylerin altında seyretti. Tedavi başlangıcında IL-6 seviyesi tespit edilebilen 3 hastanın, 2'sinde IL-6 seviyeleri 1. haftadan itibaren tespit edilebilen değerlerin altına geriledi. 1 hastada 12. haftaya kadar serum düzeyleri ölçülebilen değerin üzerinde kalmakla birlikte azalmaya devam etti. Geriye kalan 1 hastada ise 12. haftada minimum değerin yaklaşık 250 katı kadar bir değer tespit edildi.



**Şekil-14:** AS İNFİ grubunda IL-6 seviyelerinin haftalara göre gösterimi

20- AS'de IF- $\gamma$  serum düzeylerine bakıldığında her iki gruptaki başlangıç seviyelerinin RA'deki gibi oldukça düşük düzeylerde olduğu gözlemlendi. 12 haftalık takip süresi boyunca her iki grupta tespit edilebilen IF- $\gamma$  değerine rastlanmadı.

21- IL-1 $\beta$ 'nin ölçülebilen serum seviyeleri İNFİ grubundan 2 hasta dışında her iki tedavi grubunda tüm hastalarda oldukça düşük düzeylerde seyretti. İNFİ grubundaki 1 hastanın serum IL-1 $\beta$  düzeyinin başlangıçta tespit edilemezken 12. haftada 280 pg/ml seviyesine kadar arttığı gözlemlendi.



**Şekil-15:** AS İNFİ grubunda IL-1 $\beta$  seviyelerinin haftalara göre gösterimi

22- Çalışma boyunca her iki hastalıkta ve her iki tedavi grubunda basit ve geçici cilt döküntüsü dışında ciddi allerjik reaksiyon, ciddi enfeksiyon gözlenmedi.



**Tablo-15:** Takip sırasında ortaya çıkan yan etkiler

	ADA	İNFİ
Yüzeysel deri reaksiyonları	2*	3#
Vertigo	3	2
Ödem	-	2
ÜSYE	4	2
Sinuzit	1	1
Dişeti enfeksiyonu	1	1
İYE	-	2
Diyare	2	2

\*: 1 hastadaki deri reaksiyonu el sırtında enfekte kontakt dermatit şeklinde idi. #: 1 hastada follikülit tespit edildi.

En sık kendi kendini sınırlandırabilen üst solunum yolu enfeksiyonlara rastlandı. ADA alan bir hastada enfekte kontakt dermatit, İNFİ alan bir hastada ise akut follikülit şeklinde yüzeysel deri enfeksiyonları görüldü. Bu hastalarda enfeksiyon kontrolü sağlanana kadar ilaç uygulaması ertelendi. Tuberkuloz veya diğer oportunistik enfeksiyonlara yakalanan hasta olmadı. Konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık, lupus like sendrom, malignite belirtilerine rastlanmadı. Ciddi enfeksiyon yada ciddi ilaç yan etkisi nedeniyle tedavisi kesilen hasta olmadı.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

RA ve AS; morbidite ve mortaliteyi arttıran kronik seyirli, ilerleyici, multisistemik hastalıklardır. Hastalıkların etyopatogenezindeki immunolojik mekanizmaların anlaşılması ile birlikte her geçen gün tedavide yeni gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Son yıllara kadar hastalık şiddetinin kontrol altına alınamadığı, radyolojik hasarın yavaşlatılamadığı ve deformite ile giden hastalık sürecinin devam ettiği hastaların çoğunlukta olması tedavide istenilen noktaya gelinemediğini işaret etmiştir. Bu aşamada hastalıklarla ilgili immünolojik mekanizmaların temelini hedeflenmesi gerekliliği gündeme gelmiştir (88,89). Bugün için, moleküler immünolojik yöntemlerde ve ilaç üretim teknolojilerindeki son gelişmeler sayesinde, otoimmün kökenli hastalığı baskılamak için genel bir immunsupresyon yapmak yerine, dayanak noktası o hastalığın patogenezindeki immün basamakları spesifik olarak bloke etmek olan biyolojik tedaviler gündeme gelmiştir. Bunlar arasında yer alan TNF- $\alpha$  ve IL-1 inhibitörlerinin birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta klinik ve radyolojik sonuçlarda önemli iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Bu tedavilerden tüm dünya en yaygın kullanılanları anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikoları ve solubl TNF- $\alpha$  reseptörleridir. Anti TNF- $\alpha$  etkili sTNF- $\alpha$  reseptörü etanercept, monoklonal antikolar infliksimab ve adalimumab FDA tarafından bu hastalıkların tedavisinde onay almış biyolojik ajanlardır (90).

TNF- $\alpha$  inhibitörleri sayesinde RA ve AS'in semptom ve bulguları ilk haftalardan itibaren yatışmakta, aralıksız tedavinin devamı ile majör klinik yanıt elde edilebilmektedir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile yapısal hasarın ilerlemesi baskılamakta bu yavaşlama tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen radyolojik yöntemlerle de gösterilebilmektedir (91).

Günümüze kadar RA'de TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin MTX'e dirençli hastalarda TNF- $\alpha$  inihibitörü ilave edilerek yada daha önce MTX almamış hastalarda, tek başına ve MTX'li kombinasyonlarının plasebo ile karşılaştırıldığı bir çok çalışma

gerçekleştirilmiştir. Hepsinin ortak noktası MTX+TNF- $\alpha$  inhibitörü kombinasyonun diğer seçeneklere göre gerek fksiyonel indekslerde, gerek biyokimyasal belirteçlerde, gerekse radyolojik tetkiklerde belirgin üstün sonuçlara sahip olmasıdır (92). Çalışmaların derlemelerinde klinik olarak her üç TNF- $\alpha$  inhibitörünün birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı söylene de birebir etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır (93-95).

Biz çalışmamızda daha önce almış oldukları tedaviler ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamış RA'li ve AS'li hastalarda TNF-  $\alpha$  inhibitörlerinden ikisi de monoklonal antikor sınıfından olan ADA ve İNFİ kullanımı sırasında elde edilen etkinliğin klinik parametreler, AFR, inflamatuvar sitokinler ve kollajen yıkım ürünü MMP-3 üzerinden karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda baktığımız klinik parametrelerden ACR cevap kriterlerinden RA'li hastalarda ACR20 cevabı 1. haftada ADA'da %87,5, İNFİ'da %100 idi. Bu oranın her iki grupta 12 hafta sonuna kadar korunduğu, takip süresi sonunda diğer cevap kriterleri ile birlikte ACR20, 50, 70'in ADA grubunda %87,5, %50, %25, İNFİ grubunda %75, %62,5, %50 şeklinde olduğu görüldü. Her iki grup arasında ACR cevap oranları yönünden istatistiksel farklılığa rastlanmadı.

RA'deki diğer klinik parametre DAS28, ADA grubunda 1. haftada 1,87, İNFİ grubunda 2,42 azaldı. İlk kontrolde bu gerileme ile her iki ilaç grubunda hastalık aktivitesi, şiddetli aktiviteden ılımlı aktiviteye geriledi. Tedavini ile birlikte gerilemenin devam ederek 12 hafta sonunda DAS28'in ADA'da  $3,47 \pm 1,34$  İNFİ da  $3,68 \pm 1,50$  düzeylerine indiği görüldü. Bu sonuçlarla ADA'da 2, İNFİ'de 3 hasta düşük aktiviteli hale geldi. Her iki gruptan da 2 hasta remisyona girdi (%25). 12 haftalık sürede ADA grubundan 1 hasta tedaviye cevap vermezken, İNFİ grubunda tedaviye cevap vermeyen hastaya rastlanmadı. Ancak takip süresince her iki gruptan da 3'er hastada aktivasyon görüldü. DAS28 skorundaki düzelme her iki ilaç grubunda tedavi haftaları ilerledikçe başlangıca kıyasla oldukça anlamlı düzeyde idi. Ancak gruplar arasında farklılığa rastlanmadı.

Literatürdeki çalışmalar arasında en iyi ACR yanıtının erken RA'lı hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin MTX ile kombine edildiği protokollerde elde edildiği görülmektedir. Ferdinand C. ve ark.nın (96) yaptığı PREMIER çalışmasında erken ve agresif RA'lı hastalarda MTX ve ADA kombinasyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin MTX monoterapisi, ADA monoterapisi ile karşılaştırılması amacıyla 799 hasta 2 yıl boyunca izlenmişti. Primer sonlanma noktası olarak kabul edilen 1 yıl sonundaki ACR50 cevabının en iyi kombine tedavi alan hastalarda olmak üzere %62 olduğu, bu üstünlüğün 1 ve 2 yıl sonunda ACR20 (%73 ve %69) ve ACR70 (%46 ve %47) cevaplarında da benzer şekilde devam ettiği görülmüştü. 2 yıl sonunda, kombinasyon tedavisi alan hastaların %49'unda remisyon ve %49'unda major klinik cevap gösterilebilmişti. E.William St.Clair ve ark.nın (97) yaptığı erken RA'lı hastalarda başlangıç tedavisi olarak MTX ve İNFİ kombinasyonu ile tek başına MTX tedavisinin yararının karşılaştırıldığı ASPIRE çalışmasının 3 mg/kg dozunda İNFİ verilen kolunda 54 hafta sonra yapılan değerlendirmede primer sonlanım noktası olarak bakılan ACR20 cevabı %62,4 iken, ACR50 cevabı %45,6, ACR70 %32,5 bulunmuştu. Çalışmada bakılan DAS28 başlangıçta 6.6 civarında iken 54 hafta sonunda 4.0 civarına gerilemişti. Bunun yanında DAS28 skorunun 2,6 nın altına inmesi ile remisyonda kabul edilen hasta oranı %21 idi.

Michael E Weinblatt ve ark.nın (98) 271 hastada yaptığı, MTX tedavisine rağmen aktif RA'lı hastalarda ADA'nın etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı ARMADA çalışmasında 2 haftada bir 40 mg ADA uygulanan kolda 24. haftada ACR20,50,70 yanıtları sırasıyla %67,%55,%27 idi. Çalışma sonuçlarında hastaların tedaviye cevaplarının oldukça hızlı, etkin ve süreklilik gösterdiği, en fazla cevabın ilk kontrol zamanı olan tedavinin ilk haftasında elde edildiği ifade edilmişti. 67 kişilik grupta tedavinin 1. haftasında ACR20 yanıtı veren hasta sayısı 17 (%25) iken, 4. haftada bu sayıya 9 (%13,4), 12. haftada 3(%4,5) ve 20. haftada ise 1(%1,5) kişinin eklendiği söylenmişti.

Gerd R Burmester ve ark.nın (99) yaptığı 12 haftalık takip süresi, verilen ilaç kombinasyonları ile çalışmamıza benzerlikler taşıyan ReACT çalışmasında

2 haftada bir 40 mg ADA alan hastalarda ACR20,50,70 cevapları %66,%28,%17 idi. DAS28 de 2,1 lik düşme ve %20'lik remisyon oranı bu hastaların 52 haftalık takiplerinde de korunmuştu.

Keystone ve ark'nın (100) erken ve geç RA'de ADA ve MTX kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları 619 hastanın yer aldığı 52 haftalık DE019 çalışmasında ; plasebo ve MTX, 20 mg/hafta ADA ve MTX, 40 mg/2 hafta ADA ve MTX alan gruplar karşılaştırılmış. 24. haftada erken RA'de ACR20,50,70 cevapları plasebo ve MTX grubunda %37, %5, %5, ADA 40 mg/2 hafta ve MTX grubunda %79, %59, %41 olarak bulunmuş. Geç RA'de ise bu oranlar plasebo ve MTX alan grupta %29, %10, %2 ADA 40 mg/2 hafta ve MTX alanlarda ise %62, %39, %18 bulunmuştu.

Lipsky ve ark.nın (101) RA'li hastalarda gerçekleştirdiği ATTRACT çalışmasının 3 mg/kg/4 haftada bir İNFİ'nin MTX ile kombine uygulandığı kolda 30. haftada ACR20,50,70 oranlarının %50,%27,%8 olduğu görülmüştü. Bu çalışmada en iyi cevap oranlarının İNFİ'nin 10 mg/kg/4 haftada bir uygulanan kolunda elde edildiği ancak 3 mg/kg/8 haftada bir kolundaki cevap oranları ile belirgin farklılık olmadığı söylenmişti. 52 hafta sonunda DAS28 skorları doz arttıkça artmakta ancak uygulama sıklığının artırılmasından etkilenmemekteydi.

Hochberg ve ark.'ı (102) aktive RA'li hastalarda MTX tedavisine adalimumab, infliksimab veya etanersept eklenmesi ile elde edilen etkinliğin, bu üç TNF- $\alpha$  inhibitörüne ait daha önce yapılmış plasebo kontrollü çalışmalardaki ACR20 ve ACR50 üzerinden indirekt olarak karşılaştırmasında eşit etkinlik tespit etmişlerdi.

Çalışmamızdaki klinik sonuçlardan özellikle ACR20 cevabının her iki grupta ilk haftalardan itibaren yüksek oranlarda gerçekleşmesi, bu cevabın takip sonuna kadar hastaların çoğunda korunması, DAS28'de yine ilk haftalardaki azalmanın tedavi ile birlikte artarak devam etmesi ve her iki grupta %25 remisyon oranı literatürdeki çalışmalara paralel sonuçlar arasında idi. Bununla birlikte iki grubun karşılaştırma sonuçlarına bakıldığında RA'li hastalarda iki ilacın klinik parametreler yönünden birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı görüldü.

AS'li hastalardaki klinik değerlendirme parametrelerinden en erken ASAS20 cevabı her iki grupta 1. haftada alındı. Hem ADA (%87,5) hem de İNFİ (%100) grubunda bu cevabın 12. haftaya kadar korunduğu gözlemlendi. 12 hafta sonunda ASAS20, 40, 5/6 cevap oranları ADA grubunda %100, %71,4, %71,4, İNFİ grubunda %100, %87,5, %87,5 idi. Her iki ilaç grubunda ASAS cevap kriterlerine göre yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılığa rastlanmadı.

AS'deki diğer parametrelerden BASDAİ'de en fazla gerileme her iki grupta 12. hafta sonunda gerçekleşti. BASDAİ ADA grubunda  $7,28 \pm 1,33$ 'den  $1,37 \pm 0,82$ 'e, İNFİ'da  $7,01 \pm 1,42$ 'den,  $0,58 \pm 0,65$ 'e düştü. Bunun yanında her iki tedavi grubuna 12. haftada BASDAİ-50 cevabının hastaların tamamında gerçekleştiği görüldü (%100). BASFİ'de BASDAİ'ye benzer şekilde takip süresi boyunca artan oranlarda geriledi ve en düşük seviyesine 12. haftada ulaştı. BASDAİ ve BASFİ'deki gerileme her iki ilaç grubunda tedavi haftaları ilerledikçe başlangıca kıyasla oldukça anlamlı düzeyde idi. Ancak gruplar arasında farklılığa rastlanmadı.

Van der Heijde D. ve ark.nın (103) yaptığı AS'li hastalarda ADA'nın uzun dönem etkinliğinin placebo ile karşılaştırıldığı 24 haftalık ATLAS çalışmasında primer cevap kabul edilen ASAS20 cevabı en erken 2. haftada alınmış, en fazla cevabın elde edildiği 8. haftadaki cevap oranı 24. haftaya kadar devam etmişti. ASAS20, 40, 5/6 cevap oranları 12. haftada %58,%41,%49 şeklindeydi. Çalışmada 12 haftada BASDAİ  $6.3 \pm 1.7$ 'den  $3.6 \pm 2.5$  e gerilerken, BASDAİ'de en az %50 gerilemenin görüldüğü hasta oranı %45,2 idi.

Van der Heijde D. ve ark.nın (104) yaptığı ASSERT çalışmasında İNFİ'nin AS li hastalarda etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için 279 kişilik bir hasta grubuna 24 hafta boyunca 5 mg/kg İNFİ veya plasebo her 6 haftada bir uygulanmıştı. ASAS20 cevabı İNFİ alan hastalarda %61,2 iken plasebo grubunda bu oranın %19,2 olduğu görülmüştü ( $p < 0.001$ ). BASDAİ 24 hafta sonunda ortalama -2,9, BASFİ -1,7 gerilemiş olarak bulunmuştu.

Çalışmamızda AS'e ait klinik sonuçlar arasında ASAS20 cevabı her iki grupta ilk haftalardan itibaren literatürdeki çalışmalardan daha yüksek oranlarda

gerçekleştirdi. ASAS40 ve 5/6 cevaplarında ilk haftadaki oranların 12 hafta sonuna kadar korunduğu gözlemlendi. Diğer parametrelerden BASDAİ ve BASFİ'deki gerilemenin tedavi haftaları ilerledikçe arttığı gözlemlendi. Özellikle BASDAİ-50 cevabı gerçekleşen hasta oranının her iki grupta %100 olduğu dikkat çekti. Her iki ilaç başlangıca göre oldukça başarılı şekilde klinik parametrelerde iyileşme sağladı. Ancak ADA ve İNFİ'nin birbirleriyle olan karşılaştırmasında klinik parametreler yönünden farklılığa rastlanmadı. Bu nedenle her iki ilacın AS'li hastalarda klinik olarak eşit etkinlikte olduğu düşünüldü.

Daha öncekilerden farklı olarak, biz çalışmamızda RA ve AS'li hastalarda ADA ve İNFİ'nin etkinliğini, AFP'den; ESH, CRP ve SAA, inflamatuvar sitokinlerden; IL-6, IL-1 $\beta$ , IF- $\gamma$  ve konnektif doku yıkım ürünü; MMP-3'ün tedavi seyri boyunca serumda meydana gelen değişikliklerini, klinik parametrelerle birlikte karşılaştırmaya çalıştık.

Çalışmamızda RA'de 1. haftada CRP'nin ortalama başlangıç değerlerinde ADA grubunda %67'lik ve İNFİ grubunda %58'lik bir azalma gerçekleşti. Her iki grupta takip boyunca azalma oranlarının düşerek, 12. hafta kontrolünde ADA'da CRP'deki azalma oranının %11'e gerilediği, İNFİ'da gerilemenin yerine %1,18 lik bir artışın olduğu olduğu belirlendi. İki grupta da son haftalarda hastalığı aktive olan 3'er hasta ve ADA grubunda 12 haftalık gözlemlerde tedaviye cevapsız kabul edilen 1 hasta son haftadaki CRP yüksekliklerinden sorumlu tutuldu. Bunlarla birlikte gruplar arasında CRP'ye göre yapılan karşılaştırmada farklılık gözlenmedi.

AS'de CRP'de ilk haftalarda elde edilen yanıtlar son haftalara kadar artarak korundu. CRP'deki düşüş oranı tüm kontrol haftalarında her iki grupta başlangıca göre oldukça anlamlı idi. Ancak CRP yanıtlarında gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Her iki hastalıkla şu ana kadar yapılmış büyük çalışmalardan RA'li hastalarda, ADA ile yapılan ARMADA çalışmasında CRP'de 24 hafta sonunda azalma oranı %71, bir başka ADA çalışması ReACT çalışmasında 12 hafta sonunda %81 idi. İNFİ çalışması ATTRACT'da 54 hafta sonunda 8 haftada bir 3

mg/kg alan grupta CRP'deki gerileme %69 bulunmuştur. AS'li hasta grubunda yapılan ASSERT çalışmasında CRP seviyeleri 24. haftada %68,7 gerilemişti. Literatürden farklı olarak çalışmamızda RA'li hastalarda 1. haftada elde edilen cevap oranlarının takip sonunda oldukça azaldığı, hatta İNFİ grubunda artışların olduğu görüldü (ADA %18 azalma, İNFİ %11 artış ile). AS'li hastalarda ise CRP'deki düşme oranları tedavi haftaları ile doğru orantılı bir şekilde giderek artış gösterdi (12 haftada ADA%89, İNFİ%80). Ancak tüm bunlara rağmen gruplar arasında CRP'e göre yapılan karşılaştırmada her iki hastalıkta da iki ilacın birbirlerine herhangi bir üstünlüğü tespit edilemedi.

Çalışmamızda ESH, CRP ile benzer bir seyir izleyerek RA'de her iki ilaç grubunda son haftalara kadar azalan oranlarda da olsa gerilemeyi sürdürdü. ESH'da en belirgin gerileme 4. haftada gerçekleşti (%38'e %35). 12. haftada cevapsız ve aktivasyonu olan hastaların etkisiyle ESH'da da CRP gibi gerileme oranı ADA'da %29 İNFİ'da %18'e düştü. AS'de ise takip sonuna kadar elde edilen ESH yanıtının artarak devam ettiği gözlemlendi. ESH oranları ne RA'de ne AS'de gruplar arasında farklılık göstermedi.

Çalışmada baktığımız diğer AFR'ı SAA'da, her iki hastalıkta ve her iki ilaç grubunda tedavi başlangıcındaki değerlerin tedaviyle birlikte artış gösterdiği, bununla birlikte RA'de başlangıçtaki bu artışın yerini bazı hastalarda 4. haftada bazı hastada 12 haftada azalmaya bıraktığı tespit edildi. Ancak SAA'nın RA'de aktivasyonu olan hastalarda da baskılanması, AS de takip süresi boyunca SAA'da serum seviyelerinin haftalar ilerledikçe artmaya devam etmesi beklenmeyen bir sonuç olarak karşımıza çıktı. SAA seyrindeki bu tezatlığın ölçüm tekniğinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca SAA'nın diğer akut faz elemanlarına göre serum seviyelerinin daha erken yükselip, daha geç normale dönmesi, viral enfeksiyonlardan daha fazla etkilenmesi ve bizim çalışmamızın viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü sonbahar-kış mevsimlerine denk gelmesi SAA seviyelerinin geniş bir dağılım göstermesinin sebebi olabilir.



Çalışmamızda inflamatuvar sitokinlerden IF- $\gamma$ 'nın tedavi öncesi değerleri saptanamayacak düzeylerde iken, tedavi sonrası her iki hastalıkta her iki tedavi grubunda serum düzeylerinde herhangi bir değişiklik gösterilemedi. IL-6, IL-1 $\beta$ 'nin tespit edilebilen serum seviyelerinin dağılımı her iki hastalıkta ve her iki ilaç grubunda çok geniş bir aralıkta olduğundan ait olduğu grubu yansıtmayacağı düşünüldü. Bu nedenle ölçülebilen hasta sonuçları üzerinden değerlendirme yapıldı. RA'li ve AS'li hastalarda başlangıçta IL-1 $\beta$  seviyelerinin oldukça düşük serum seviyelerinde olduğu, RA'li hastalarda IL-1 $\beta$ 'nin son haftada tespit edilebilen düzeylerinin ADA grubunda İNFİ grubuna göre daha az sayıda hastada ve daha düşük serum seviyelerinde olduğu belirlendi. AS'li hastalarda ise İNFİ grubundan bir hasta dışında diğer hastaların tamamında IL-1 $\beta$  düzeylerinde takip süresi boyunca herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. IL-6 her iki hastalıkta ve her iki ilaç grubunda bazı hastalarda tespit edilebilecek düzeylerin altında yer aldı. Ölçülebilen değerler arasında RA'li hastalardan ADA alanlarda toplam 4 hastada, İNFİ alanlarda 6 hastada IL-6 seviyelerinde artış görüldü. Ayrıca 12. haftada her iki grupta meydana gelen IL-6 piklerine bakıldığında ADA alanlardaki değerlerin İNFİ alanlara göre daha düşük düzeylerde olduğu dikkati çekti. AS'li hastalarda başlangıçta IL-6 seviyesi ölçülemeyen hasta sayısı her iki grupta da fazla idi. 12. haftada ADA grubunda IL-6 seviyesi ölçülebilen hasta yokken, İNFİ grubunda 1 hastada IL-6 seviyesinde normal değerlerin çok üzerinde bir yükseklik tespit edildi.

Peter Charles ve ark.'nın (105) yaptığı RA'de anti TNF- $\alpha$  tedavisi ile AFP, sitokinler ve sitokin inhibitörlerinin regülasyonunun irdelendiği bir çalışmada, 73 tane aktif RA hastasına almış oldukları DMARD'ları en az 4 hafta kesildikten sonra düşük (1 mg/kg) ve yüksek doz (10 mg/kg) İNFİ ve plasebo randomize edilmişti. 0. saat, infüzyon sonrası 1., 8. saat, 1. ve 3. gün ve 1.,2.,3.,4. haftalardaki kan örneklerinden TNF, TNFR, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, CRP ve SAA bakılmıştı. Yüksek doz İNFİ ve plasebo alan grupta IL-1 $\beta$  seviyelerinin tedavinin başlangıcında ve tedavi boyunca normal sınırlar arasında seyrettiği ve plasebo ile karşılaştırıldığında farklılık olmadığı görülmüştü. RA' de IL-1 $\beta$

sinoviyal membranda ve kan mononükleer hücrelerinde exprese edilmektedir. Ancak dolaşımda tespiti oldukça zordur. Bu çalışmada IL-1 $\beta$  seviyelerinin tespiti için çok sayıda ölçüm yapılmak zorunda kalınmış, bunun nedeni olarak ta sinoviyal IL-1 $\beta$  üretiminin çoğunluğunun eklem içindeyken veya eklemden salınmasının hemen ardından lokal olarak yok edilmesi veya IL-1R gibi doğal inhibitörlerle hızlı kompleksler oluşması gösterilmişti. Aynı çalışmada bakılan IL-6 tüm gruplarda başlangıçta normal değerlerin oldukça üzerinde bulunmuştu. İNFİ alan grupta önemli miktarda düşüklük ilaç uygulaması ile aynı gün içerisinde (0 günde) gerçekleşmiş ve bu düşme 1 günde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeylere inmeye devam etmişti. IL-6 en düşük seviyeye 1 günde ulaşmış, yüksek doz İNFİ alan grupta bu düzey çalışma süresince korunurken düşük doz alan grupta etkinin bir miktar kaybolduğu gözlenmişti. AFP lerinden CRP'de yüksek doz İNFİ alanlarda büyük miktarda azalma en erken tedavi sonrası 1 günde, maksimal etki 7 günde ortaya çıkarken plasebo grubunda önemli bir değişiklik olmamıştı. CRP'ye benzer biçimde SAA seviyeleri de yüksek doz İNFİ grubunda önemli miktarda azalırken bu azalma CRP den farklı olarak 3 günde daha belirgin bulunmuştu. 1 günde IL-6 daki azalma tedavi önceki değerlere göre %95 iken CRP de %20 SAA da %5 idi. 3. günde her iki AFR da düşme çok daha fazla olmasına rağmen, IL-6 daki aralığın sınırlı olmasından dolayı 3. günde IL-6 daki düşme istatistiksel olarak AFP den çok daha önemli kabul edildi. Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 3. günlerdeki değerler karşılaştırıldığında IL-6 ve SAA arasında bir birliktelik gözlemlenmişti. Ancak bu süreçler içerisindeki en güçlü birliktelik CRP ve SAA arasında bulunmuştu. Bu mediatörlerin herbirindeki değişikliğin kinetiği karşılaştırıldığında yüksek doz İNFİ alanlarda IL-6'nın CRP veya SAA'dan önce düştüğü görülmüştü. Bu zamansal ilişki CRP ve SAA'nın üretiminin IL-6 ile regülasyonuna bağlanmıştı. Ancak bu moleküllerin dolaşımdaki yarılanma sürelerinin farklılığının göz önünde bulundurulması gerektiği de vurgulanmaktaydı (106).

Brandt ve ark.nın (107) aktive AS hastalarında anti TNF- $\alpha$  tedavisi sonrası serum sitokin değişikliklerini araştırdıkları çalışmada 5 yıldan az hastalık süresi olan 11 aktif AS hastasında başlangıçta ve 6 haftalık sürede 3 kez İNFİ aldıktan sonra IL-6 düzeylerine bakılmış. Başlangıçta 11 hastanın 6'sında IL-6 seviyesi normalden yüksek bulunmuş. Tedaviden sonra takipte kalan 10 hastanın tamamında IL-6 seviyesi normal değerinin altında ölçülmüştü.

Literatürde IL-6 promotor polimorfizminin RA aktivitesinde genetik risk faktörü olabileceğini söyleyen çalışmalarda bu bölgede GG genotipi taşıyanlarda IL-6 ile birlikte daha yüksek ESH, CRP ölçümleri ve aktivite indekslerinin varlığından bahsedilmektedir (108). Çalışmamızda RA'li hastalarda 12. haftada ESH ve CRP'si yükselen hastalarda tedavi başlangıcında da yüksek ESH ve CRP değerlerinin yanında yüksek IL-6 seviyelerinin varlığı, ayrıca ADA grubunda tedaviye cevapsız bir hastanın tedavi başlangıcındaki yüksek IL-6 seviyelerinin olması bahsedilen genetik yatkınlıkla ilgili olabilir.

R Nissinen ve ark.nın (79) 2004 yılında yaptıkları çalışmada RA'li hastalarda monoklonal anti TNF- $\alpha$  tedavisi boyunca ortaya çıkan imminolojik değişiklikleri analiz etmek için 25'i aktive RA, 5'i diğer nedenlerle ( psöriatik artrit, kronik reaktif artrit, SpA ve juvenil idiopatik artrit) artritli olup İNFİ tedavisi verilen hastalarda ve sağlıklı kontrollerde periferik kandaki T hücreleri ve monositlerde TNF $\alpha$ , IF- $\gamma$ , IL-4, IL-5 sekresyonu ve kemokin reseptörleri ile birlikte TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-4, IL-5'in mRNA'nın ekspresyonlarına bakılmış, CRP, SAA gibi AFP'nin plazma seviyelerinin değişiklikleri gözlemlenmişti. Hastalar alışma boyunca İNFİ tedavisi yanında çeşitli DMARD kombinasyonları ve ortalama 10 mg/gün prednisolon almaya devam etmişti. 3 mg/kg İNFİ verilmeden önce ve tedavi sonrası 2. ve 6. haftalarda kan örnekleri alınmişti. Başlangıçta tüm artritli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük konsantrasyonlarda IF- $\gamma$  ve IF- $\gamma$  / IL-4 mRNA mevcuttu. RA'li hastaların kemokin eksprese eden T hücreleri ve monosit sayısı kontrol grubuna göre daha azken, diğer artritli hastalarda TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyonu kontrol grubundan daha az bulunmuştu. RA'li hastalarda 6 haftalık tedavi periodu boyunca IF- $\gamma$  ve IL-4 seviyeleri yüksek bulunmuş, diğer

artritli hastalarda da tedavinin ilk 2 haftası boyunca IF $\gamma$  ve IL-4 sekresyonları yüksek seyretmiş, sağlıklı kontrollerde ise fark görülmemiştir. IF- $\gamma$ / IL-4 mRNA oranı tedavi boyunca her iki hastalık grubunda yükselmiştir. 6 haftalık tedavi süresi boyunca TNF- $\alpha$  ve IL-5 seviyesi arasında fark bulunmamıştır. RA'li hastalarda TNF- $\alpha$  mRNA seviyeleri tedavi süresince yüksek bulunmuş, bu artış 2-6 haftalar arasında daha belirgin olup, diğer artritli ve sağlıklı kontrol grubunda TNF- $\alpha$  mRNA seviyesinde değişiklik görülmemiştir. Çalışmada diğer artrit grubundaki hastalardan SpA'li hastalarda da IL-2 ve IF- $\gamma$  sekresyonunda artış tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma ile birlikte TNF- $\alpha$ 'nın kronik aşırı üretimi nedeniyle T hücre fonksiyonlarının suprese edildiği, TNF- $\alpha$  blokajı ile birlikte TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ , IF- $\gamma$ , IL-2 üretiminden sorumlu Th1 ve IL-4, IL-5 üretiminden sorumlu Th2'nin bozulmuş cevabında iyileşme olduğu yönünde bulgulara rastlanmıştır. Bu çalışmanın AFR ile ilgili sonuçlarına bakıldığında RA'li hastalarda ilk İNFİ uygulamasından sonra 2. haftadaki kontrolde plazma CRP ve SAA seviyeleri azalmış bulunmuştu. Tedavi önceki seviyeler ile karşılaştırıldığında 6 haftalık takipten sonra hala düşük seviyelerin korunduğu gözlemlenmiştir. Diğer artritli hastalarda plazma CRP ve SAA seviyeleri tedavi başlangıcından sonra 2. haftada önemli miktarda azalmış, SAA seviyeleri 6. haftada da düşük düzeylerde seyretmişti (109).

Çalışmamızda bazı sitokinlerin serum seviyelerinin tespit edilememesi, bazılarının çok yüksek konsantrasyonlarda ölçülmesinin sebepleri arasında bu sitokinlerin yarılanma ömürlerinin farklı olması, sitokinlerin doğal inhibitörlerinin varlığı, sitokinlerin serumda tespiti için diğer çalışmalarda olduğu gibi çok sayıda ölçüm yapılamaması yada kültür ortamından elde edilme yönteminin uygulanmaması sayılabilir. Bununla birlikte hastalar arasında kendi kendini sınırlandırabilen ÜSYE, diyare ve yüzeysel deri enfeksiyonlarının yanında kültür pozitif İYE gibi çok sayıda enfeksiyonun görülmesi tedavi altında sitokinlerde meydana gelen aşırı yüksekliklerin bir sebebi olabilir. Buradan inflamatuvar sitokinlerin bir çok faktörden direkt yada dolaylı olarak etkilenmesi nedeniyle

tedaviye yanıtın takibinde kullanılmasının objektif bir değerlendirme sağlamayacağı kanaatine vardık.

90'lı yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda inflamasyonla giden başta RA, AS olmak üzere bir çok hastalıkta özellikle MMP-3 serum seviyelerindeki yüksekliklerin sinoviyal inflamasyonun güçlü bir belirteci olduğu, MMP-3 serum seviyelerinin ESH, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar parametreler ve klinik aktivite indeksleri ile korele olduğu söylenmektedir. M. J. Green ve ark.nın (110) erken RA de eklem hasarının progresyonu ve serum MMP-1, MMP-3 çalışmasında hiç tedavi almamış erken RA'li 98 hastada başlangıçtaki MMP-1 ve MMP-3 seviyelerinin serum CRP, HAQ ve Larsen skorlarının başlangıçtaki değerleri ile korele olduğu bulunmuştu. Bu hastaların içinden normal CRP'li bir grup hastada 12 ay süresince eroziv hastalığın varlığı ile serum MMP-1, MMP-3 ün başlangıç değerleri arasında bir korelasyon olduğu gösterilmişti. Noneroziv bir grup hastada ise Larsen skorunda progresyon ile en güçlü korelasyon başlangıçtaki MMP-3 seviyeleri arasında gözlenmişti. C Ribbens ve ark.'ı (111) RA, polimiyaljiya romatika, psöriatik artrit, akut kristal artrit gibi sinovit ile karakterize inflamatuvar artritli hastalıklarda MMP-3 serum seviyelerinin arttığını, MMP-3 seviyelerinin hastalığın akut veya kronik, eroziv veya noneroziv olup olmadığında yol gösterici olacağını söylemişlerdi.

RA'de ADA ile yapılmış çalışmalardan Den Broeder ve ark.nın (112), Weinblatt ve ark.nın (113) ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda ADA'nın MMP-1, MMP-3, pro-MMP-1, pro-MMP-3 ve ICAM-1 gibi kartilaj ve sinoviyal markırların düzeylerinde önemli azalmalara sebep olduğu bildirilmişti.

ADA ve MTX kombinasyonunun plasebo ve MTX tedavisiyle karşılaştırıldığı ARMADA çalışmasının sonuçları arasında 24 hafta sonundaki pro MMP-1 ve proMMP-3 seviyelerinin başlangıç ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azaldığı, buna karşın plasebo ve MTX grubunda ise proMMP-1 ve proMMP-3 ün arttığı söylenmişti (98).

Kanadalı bir grup araştırmacının AS'li hastalarda yaptığı çalışmada, 82 hastaya ADA ve plasebo benzer şekilde uygulanmıştı. Sinovitin (MMP-3) ve tip II

kollagen degradasyonun (üriner tip II kollajen C telopeptid) potansiyel biyomarkerlarının belirgin olarak suprese olduğu görülmüştü (114).

Yang ve ark.ı, (115) TNF- $\alpha$  inhibisyonu sonrası BASDAİ ve MMP-3 seviyelerinin her ikisinin de önemli miktarda azaldığını gösterirken, Maksymowych ve ark.ı (116) AS'li hastalarda İNFİ tedavisinin 14. haftasında BASDAİ deki değişiklik ve MMP-3 serum seviyelerindeki değişikliğin birbirleriyle önemli derecede korele olduğunu göstermişti.

Wending D ve ark'nın (117) AS'li hastalarda (23) TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi ile MMP-3 ve Katepsin K, IL-17 seviyelerindeki değişiklikleri sağlıklı kontrollerle (21) karşılaştırmak üzere yaptıkları çalışmada, tedavinin başlangıcında ve 10 hafta sonra BASDAİ, ESH, CRP, MMP-3, Katepsin K seviyeleri ölçülmüştü. Hastaların başlangıç MMP-3 seviyeleri kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Katepsin K ve IL-17 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmanın tek korele sonucu ESH ve CRP arasında tespit edilmişti. 10 hafta sonunda TNF- $\alpha$  inhibitörü alabilen 13 hastanın yapılan MMP-3 belirgin olarak düşmüştü. ESR, CRP ve BASDAİ'de belirgin şekilde gerilemişti. Ancak MMP-3 ile diğer belirteçler arasında korelasyon bulunmamıştı. Yine de MMP-3 ün AS'de hastalık aktivitesini göstermede önemli bir biyomarkır olduğu söylenmişti.

Tüm bu çalışmaların güçlü bir biyokimyasal belirteç olarak işaret ettiği MMP-3 'ü biz de çalışmamızda karşılaştırma amaçlı tetkik etmeyi planladık. Bizim çalışmamızda RA'li ve AS'li hastalar arasında hastalık aktivitesi yüksek olan ve özellikle RA'li hastalardan tedavi altında aktivasyon gerçekleşenlerde başlangıç MMP-3 seviyelerinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. MMP-3 genel olarak her iki grupta takip boyunca ESH ve CRP seyirlerine benzer bir seyir izleyerek, son haftaya kadar düşme eğilimi gösterdi. 12 hafta sonunda MMP-3'ün yüzde değişim oranları 4. haftaya göre azalarak ADA'da %12 İNFİ'da %35'e geriledi. Bununla birlikte RA'li hastalarda MMP-3 azalma oranları arasında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. AS'li hastalarda MMP-3 düzeyleri yine ESH ve CRP seyrine benzer

biçimde her iki grupta takip süresi boyunca giderek azaldı. Her iki grubun en düşük MMP-3 düzeylerine 12 haftada ulaştığı görüldü (%52 ve %16 azalma ile). Gruplar arasında MMP-3'e göre istatistiksel anlamlılığa bakıldığında ADA tedavisi alan gruptaki hastaların 12. haftadaki serum düzeylerinde elde edilen azalmanın İNFİ'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu sonuçla MMP-3 düzeyleri dikkate alındığında AS'li hastalarda ADA'nın İNFİ'a göre daha etkin olduğu düşünüldü. Ancak bu çıkarımın MMP-3 ün daha fazla hastada, daha fazla ölçümle desteklendiği çalışmalarla kuvvetlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda RA ve AS'li hastalarda ADA ve İNFİ gruplarının aktivite indeksleri ve tedaviye yanıt kriterleri ile yapılan klinik değerlendirmede iki ilacın da başlangıca göre oldukça başarılı olmasının yanında birbirleri arasında herhangi bir üstünlüğe rastlanmadı. Biyokimyasal parametrelerden ESH ve CRP'ye göre yapılan kıyaslamada RA ve AS'de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. SAA her iki hastalıkta ve her iki ilaç grubunda beklenenin aksine tedavi ile birlikte artış gösterdi. Ancak bu artış gruplar arasında istatistiksel anlamda fark oluşturmadı. Bu tezat durumun ölçüm tekniğinden, SAA'nın diğer AFR'a göre daha hassas bir marker olup, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sırasında sentezinin dramatik olarak artmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. İnflamatuvar sitokinlerden IF- $\gamma$  her iki hastalıkta tespit edilebilen düzeylerin altında olup, IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nin ölçülebilen serum seviyelerinin özellikle RA'li hastalarda çok geniş bir aralıkta dağılması nedeniyle sitokinler her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda istatistiksel değerlendirmeye alınamadı. Bu durum çalışma popülasyonumuzu oluşturan hastalar arasında kendi kendini sınırlandırabilen ÜSYE, diyare ve yüzeysel deri enfeksiyonlarının yanında kültür pozitif İYE gibi çok sayıda enfeksiyonun görülmesi ile ilgili olabilir. Buradan inflamatuvar sitokinlerin lokal yada sistemik enfeksiyonlar, travma gibi bir çok faktörden direkt yada dolaylı olarak etkilenmesi nedeniyle tedaviye yanıtın takibinde kullanılmasının objektif bir değerlendirme sağlamayacağı kanaatine varıldı. Kollajen yıkım enzimi MMP-3, her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda ESH ve CRP'ye benzer bir seyir gösterdi. Bununla birlikte

MMP-3'ün özellikle AS'de ADA grubunda İNFİ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılanması, AS'li hastalarda ADA'nın etkinliğinin İNFİ'a göre daha fazla olduğunu gösterdi. Bu sonuç, MMP-3'ün kronik inflamatuvar artritlerin hastalık aktivitesini belirlemede ve tedaviye yanıtın takibinde sitokinlere göre daha kararlı bir belirteç olabileceğini, ESH ve CRP gibi daha sık kullanılması durumunda ek katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

TNF- $\alpha$  inhibitörü sınıfında yer alan bu ilaçların klinik ve özellikle MMP-3'ün de içinde bulunduğu biyokimyasal parametreler ile birlikte karşılaştırmasının yapıldığı daha büyük, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatol. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358 (9285):903–11
3. Mayo clinic internal medicine review. 2006-2007;23: 913-944, 965-8
4. Ian Haslock. Ankylosing spondylitis: Management. In: Klippel J, Dieppe P (eds) Rheumatology. Mosby, London, 1998; pp 6.19.1–6.19.10
5. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ(ed) Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatol. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197-208.
6. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatol. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997; 969-82
7. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in RA and AS—results from the German rheumatological database. *German Collaborat. Arth. Centers. J Rheumatol* 2000;27:613–22.
8. O'Dell JR. et al. Therapeutic strategies for RA. *N Engl J Med.* 2004;350:2591-602.
9. Firdaus Fatima, URK Rao. Biologic Response Modifiers *J Indian Rheumatol. Assoc.* 2004; 12: 16 – 21
10. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of IF- $\gamma$  and its receptor: *Ann Review of Immunol.* 1993; 11:571-611.
11. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.*1996;14:397-440
12. Marc Feldmann Development of anti-TNF therapy for RA *Nature Reviews Immunol.* 2 May 2002; 364-71
13. Robert E. Moore. *Immunochemical Methods.* Kenneth D. McClatchey. *Clinical Laboratory Medicine* 2003;213-59
14. Weyand et al. The power of the third dimension: tissue architecture and autoimmunity in RA. *Current Opinion in Rheumatol.* Volume 15 May 2003; 259-66
15. Joost J. Oppenheim, Marc Feldmann. Introduction to the Role of Cytokines in Innate Host Defense and Adaptive Immunity. *Cytokine Reference, two-volume set (institutional version), 1-2.* 2000
16. Dinarello C, Moldawer L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in RA: A primer for clinicians. 3rd ed. Thousand Oaks, CA: Inc.; 2002
17. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med.* 2001;344: 907-16.
18. Arend, W. P. and Dayer, J.-M. Inhibition of the production and effects of IL-1 and TNF- $\alpha$  in RA. *Arthritis and Rheumatism* 2.1995; 151

19. Smith JB, Haynes MK. RA -A Molecular Understanding. *Ann Intern Med.* 2002; 136:908-22
20. Arend WA. Cytokines and cellular interactions in inflammatory synovitis. *The J of Clinical Investigation* 2001; 107;1081-2
21. Firestein GS. Evolving concepts of RA *Nature.* 2003;423:356-61.
22. Richard M. Pope Apoptosis as a therapeutic tool in RA. *Nature Reviews Immunol-* 2. July 2002; 2527-35
23. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of TNF- $\alpha$ /cachectin : *Lab Invest* 1991; 64:724- 42.
24. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunol* 1994:105-23.
25. Vasalli P. The pathophysiology of TNFs: *Ann Review of Immunol* 1992; 10:411-52
26. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia : WB Saunders Company.* 1994 : 240-61
27. Ian K Campbell Molecular targets in immune-mediated diseases: the case of TNF and RA *Immunology and Cell Biology* 2003; 81, 354–66;
28. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). RA 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003
29. ACR Subcommittee on RA Guidelines, Guidelines for the Management of RA Update *Arthritis & Rheumatism* 2002; Vol. 46, No. 2, 328–46
30. Joseph Flood TNF Inhibitors. *Managed Care.* May 2008; volume17; no 5
31. Jenkins, John K. MD; Hardy, Kenneth J. MD, PhD Biological modifier therapy for the treatment of RA [symposium: a new century of antirheumatic therapy *The Am J of the Medical Sciences* Volume 323: April 2002; 197-205
32. Arthur L. Weaver Efficacy and safety of the anti-TNF biologic agents *Mod Rheumatol* 2004; 14:101–12
33. Dinarello CA. Differences between anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:40-7.
34. Scallon B, Cai A, Solowski N et al. Binding and functional comparisons of two types of TNF antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-26
35. MikulsT R , Moreland L W. TNF blockade in the treatment of RA: infliximab versus etanercept January 2001; Vol. 2, No.1, 75-84
36. Sharma PK, Hota D, Pandhi P. Biologics in RA. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52:231-6
37. William FC Rigby. Drug Insight: different mechanisms of action of TNF antagonists—passive-aggressive behavior? *Nature Clinical Practice Rheumatol.* 2007; 3, 227-33
38. Williams, R. O., M. Feldmann, and R. N. Maini. Anti-TNF ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:9784.
39. Moreland L W. MD soluble TNF receptor (p75) fusion protein (enbrel) as a therapy for RA 1998; W. B. Saunders Company Published by Elsevier Inc.

40. Day R. Adverse reactions to TNF $\alpha$  inhibitors in RA. *Lancet* 359 2002; 540–1
41. Smith CH, Anstey A, Barker JN, et al. British Association of dermatologists guidelines for use of biologic interventions in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153:486-97
42. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the ACR 1987 criteria for the diagnosis of RA according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2008; Sep 9
43. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of RA Includes a review of technology appraisal guidance 36 october 2007
44. Felson, David T. "ACR Preliminary Definition of Improvement in RA" *Arthritis & Rheumatism*. June 1995. American College of Rheumatology. 17 Nov 2006
45. J. Fransen, P.L.C.M. van Riel The Disease Activity Score and the EULAR response criteria *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S93-S99.
46. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Medicine* 2002;136:896-907.
47. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with AS. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(suppl 28):S16–22.
48. Andrew McMichael, Paul Bowness HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis *Arthritis Res* 2002, 4 (suppl 3):S153-S158
49. Sjef van der Linden, Desiree van der Heijde. AS clinical features *Rheumatic Diseases Clinics of North America* November 1998; Volume 24, Issue 4.
50. Hill Gaston. Mechanisms of Disease: the immunopathogenesis of spondyloarthropathies *Nature Clinical Practice Rheumatol*. 2006; 2, 383-392
51. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of AS. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatol*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003. p. 1183-92.
52. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with AS. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
53. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, et al. Infliximab for the treatment of fistulas patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
54. Gratacos J, Collado A, Filella X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IF- $\gamma$ ) in AS: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
55. Baeten D, Van Damme N, Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthropathy is restored by anti-TNF $\alpha$ . *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 750-5.

56. M. R. Reed, A. L. Taylor TNF inhibitors in AS Internal Medicine Journal. 38 2008; 781–89
57. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to TNF alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755–65.
58. L. Gossec. Continuation of treatment with infliximab in AS: 2-yr open follow-up *Rheumatol.* 2006;45:859–62
59. Filip De Keyser. Infliximab in patients who have spondyloarthropathy: clinical efficacy, safety, and biological immunomodulation. *Rheum Dis Clin N Am* 29 2003; 463–79
60. J Braun, International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with AS *Ann Rheum Dis* 2003;62:817–24
61. Rubén burgos-vargas, Jorge rojas-serrano. Predictors of response to TNF- $\alpha$  blockers in AS *The Journal of Rheumatol.* Copyright 2005
62. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with AS after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R439–44.
63. J. Zochling, J. Braun Remission in ankylosing spondylitis *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl. 43): S88-S92
64. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI-50) to TNF-alpha blockers in AS. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:665-70.
65. Rindfleisch A, Daniel M, Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis *Am Family Physician* 2005;72:1038-47
66. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response. In: Mackowiak PA (ed). *Fever, Basic Mechanisms and Management.* 2nd ed, Philadelphia, Lipincott-Raven, 1997: 165-76.
67. Robert E. Moore. *Immunochemical Methods.* Kenneth D. McClatchey. *Clinical Laboratory Medicine* 2003;213-59
68. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
69. Baumann H, Gauidie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-8.
70. Kadir Yildirim Associations between Acute Phase Reactant Levels and Disease Activity Score (DAS28) in Patients with Rheumatoid Arthritis *Ann of Clinical & Laboratory Science* 2004; 34:423-6
71. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 May;31:884-95
72. Dougados M Clinical relevance of c-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J rheumatol* 1999; 26: 971-4.
73. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26:966-70

74. Xu L et al. A novel biologic function of serum amyloid A induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol.* 1995; 155: 1184-90.
75. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. *Lab Invest* 1992; 66: 778.
76. Marhaug G, Downton SB. Serum amyloid A: An acute-phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 545-66.
77. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265: 501-23.
78. Fionula M. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest* 2008; 118:3537-45.
79. R Nissinen, Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active RA *Ann Rheum Dis* 2004;63:681-7.
80. Claudepierre P, A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1997 Mar;36:400-1.
81. A. Bal Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 211-5
82. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IF- $\gamma$ ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
83. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.
84. Murphy G, Knauper V, Atkinson S et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S39-49.
85. Marcel D. Posthumus, Serum levels of matrix metalloproteinase 3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis *Rheumatol.* 1999;38:1081-7.
86. C.-H. Chen 1,2 Serum MMPs and TIMPs in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity *Rheumatol.* 2006;45:414-420
87. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, et al. II. RAED Uzlası Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
88. Finesilver AG. Newer approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. 1: *WMJ.* 2003;102:34-7.
89. Braun J, Breban M, Maksymowych WP Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Sep;16:631-51
90. Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis-A Molecular Understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136:908-22.

91. Van der Heijde DMFM. Radiographic imaging: the "gold standard" for assesment of disease progression in theumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2000, 39(suppl 1):9-16.
92. Allan Gibofsky. Combination Therapy for Rheumatoid Arthritis in the Era of Biologicals *HSS J.* 2006 Feb;2:30-41
93. Y-F Chen, PA systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of RA in adults and an economic evaluation of their cost effectiveness *Health Technol. Ass* 2006; Vol. 10: No. 42
94. C McLeod, Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of AS: a systematic review and economic evaluation *Health Technol. Ass.* 2007; Vol. 11: No. 28
95. Moreland LW. Drugs that block TNF: experience in patients with RA. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):39-53
96. Ferdinand C. The PREMIER Study A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive RA Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment *Arthritis & Rheumatism* Vol. 54, No. 1, January 2006, pp 26–37
97. E. William Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early RA (ASPIRE) *Arthritis & Rheumatism* Vol. 50, No. 11, November 2004, pp 3432–43
98. Michael E. Adalimumab, a Fully Human Anti-TNF \_Monoclonal Antibody, for the Treatment of RA in Patients Taking Concomitant Methotrexate The ARMADA Trial *Arthritis & Rheumatism* Vol. 48, No. 1, January 2003, pp 35–45
99. Gerd R Burmester, Adalimumab alo ne and in combination with seasemodifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active RA (REACT) trial *Ann Rheum Dis* 2007
100. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early RA. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S198-9
101. Peter E. Lipsky, Infliximab and methotrexate in the treatment of RA. *N Engl J Med.* 2000;343: 1594-602
102. M C Hochberg, Comparison of the efficacy of the TNF- $\alpha$  blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active RA *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii13–ii16
103. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al and the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–46
104. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. The Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy

- Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with AS (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582–91.
105. Peter Charles, Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute-Phase Proteins Following Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in RA. *The J of Immunol.* 1999, 163: 1521–28.
  106. William P. Arend Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin-1 receptor antagonist *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:(Suppl 2):1-6
  107. Brandt J, Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-TNF alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43:1346-52.
  108. M Pascual IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis June 2000, *Gene & Immunity* Volume 1, Number 5, Pages 338-40
  109. Szántó S Intracytoplasmic cytokine expression and T cell subset distribution in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 2008 Dec;35:2372-5.
  110. M. J. Green, Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early RA. *Rheumatology* 2003;42:83–88
  111. C Ribbens, M Martin y Porras, N Franchimont, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment *Ann Rheum Dis* 2002;61:161–6
  112. Den Broeder AA, Long term anti-TNF alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61:311-8.
  113. Philip J Mease. Adalimumab in the treatment of arthritis *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3: 133–48
  114. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis NICE technology appraisal guidance 143 May 2008
  115. Yang CH, Effects of infliximab and etanercept, two types of anti-TNF-alpha inhibitor on serum level of MMP-3 expression in patients with ankylosing spondylitis *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 Sep 19;86:2451-4.
  116. Maksymowych WP. Serum MMP-3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with AS. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):1846-53
  117. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with AS: effect of TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine.* 2008 Oct;75:559-62

## EKLER

### Ek-1:DAS28

Adı-Soyadı:

Tarih:

Hastanın Global Değerlendirmesi( VAS global değerlendirme skoru)

YOK 0 \_\_\_\_\_ 100 ÇOK ŞİDDETLİ

Eklem	SAĞ				SOL			
	Duyarlılık		Şişlik		Duyarlılık		Şişlik	
Omuz	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
Dirsek	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
El bileği	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
MKP 1	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
MKP 2	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
MKP 3	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
MKP 4	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
MKP 5	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
PIP 1	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
PIP 2	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
PIP 3	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
PIP 4	var	yok	var	yok	var	yok	var	Yok
PIP5	var	yok	var	yok	var	yok	var	Yok
Diz	var	yok	var	yok	Var	yok	var	Yok

Duyarlı eklem sayısı	
Şiş eklem sayısı	
ESH	
Hastanın global değerlendirme sonucu	
DAS28 SKORU	



## Ek-2:BASDAI

Adı-Soyadı:

Tarih:

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10  
|

ÇOK ŞİDDETLİ

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10

ÇOK ŞİDDETLİ

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10

ÇOK ŞİDDETLİ

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10

ÇOK ŞİDDETLİ

4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10

ÇOK ŞİDDETLİ

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 10

ÇOK ŞİDDETLİ

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

YOK 0 \_\_\_\_\_ 1/2saat \_\_\_\_\_ 1 saat \_\_\_\_\_ 1,5 saat \_\_\_\_\_ 2 saat

ÇOK ŞİDDETLİ

TOPLAM : | | | | |

## Ek-3: BASFI

Adı-Soyadı:

Tarih:

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:

KOLAY 0 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL
10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak  
KOLAY 0 \_\_\_\_\_ 10 MÜMKÜN DEĞİL

TOPLAM: | | | | | |

## KISALTMALAR

**RA:** Romatoid Artrit

**AS:** Ankilosan Spondilit

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör alfa

**ADA:** Adalimumab

**İNFİ:** İnfliksimab

**Mab:** Monoklonal antikor

**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin 1 beta

**IL-6:** İnterlökin 6

**IF- $\gamma$ :** İnterferon gama

**TIMPs:** Tissue inhibitors of metalloproteinases (doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri)

**TGF $\beta$ :** Transforming growth faktör beta

**IL-1R:** İnterlökin 1 reseptör

**DMARD:** Disease modifying anti rheumatismal drug (Hastalık seyrini değiştiren anti romatizmal ilaç)

**ELİSA:** Enzim Linked İmmun Assay

**DAS28:** Disease Activity Score28 ( Hastalık Aktivite Skoru28)

**ACR:** American Colege of Rheumatology (Amerika Romatizma Derneği)

**ASAS:** Assessment in Ankylosing Spondylitis (Ankilozan Spondilit Çalışma Grubu)

**BASDAİ:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

**BASFi:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional İndex

**İK:** İmmün Kompleks

**VAS:** Vizüel Ağrı Skoru

**AFR:** Akut Faz Reaktanları

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**CRP:** C Reaktif Protein  
**SAA:** Serum Amiloid A  
**MMP:** Matriks Metallo Proteinaz  
**GM-CSF:** Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör  
**RF:** Romatoid Faktör  
**ANA:** Anti Nükleer Antikor  
**Anti CCP:** Anti-cyclic citrullinated peptide  
**HLA:** Human Lökosit Antijen  
**CD4+:** Cluster of differentiation 4 (CD4 tipi T hücresi)  
**TNFR:** Tümör nekroz faktör reseptör  
**MemTNF:** Mebranöz tümör nekroz faktör  
**STNF:** Soluble tümör nekroz faktör  
**STNFR:** Soluble tümör nekroz faktör reseptör  
**TACE:** TNF dönüştürücü enzim  
**Si:** Sakroiliak  
**MTX:** Metotreksat  
**NSAİİ:** Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç  
**PIF:** Proksimal interfalangeal  
**DIF:** Distal interfalangeal  
**FDA:** Food Drug Administration  
**İNH:** İsoniazid  
**SpA:** Spondiloartropati  
**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şazi İmamoğlu ve diğer İç Hastalıkları AD öğretim üyeleri olmak üzere, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Biyokimya AD öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren tez hocam Prof. Dr. Kamil Dilek'e, tezimin hasta alım aşamasında desteğini esirgemeyen Romatoloji BD poliklinik hemşiresi Özden Atalay ve poliklinikte çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin tamamlanmasında bilgi ve laboratuvar desteğini sağlayarak yardımda bulunan İmmünoloji BD Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Göğüs Hastalıkları ABD. Doc .Dr. Ahmet Ursavaş'a, uzmanlık eğitimimde ve tezimde emeği geçen Uzm. Dr. Erdem Çubukçu, Araş. Gör. Dr. Nizamettin Koca ve Mehmet Kovacıoğlu'na teşekkür ederim.

Öğrenim hayatıma başladığım günden beri bana daima destek olan anneme, rahmetli babama, yoğun uzmanlık eğitimim boyunca bana güç veren ve bu süreci atlatmamda büyük pay sahibi olan eşim Yzb.Bil.Yk.Müh. Ekrem Serin'e gösterdikleri sabırdan dolayı teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Çorum'da dünyaya geldim. İlk, orta ve lise öğrenimimi Çorum'da tamamladım. 1994–1997 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2000 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde bitirdim. 2000-2003 yıllarında Çorum Merkez ili Seydim Kasabasında pratisyen hekim olarak 3 yıl çalıştıktan sonra, uzmanlık sınavını kazanarak Aralık 2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Aralık 2008'de İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi süremi doldurdum.