



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

**2005-2010 YILLARI ARASI BİYOLOJİK AJAN BAŞLANAN
SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARIN 10 YILLIK UZUN DÖNEM
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Halime İZMİRLİ MERTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



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

**2005-2010 YILLARI ARASI BİYOLOJİK AJAN BAŞLANAN
SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARIN 10 YILLIK UZUN DÖNEM
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Halime İZMİRLİ MERTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin Ediz DALKILIÇ

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
BULGULAR.....	12
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR	34
TEŞEKKÜR	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44

KISALTMALAR

ADA:	Anti-drug antibody
AS:	Ankilozan spondilit
ASAS:	Assessment of Spondyloarthritis International Society
axSpA:	Aksiyel spondiloartrit
bDMARD:	Biyolojik hastalığı düzenleyen ilaçlar
CASPAR:	Classification for Psoriatic Arthritis
DM:	Diyabetes mellitus
EnpA:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit
ERAP1:	Endoplazmik retikulum amino-peptidaz 1
EMA:	European Medicines Agency
FDA:	Food and Drug Administration
HLA:	İnsan lökosit antijen
HT:	Hipertansiyon
IL-17:	İnterlökin 17
IL-23:	İnterlökin 23
IL-23R:	İnterlökin 23 reseptörü
INH:	İsoniazid
IV:	İntravenöz
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
KAH:	Koroner arter hastalığı
KMB:	Komorbidite
KY:	Kalp yetmezliği
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
mNY:	Modifiye New York
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
nr-axSpA:	Radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit
nr-SpA:	Radyografik olmayan spondiloartrit

PgE2:	Prostoglandin-E2
PPD:	Tüberkülin deri testi
PsA:	Psöriatik artrit
PsO:	Psoriasis deri hastalığı
r-axSpA:	Radyografik aksiyel spondiloartrit
ReA:	Reaktif artrit
r-SpA:	Radyografik spondiloartrit
SpA:	Spondiloartrit
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
TNFi:	Tümör nekroz faktörü inhibitörü
uSpA:	Farklılaşmamış spondiloartrit
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Grafik-1: Biyolojik ilaçlara göre ilk ajanda tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: ASAS Aksiyel Spondiloartrit Kriterleri

Tablo-2: ASAS Periferik Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

Tablo-3: Psöriatik Artrit İçin CASPAR Sınıflama Kriterleri

Tablo-4: Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

Tablo-5: Hastaların kullandığı anti-TNF ajan sayı ve yüzdesi

Tablo-6: İlk ve ikinci tedavide kullanılan biyolojik ilaçların dağılımı

Tablo-7: Tanı özellikleri ve PPD, HLA B27, KMB dağılımlarının değerlendirilmesi

Tablo-8: Biyolojik ilaçlara göre hastaların ilk ajanda kalım sürelerinin karşılaştırması

Tablo-9: İlk biyolojik ajan ile cinsiyete göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

Tablo-10: İlk biyolojik ajan ile tanı özellikleri, KMB, HLA B27, VKİ ve sigara maruziyetine göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırılması

Tablo-11: İlk biyolojik tedavide ve ikinci biyolojik tedavide değişme gösteren anti-TNF ajanların tedavide kalım süreleri karşılaştırması

Tablo-12: İkinci biyolojik tedavide ajanlar ile cinsiyete göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

Tablo-13: İkinci biyolojik tedavide KMB ve sigara maruziyetine göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

Tablo-14: İkinci biyolojik ajan olarak Etanercept kullananlar ile AS periferik tutulum, VKİ ve HLA B27'ye göre tedavide kalım süreleri karşılaştırması

Tablo-15: 1.Biyolojik tedavi ile 2. Biyolojik tedavinin değişme nedenleri bakımından karşılaştırması

Tablo-16: İlk biyolojik tedavi ve 2. biyolojik tedavide ajanlar ile değişme nedenlerinin karşılaştırılması

Tablo-17: Aynı ilaçla devam eden veya aynı grup içinde değişim yapılan olguların yaş, ajan yaşı, cinsiyet, tanı, AS periferik tutulum, tanı alt tip, VKİ

kategorisi, sigara maruziyeti, KMB durumu, HLA B27 durumuna göre karşılaştırması

Tablo-18: Aynı ilaçla devam edenler ile aynı grup içinde değişim yapılan olguların istenmeyen olay/ yan etki ve yandaş ilaç kullanımı bakımından karşılaştırılması

Tablo-19: Aynı ilaçla devam eden olguların biyolojik ajanlar ile istenmeyen olay/ yan etki ve yandaş ilaç bakımından karşılaştırılması

Tablo-20: Aynı ilaçla devam edenlerde ajanlara göre yaş, ajan yaşı ve tedavide kalım süreleri karşılaştırılması



ÖZET

Amaç: Yakın tarihli geçmişe sahip olan Anti-TNF ilaçların spondiloartrit (SpA) hastalarında tedavide kalım ve yan etki profilini uzun dönem takip ile değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2005-2010 tarihleri arasında anti-TNF tedavi başlanmış olan ve takiplerine 10 yılı aşkın süredir Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü'nde devam edilen SpA'lı hastalar alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya %55,7'si erkek, %44,3'ü kadın toplam 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortanca değeri 49 yıl, biyolojik ajan başlama yaşı ortanca değeri 34 yıl, en sık tanı alt tipi ankilozan spondilittir (%87,2). 70 hastadan %35,7'si tedavisine ilk biyolojik ajan ile devam etmiş ve 2 hasta hariç (7 yıl ve 8 yıl) diğerleri 10 yıl ve üzerinde kullanmıştır. Hastaların %57,1'i en az iki anti-TNF ajan kullanmış ve %48,6'sı tedavisine aynı grup içinde değişim yaparak devam etmiştir. İlk biyolojik ilaç olarak etanercept, infliksimab ve adalimumab kullanılmıştır. İlk biyolojik tedavide erkek cinsiyette ($p=0,022$, $p=0,046$), aksiyel tanısı alanlarda ($p=0,021$) ve sigara maruziyeti olanlarda ($p=0,013$) tedavide kalım süreleri daha fazla bulunmuştur. İlk biyolojik tedavi ile ikinci biyolojik tedavide değişme nedenleri ($p=0,292$) ve tedavide kalım süreleri bakımında farklılık bulunmamıştır ($p=0,73$).

Sonuç: Yaklaşık 20 yıllık bir geçmişe sahip olan anti-TNF tedavilerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili olarak çalışmamız literatürden farklı olarak 10 yıldan daha uzun takip süresi, daha uzun biyolojik tedavide kalım süresi ve klinik uygulama ortamı nedeniyle yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit, ankilozan spondilit, biyolojik tedavi, anti-TNF, sigara, aksiyel

SUMMARY

Retrospective Analysis of 10-Year Long-Term Data of Patients with Spondyloarthritis Starting Biological Agent Between 2005 – 2010

Objective: We aimed to evaluate the drug survival and side effect profile of anti-TNF medications which have a recent history in patients with spondyloarthritis (SpA) with long-term follow-up

Material and Method: Patients with SpA who started anti-TNF treatment between 2005-2010 and have been followed up for over 10 years at the Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Uludağ University in Bursa are included.

Results: A total of 70 patients, 55.7% male and 44.3% female were included. The median age of patients was 49 years, and the median age of onset for the biological agent was 34 years and the most common diagnosis was ankylosing spondylitis (87.2%). Out of 70 patients, 35.7% continued their treatment with the initial biological agent, and all patients (excluded 2 patients with 7 years and 8 years) used it for 10 years or more and over 48.6% patients continued their treatment by switching to a different agent within the same group. Etanercept, infliximab, and adalimumab were used as the first line biological treatment. Biological drug survival was found to be higher in men ($p=0.022$, $p=0.046$) with first line therapy and was higher in patients with an axial diagnosis ($p=0.021$) and with smoking exposure ($p=0.013$). There was no difference between the first biological treatment and the second biological treatment in terms of reasons for change ($p=0.292$) and duration of treatment ($p=0.73$).

Conclusion: Regarding the efficacy and safety of anti-TNF therapies, our study may provide valuable information due to its longer follow-up period

of over 10 years and extended duration of biological treatment in a real-world clinical setting

Keywords: Spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, biological treatment, anti-TNF, smoking, axial



1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Spondiloartrit

Spondiloartrit (SpA), sakroiliak eklemler ve omurga dahil olmak üzere aksiyel iskeletin yanı sıra periferik eklemleri ve eklem dışı bölgeleri de etkileyen heterojen bir inflamatuvar artrit formudur. SpA prevalansı %0,5-1,0 arasındadır (1,2). Geleneksel olarak SpA, fenotipik sunumuna göre ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili SpA (EnpA), reaktif artrit (ReA) ve farklılaşmamış SpA (uSpA) olarak sınıflandırılmıştır. SpA alt tipleri heterojen olarak ortaya çıksa da, ortak genetik geçmişleri ve güçlü ailesel kümelenmeleri (3–9), örtüşen immünopatolojileri (10–13) ve tedaviye büyük ölçüde benzer yanıt vermeleri, bunların tek bir hastalık spektrumu olarak ele alınmasını haklı çıkarmaktadır (14).

1.2 Tanı ve Sınıflandırma

SpA, baskın klinik bulgulara bağlı olarak aksiyel SpA (axSpA) (omurga veya sakroiliak (Sİ) eklemlerin veya her ikisinin baskın tutulumu ile karakterize) veya periferik SpA (periferik artrit, entezit ve/veya daktilit) olarak sınıflandırılabilir (15).

Klasik olarak, SpA'da aksiyel tutulum, radyolojik sakroiliit değerlendirilerek modifiye New York (mNY) kriterlerine (16) göre teşhis edilirdi ve bu da sakroiliak eklemlerde yapısal hasar olmayan hasta alt grubunda tanısız gecikmeye neden olurdu. Uluslararası bir uzman grubu olan Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS), ilk kez sakroiliak eklemde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelenmesi de dahil olmak üzere daha erken tanıya izin vermek için 2009 yılında özellikle aksiyel formlar için ASAS SpA sınıflandırma kriterlerinin yayınlanmasına yol açmıştır. Bu sınıflandırmada AS, daha geniş bir terim olan 'axSpA'nın bir alt

kümesi olarak sayılır ve aynı şekilde 'radyografik axSpA (r-axSpA)' olarak da adlandırılabilir. Benzer klinik bulgulara sahip, ancak orta derecede röntgen değişiklikleri olmayan hastalar 'radyografik olmayan-axSpA' (nr-axSpA) olarak sınıflandırılır (17,18) (Tablo-1).

ASAS kriterlerine göre bel ağrısı ile başvuran hastada görüntülemeye sakroiliit (düz radyografi veya MRG) ve en az 1 diğer SpA özelliği varlığında veya olan insan lökosit antijen (HLA) -B27 pozitif olduğunda ve en az 2 diğer SpA özelliğine sahip olduğunda aksiyel SpA olarak sınıflandırılır (19).

Tablo-1: ASAS* Aksiyel Spondiloartrit Kriterleri (19)

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalar		
Görüntülemeye sakroiliit ^a + ≥ 1 SpA Bulgusu	SpA Bulguları	HLA-B27 + ≥ 2 SpA bulgusu
	İnflamatuvar Bel Ağrısı Artrit Entezit Üveit Daktilit Crohn/Ülseratif Kolit NSAİİ'lere iyi yanıt Aile Öyküsü Artmış CRP HLA-B27	

*ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society

^aMRG'de aktif (akut) inflamasyon veya mNY Kriterleri'ne göre radyografik sakroiliit

Aksiyel SpA için ASAS kriterlerinin geliştirilmesinden sonra, ASAS uzmanları periferik belirtilerin baskın olduğu SpA hastaları için 2011 yılında periferik artrit, entezit, daktilit ile seyreden grup için periferik SpA sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir (20) (Tablo-2).

Tablo-2: ASAS* Periferik Spondilozartirit Sınıflama Kritekleri (20)

Artrit ve/veya Entezit ve/veya Daktilit	
Aşağıdakilerden≥1'i • Psöriasis • İnflamatuar Bağırsak Hastalığı • Geçirilmiş enfeksiyon • HLA-B27Pozitifliği • Üveit • Görüntülemeye sakroiliit (direkt grafi veya MRG)	Aşağıdakilerden≥2'si • Artrit • Entezit • Daktilit • İnflamatuar bel ağrısı öyküsü • Spondilozartirit için aile öyküsü

*ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society

Psöriatik artrit hastalığının heterojenliği ve diğer inflammatuar artropatiler ile hastalık paterninin örtüşmesi nedeniyle, hastalık sınıflandırması ve tanı kriterleri tartışma konusu olmuştur. Moll ve Wright tarafından 1973 yılında önerilen ilk kriterler, PsA'yı psoriasis varlığında genellikle romatoid faktörün bulunmadığı inflammatuar bir artrit olarak tanımlamıştır (21). PsA vakalarının çoğunda, psoriasis deri hastalığı (PsO) eklem hastalığının başlangıcından önce ortaya çıkar, ancak yaklaşık %10-15'inde deri hastalığı kas-iskelet sistemi semptomlarının başlangıcından sonra gelişir (22) ve bu vakalarda Moll ve Wright kriterleri geçerli değildir. Ek olarak, PsA artrit olmaksızın polientezit ile ortaya çıkabilir ve bu durumlarda da Moll ve Wright kriterleri geçerli değildir. Bu nedenle, artık sınıflandırmada bugün için geçerli olan Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) kriterleri (23) kullanılmaktadır (Tablo-3).

Tablo-3:Psöriatik Artrit İçin CASPAR* Sınıflama Kriterleri (23)

PsA** için CASPAR kriterlerini karşılaması için bir hastada inflamatuvar eklem hastalığına (eklem, omurga, entezial) ek olarak aşağıdaki kriterlerden ≥3 puan almalıdır.
• Mevcut psöriasis–2puan • Psöriasis öyküsü (halen mevcut değilse)–1puan • Birinci veya ikinci derece akrabalarda psöriasis öyküsü (kendisinde mevcut değilse)–1puan • Daktilit–1puan • Jukstaartikuler yeni kemik oluşumu – 1 puan • Negatif romatoid faktör–1puan • Tırnak distrofisi – 1 puan

*CASPAR: Classification for Psoriatic Arthritis, **PsA: Psöriatik Artrit

Reaktif artrit için, çeşitli girişimlere rağmen, evrensel olarak onaylanmış bir sınıflandırma veya tanı kriteri mevcut değildir. 1999'daki 4. Uluslararası Reaktif Artrit Çalıştayı'ndaki tartışmalara dayanarak, ReA teriminin, tipik klinik özellikler gösteren ve önceki enfeksiyonun yaygın olarak ReA ile ilişkili bir mikroptan kaynaklandığı hastalarla sınırlandırılması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır (23). Ayrıca, ReA için ön sınıflandırma kriterleri önerilmiş ancak hiçbir zaman doğrulanmamıştır. Aynı doğrultuda, EnpA veya uSpA için resmi bir sınıflandırma kriteri geliştirilmemiştir.

1.3 Fizyopatoloji

SpA patofizyolojisinin son yıllarda daha net anlaşılmasıyla birlikte yeni tedavi ajanları da kullanıma girmektedir. Tedavi ile ilgili olarak son yıllarda özellikle 2 ana yolak üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan ilki tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ile ilişkili eksen, ikincisi ise İnterlökin-23 (IL-23) ve 17 (IL-17) ile ilişkili eksen içerir(24). Mekanik stres ve prostoglandin-E2 (Pg-E2) yolu da inflamatuvar yanıt ve entezit başlangıcında önemlidir, bu hastalığın iskeletin yük taşıyan kısımlarını öncelikle etkilediğini açıklayabilir (25,26). Enflamasyona ek olarak, kemik üretimi de SpA'nın karakteristik özelliğidir. AS'de kıkırdak füzyonu ve lomber vertebraların faset ankilozu, kondrosit hipertrofisinden değil

kıkırdak dejenerasyonundan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (27).

Başlıca genetik risk faktörü, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) Class 1 molekülü olan HLA-B27'dir (28,29). HLA-B27 pozitifliği AS hastalarının %80'inden fazlasında ve diğer SpA'larda %50'ye varan oranda bulunur. MHC dışı gen çalışmalarında interlökin 23 reseptörü (IL-23R) ve endoplazmik retikulum amino-peptidaz 1 (ERAP1) ile hastalık ilişkisi gösterilmiştir. IL-23R İBH ve PsA ile de ilişkili bulunmuştur ve bu hastalıkların birlikte sık görülmesini açıklayabilir. HLA-B27'nin patogenezdaki rolü olarak hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptitleri beta 2 mikroglobülin ile bağlayarak antijen sunan hücreler aracılığı ile sitotoksik T hücrelerine sunduğu ve natural killer hücrelerin de böylelikle uyarıldığı gösterilmiştir (30,31). Doğal immün hücrelerden salınan TNF, interlökin-1 (IL-1) ve IL-23/IL-17 hastalık patogenezinde rol oynayan majör proinflamatuvar sitokinlerdendir (32).

SpA etyopatogenezinde bir diğer hipotez ise hücre içi bakterilerin meydana getirdiği oksidatif stresin HLA-B27 moleküllerinde disülfid bağı oluşumunu artırarak dimerizasyona sebep olduğudur (33). Sıçanlar ile yapılan hayvan çalışmalarında probiyotik ortamda yetişen transjenik sıçanlarda HLA-B27'nin SpA benzeri hastalık gelişimine sebep olduğu; bakteri bulunmayan ortamlarda ise bu sıçanlarda SpA benzeri hastalık gelişiminin olmadığı gözlenmiştir (34,35). Birçok gastrointestinal ve genitoüriner bakterinin (Campylobacter spp, Chlamydia spp, Salmonella spp, Shigella spp gibi) antijen spesifik T hücrelerin self antijenlere karşı immün reaksiyonunu tetiklediği ve HLA-B27 ilişkili ReA'da rolünün olduğu düşünülmektedir (36).

1.4 Epidemiyoloji

SpA'nın dünya genelindeki prevalansı %0,2-1,6 arasında değişmektedir (37). SpA prevalansı ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. HLA-B27 prevalansının daha yüksek olduğu ülkelerde SpA prevalansı da daha yüksektir (37,38).

Aksiyel SpA'lı hastaların çoğu ilk şikayetlerini 15 ila 45 yaşları arasında yaşarlar. Hastalık kademeli olarak gelişir ve seyri hastalar arasında oldukça değişkendir. İlk semptomlardan sakroiliak eklemlerde ve omurgada radyografik hasarın gelişmesine kadar geçen süre 10 yıla kadar uzayabilir. Bazı hastalarda hiçbir zaman radyografik hasar gelişmez ve AS'ye ilerlemez (39–41).

Son çalışmalar hastalıkta erkek kadın oranının 2-3/1 olduğunu göstermektedir(19). AS erkeklerde daha sık olarak görülmekteyken nr-axSpA kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir ancak axSpA'lı erkek hastaların radyografik olarak kadın hastalara göre daha fazla yapısal hasara sahip olduğu gösterilmiştir (15). Kadınlarda ise periferik eklem tutulumu daha sıktır ve kadınlarda hastalık daha hafif seyredebilir (42). Çalışmalar, üveit dışındaki periferik ve eklem dışı hastalık sıklığının AS ve nr-axSpA'da eşit olduğunu göstermekteyken üveit ise AS'de ve HLA-B27 pozitif olanlarda daha sık görülmektedir (15).

1.5 Klinik Semptomlar

Ankilozan spondilitte ana semptom, sakroiliak eklemler ve omurgadaki inflamasyondan kaynaklanan kronik bel ve sırt ağrısıdır. Ağrı sinsi başlangıç, gece ağrısı, sabah tutukluğu ve egzersizle iyileşme gibi "inflamatuvar bel ağrısı" olarak adlandırılan karakteristik özelliklerle kendini gösterir. AS'de inflamasyon zamanla sakroiliak eklemlerde ve omurgada hasara ve yeni kemik oluşumuna yol açar. Bu oluşumlar sonucunda eklemlerin ve omurların füzyonuyla birlikte bambu kamışı omurga olarak adlandırılan tipik görünüm gelişebilir. Hastalığın başlangıcı genellikle erken yetişkinlik dönemindedir, yaklaşık %80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce başlar ve zamanla belirgin fonksiyonel bozukluğa yol açabilir (39).

Entezopatiye bağlı olarak ortaya çıkan ağrının lokalizasyonu etkilenen bölgeye (topuk, iskial tuberositas, kostosternal bölge, büyük trokanterler vb.)

göre değişmektedir (43). Entezit sıklıkla alt ekstremitelerde özellikle de aşil tendonu ve plantar fasyada görülür ve SpA'da görülme sıklığı %25-58'i bulabilmektedir (44). Daktilit, özellikle PsA ve ReA'da görülen, yaygın olarak "sosis parmak" olarak adlandırılan, tüm parmağın inflamasyonu ile karakterize olan SpA'nın bir başka tipik özelliğidir ve eklem ile tenosinovyal inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (45,46). En sık görülen eklem dışı tutulum ise akut anterior üveit şeklinde göz tutulumudur ve SpA'lı hastaların %30'unda görülmektedir. HLA-B27 pozitifliği olan hastalarda üveit sıklığı belirgin şekilde yüksektir. Üveit atakları genellikle tekrarlayıcı ve tek taraflıdır. Semptomlar kızarıklık ve fotofobi ile birlikte ani oküler ağrıdır (47).

SpA'lı hastaların %10-15'inde psöriasis bulunurken, İBH ise %5-10 oranında görülmektedir (48). Çalışmalarda SpA'lı hastaların yarısından fazlasında sıklıkla terminal ileumu tutan subklinik bir inflamasyon olduğu gösterilmiştir (49).

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle de iletim bozuklukları ve aort yetmezliği uzun süredir devam eden hastalığı olanların %1-10'unda görülmektedir (50,51). Pulmoner komplikasyonlara sık rastlanmaz ancak primer tutulum olarak akciğer fibrozisi, ankiloza sekonder gelişen vital kapasite azalmasından kaynaklı solunum yetmezliği meydana gelebilmektedir (52-54). Geçmiş yıllarda amiloidoza sekonder gelişen böbrek yetmezliği daha sık olarak görülmekle birlikte son yıllarda gelişen tedaviler neticesinde hastalığın böbrek tutulumu çok daha nadir görülmektedir (55,56). Diğer böbrek tutulumları arasında ise immünglobülin (Ig) A nefropatisi sayılabilir (57,58).

SpA hastalarında osteoporoz ve osteopeni görülebilmektedir. Özellikle omurgada osteoporoz meydana gelebilir ve ankiloze omurganın rijiditesi nedeni ile minör travmalar sonucunda osteoporotik fraktürler ortaya çıkabilir (59,60). SpA'ya eşlik edebilen diğer klinik durumlar arasında ise özellikle hastalık aktivitesine bağlı olarak yorgunluk, depresyon ve uyku bozukluğu sayılabilir (61,62).

1.6 Tedavi

SpA tedavisi, sağlık çalışanları arasında multidisipliner işbirliğine dayanmaktadır. İlaç dışı bir bileşen (fizyoterapi, fiziksel aktivite, eğitim) ve ilaç bileşenini içerir. Hasta tedavisi değerlendirme sırasındaki klinik bulgulara, hastalık semptomlarına (aksiyal, periferik, ekstra-artiküler) ve hasta özelliklerine (komorbiditeler ve psiko-sosyal riskler) göre bireyselleştirilmeli ve uyarlanmalıdır. Hastalığın ilerlemesi ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için hastaların düzenli olarak izlenmesi gereklidir (63–65).

İlaç dışı bileşenleri hasta eğitimi, sigarayla savaş ve düzenli egzersize teşvik olarak sayabiliriz. Düzenli egzersiz, anti-inflamatuar özellikleriyle birçok romatizmal hastalık için önemli bir tedavi yöntemidir (66,67).

SpA'da ilk basamak ilaç tercihi Non-steroid Antiinflamatuar (NSAİİ) ilaçlardır (68). Bu ilaçlara tam doz kullanıma rağmen yeterli yanıt alınamadığında periferik eklem tutulumu varsa sülfasalazin; periferik eklem tutulumu yok, aksiyel tutulum varsa biyolojik ilaçlar (TNF- α blokerleri, IL-17 blokerleri) veya hedefe yönelik küçük moleküller (tofasitinib, upadasitinib) tercih edilebilir. Metotreksat ve leflunomid psöriatik artritinin periferik tutulumunda bir alternatif olabilir (69).

Biyolojik hastalığı düzenleyen ilaçlardan (bDMARD) TNF- α blokerleri ilk olarak romatoloji alanında 2000li yıllarla birlikte bir devrim yaratmıştır. Hem radyografik SpA (r-SpA) hem de non-radyografik SpA'da (nr-SpA) etkilidirler. Son 5-6 yıla kadar bu alanda sadece TNF- α blokerleri varken bugün için IL-17 blokerleri ve hedefe yönelik küçük moleküller de SpA tedavisinde onay almıştır. SpA tedavisinde kullanılan beş farklı anti-TNF ilaç mevcuttur: Adalimumab, golimumab, etanercept, infliksimab, sertolizumab pegol. İntravenöz (IV) uygulanan infliksimab dışındakiler subkutan olarak uygulanmaktadır ve molekül yapıları da birbirinden farklılık göstermektedir (Golimumab'ın klinik çalışmalarda kullanılan IV formu mevcuttur) (70).

İnfliksımab, adalimumab, sertolizumab pegol TNF- α üretildikten sonra moleküllere bağlanarak reseptörlerine bağlanmalarını önleyerek TNF- α 'yı nötralize eder. Etanercept, TNF- α reseptörünü taklit eden bir füzyon proteindir (71–74). Anti-IL-17'ler (sekukinumab) daha yenidir ve seçici olarak interlökin-17A'ya (pro-inflamatuar sitokin) bağlanırlar ve onu nötralize ederler (75). EULAR, 2022 yılında SpA'da yeni tedavi önerilerini yayınlamıştı ve anti-TNF ilaçlar ve IL-17 inhibitörleri geleneksel tedavilerle kontrol altına alınamayan, yüksek hastalık aktiviteli hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilirler şeklinde güncellemiştir. Tekrarlayan üveit veya İBH durumunda ise monoklonal antikor anti-TNF ilaçlar (etanercept dışındakiler) tercih edilmelidir. Belirgin psöriasis varlığında ise ilk olarak IL-17 inhibitörleri tercih edilebilir. Tedaviye yanıt yokluğunda tanı ve komorbid durumlar gözden geçirilmelidir. Remisyonadaki hastalarda biyolojik ilaç tedavisinde doz azaltımı düşünülebilir ancak hızlıca kesilmesi relaps riskinden dolayı düşünülmemelidir (69). Dirençli ağrısı veya sakatlığı olan ve yapısal hasarın radyolojik kanıtı bulunan hastalar için cerrahi (özellikle total kalça protezi) düşünülmelidir (76).

Tofasitinib (pan-januskinaz inhibitörü) ve upadasitinib (selektif januskinaz-1 inhibitörü), AS'li hastalarda faz III klinik çalışmalarda incelenmiştir. Her ikisi de plasebo kollarına kıyasla önemli ölçüde daha iyi ASAS40 yanıtı ile ilişkilidir. AS tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) yalnızca tofasitinibi onaylamışken, EMA (European Medicines Agency) ise hem tofasitinib hem de upadasitinibe onay vermiştir (77,78).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Araştırmaya Alınma Kriterleri

Çalışmamızda 2005-2010 yılları arasında Anti-TNF tedavi başlanmış olan ve takiplerine 10 yılı aşkın süredir ve halen Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümünde devam edilen Spondiloartropatili hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2011-KAEK-26/563 sayılı etik kurul onayı 27 Temmuz 2022 tarihinde alınmıştır.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- ASAS/EULAR sınıflama kriterlerine göre SpA tanısı almış olmak,
- 18 yaşından büyük olmak,
- 1 Ocak 2005 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arası Anti-TNF tedavi başlanıp 10 yıldan uzun süreli merkezimizde takipli SpA hastası olmak.

2.2 Demografik Özellikler, Klinik Bilgiler ve Laboratuvar Değerlendirilmesi

Çalışma verileri 2005 – 2010 yılları arasında o dönem tutulan hasta dosyalarından ve hastanenin veri tabanından geriye dönük olarak toplanmıştır. Çalışma verisi olarak demografik özellikler (yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) kategorisi, sigara maruziyeti), hastanın takipli olduğu tanısı, aksiyel/periferik tutulum varlığı ve tanı süresi, komorbidite durumu, HLA-B27 durumu, kullandığı Anti-TNF ilaçlar, Anti-TNF sayısı, ilaçta kalım süreleri ve ilaç değişim nedeni, tedavi komplikasyonları (yatış gerektiren veya ölümlle sonuçlanan enfeksiyonlar, malignite, tüberküloz), tedavi altında üveit ve okült hepatit B öyküsü, Anti-TNF ile birlikte NSAİİ ve kolşisin kullanımı elde edilmiştir.

2.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olması durumunda iki gruplar arası karşılaştırmalar t testi ile ikiden fazla olan gruplar arası karşılaştırmalar ise Varyans analizi ile yapılmış ve betimleyici istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olmaması durumunda iki grup arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testiyle, ikiden fazla olan gruplar arası karşılaştırmalar ise Kruskal Wallis testiyle yapılmış ve tanımlayıcı istatistikler medyan (min-max) değer olarak verilmiştir.

Tedavide devam etme ve bırakma süreleri Kaplan-Meier analizi ile analiz edilmiş ve faktörlere göre tedavide kalma süreleri Log-rank testi ile karşılaştırılarak tedavide kalma sürelerine ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Kategorik değerlere ait betimleyici istatistikler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS v25 paket programı kullanılmıştır.

3-BULGULAR

Çalışmaya araştırmaya alınma kriterlerine uyan 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %55,7'si erkek, %44,3'ü kadın olarak saptanmıştır. Hastaların %57,1'inin hiç sigara içmediği, %32,9'unun aktif sigara içicisi olduğu, %10,0'ının sigara içip bıraktığı görülmüştür. Yaş ortanca değeri 49,0 (30,0-75,0) yıl, biyolojik ajan başlama yaşı ortanca değeri 34,0 (17,0-58,0) yıl, VKİ ortanca değeri 26,95 (18,78-42,19) kg/m2 olarak bulunmuştur (Tablo-4).

Tablo-4: Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

		n	%
Cinsiyet	erkek	39	% 55,7
	kadın	31	% 44,3
Sigara	içmemiş	40	%57,1
	aktif içiyor	23	%32,9
	bırakmış	7	%10,0
	n	Medyan	Min.-Maks.
Yaş(yıl)	70	49,0	30,0-75,0
Biyolojik ajan başlama yaşı(yıl)	70	34,0	17,0-58,0
VKİ(kg/m ²)	70	26,95	18,78-42,19

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo-5'te hastaların kullandığı anti-TNF ajan sayı ve yüzdesi verilmiştir. 70 hastadan 25'inin (%35,7) ilk biyolojik ajan ile devam ettiği, 9'unun (%12,9) ikinci biyolojik tedaviye geçmeden sonlandığı, 40'ının (%57,1) en az iki anti-TNF ajan kullandığı, 22'sinin (%31,4) en az 3 anti-TNF ajan kullandığı görülmüştür. 70 hasta içinde 34 (%48,6) hastanın takip süresince (en az Aralık 2019'a kadar) tedavisine aynı grup (anti-TNF) içinde değişim yapılarak devam edildiği görülmüştür.

Tablo-5: Hastaların kullandığı anti-TNF ajan sayı ve yüzdesi

	n	%
İlk anti-TNF'te devam eden	25/70	35,7
İlk anti-TNF'te sonlanan	9/70	12,9
En az 2 anti-TNF kullanan	40/70	57,1
En az 3 anti-TNF kullanan	22/70	31,4
Aynı grupta değişim yapılan	34/70	48,6

Anti-TNF: anti - tümör nekrozis faktör

Tablo-6'da ilk ve ikinci tedavide kullanılan biyolojik ilaçların dağılımı değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde ilk biyolojik ilaç olarak hastaların %35,7'sinin etanercept, %32,9'unun infliksimab, %31,4'ünün adalimumab kullandığı görülmüştür. İkinci biyolojik tedavi olarak toplam 40 hastada en sık etanercept (%40,0) kullanıldığı saptanmıştır.

Tablo-6: İlk ve ikinci tedavide kullanılan biyolojik ilaçların dağılımı

		n	%
İlk biyolojik tedavi (n=70)	etanercept	25	35,7
	infliksimab	23	32,9
	adalimumab	22	31,4
2. biyolojik tedavi (n=40)	etanercept	16	40,0
	adalimumab	12	30,0
	infliksimab	8	20,0
	sertolizumab pegol	4	10,0

Tablo-7'de tanı özellikleri ve tüberkülin deri testi (PPD), HLA B27 ve Komorbidite (KMB) dağılımları değerlendirilmiştir. Türkiye klavuzuna göre PPD değeri ≥ 5 mm olan hastalar pozitif kabul edilmiştir (79). Tablo incelendiğinde en sık tanı tipi aksiyel SpA (%88,6), en sık tanı alt tipi AS (%87,2) bulunmuştur. Verilerine ulaşılabilen 61 AS hastasının %36,1'inde periferik tutulum olduğu saptanmıştır. Hastaların %54,3'ünde PPD'nin pozitif olduğu, %48,6'sında KMB bulunduğu ve KMB'ler arasında Diyabetes Mellitus (DM) ve

hipertansiyonun (HT) yoğunlukta olduğu görülmüştür. Verisine ulaşılabilen 58 hastanın %65,5'inde HLA B27'nin pozitif olduğu saptanmıştır.

Tablo-7: Tanı özellikleri ve PPD, HLA B27, KMB dağılımlarının değerlendirilmesi

		n	%
Tanı	aksiyel	62	88,6
	periferal	8	11,4
Tanı alt tip	AS	61	87,2
	PsA	7	10
	ReA	1	1,4
	EnpA	1	1,4
AS periferik tutulum	yok	39	63,9
	var	22	36,1
PPD	pozitif	38	54,3
	negatif	32	45,7
HLA-B27	pozitif	38/58	65,5
	negatif	20/58	34,5
KMB	yok	36	51,4
	var	34	48,6
KMB dağılımları	HT	20	32,8
	DM	9	14,8
	KAH/KY/Aritmi	6	9,8
	Diğer	26	42,6

AS: Ankilozan spondilit, PsA: Psöriatik artrit, ReA: Reaktif artrit, EnpA: İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit, PPD: Tüberkülin deri testi, KMB: Komorbidite, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetmezliği

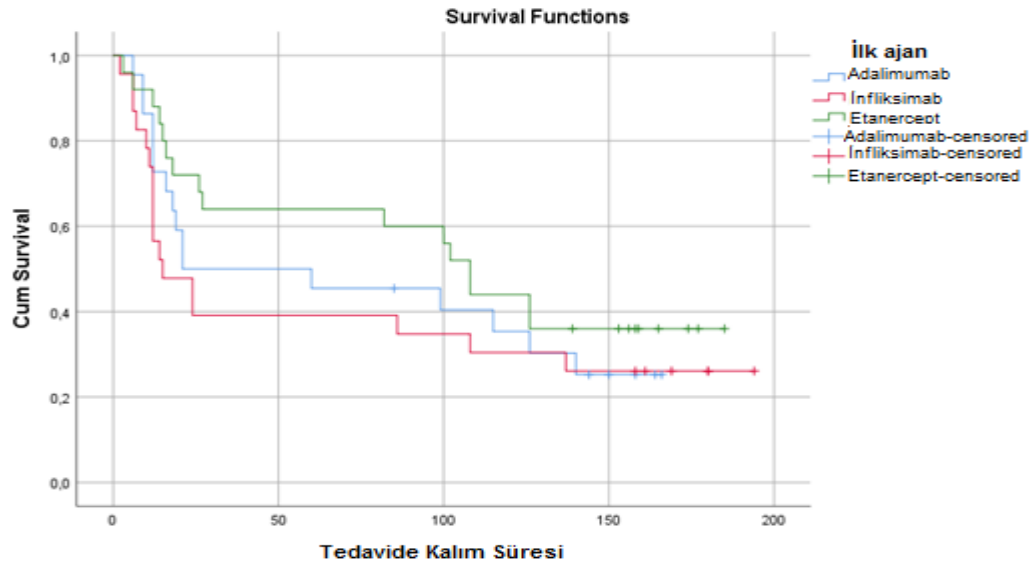
Biyolojik ilaçlara göre hastaların ilk ajanda tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo-8).

Tablo-8: Biyolojik ilaçlara göre hastaların ilk ajanda kalım sürelerinin karşılaştırması

	n	Tedavide Kalım Süre Ortalaması(ay)	Standart Hata	p-değeri*
Etanercept	25	102,160	14,528	0,392
Adalimumab	22	75,934	14,228	
İnfliksımab	23	72,261	16,615	

*Kaplan-Meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

Grafik-1’de biyolojik ilaçlara göre hastaların ilk ajanda tedavide kalım süreleri gösterilmiştir.



Grafik-1: Biyolojik ilaçlara göre ilk ajanda tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

Tablo-9’da ilk biyolojik ajan ile cinsiyete göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldı. Etanercept ve Adalimumab kullanan hastalarda erkeklerde kadınlara göre tedavide kalım süresi daha fazla saptandı (sırasıyla p=0,022,

p=0,046). İnfliksimab kullanan hastalarda cinsiyete göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo-9: İlk biyolojik ajan ile cinsiyete göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

	Cinsiyet	n	Tedavide kalım süre Ortalaması(ay)	Standart hata	p-değeri*
Etanercept	erkek	16	122,00	18,96	0,022
	kadın	9	66,89	17,62	
Adalimumab	erkek	10	106,38	21,66	0,046
	kadın	12	50,00	14,80	
İnfliksimab	erkek	12	74,00	21,04	0,636
	kadın	11	66,55	24,44	

*kaplan-meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

İlk biyolojik tedavide tanıya göre tedavide kalım süreleri değerlendirildiğinde aksiyel tanısı alanlarda tedavide kalım süresi Adalimumab kullananlarda $85,24 \pm 15,42$ ay, İnfliksimab kullananlarda $74,86 \pm 17,17$ ay olarak saptandı. Etanercept kullananlarda aksiyel tanısı alanlarda periferik tanısı alanlara göre tedavide kalım süresi daha fazla olarak saptandı (p=0,021). İlk biyolojik tedavide Adalimumab, İnfliksimab ve Etanercept kullananlarda AS periferik tutulumu, KMB, HLA B27 ve VKİ kategorilerine (normal: 18,5-24,9 kg/m², kilolu: 25-29,9 kg/m², obez: ≥ 30 kg/m²) göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Sigara maruziyetine göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında ise Etanercept kullananlarda sigara maruziyeti olanların olmayanlara göre tedavide kalım süreleri daha fazla bulundu (Tablo-10).

Tablo-10: İlk biyolojik ajan ile tanı özellikleri, KMB, HLA B27, VKİ ve sigara maruziyetine göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırılması

		Adalimumab		İnflksimab		Etanercept	
		n	p ^a	n	p ^a	n	p ^a
		(Ortalama±SS) (ay)		(Ortalama±SS) (ay)		(Ortalama± SS) (ay)	
Tanı	aksiyel	19 (85,24±15,42)	-*	22 (74,86±17,17)	-*	21 (114,33±15,21)	0,021
	periferik	3 (-)		1 (-)		4 (38,25±29,42)	
AS Periferik Tutulum	yok	14 (83,68±17,59)	0,460	17 (68,94±17,50)	0,661	8 (98,25±23,97)	0,626
	var	4 (109,75±31,18)		5 (83,80±40,24)		13 (121,69±18,56)	
KMB	yok	10 (96,20±21,92)	0,166	10 (74,00±23,62)	0,486	16 (103,94±19,31)	0,671
	var	12 (56,44±15,80)		13 (67,69±24,96)		9 (96,56±20,11)	
HLA-B27	negatif	7 (78,42±28,71)	0,807	6 (73,33±34,93)	0,721	7 (99,43± 22,36)	0,544
	pozitif	10 (87,52±19,79)		14 (68,93±18,87)		14 (119,57±19,74)	
VKİ (kg/m ²)	normal	6 (99,17±26,16)	0,593	4 (52,75 ±36,75)	0,456	6 (76,67± 26,87)	0,147
	kilolu	3 (-)		9 (94,00 ±26,75)		9 (105,11± 23,31)	
	obez	4 (48,75±29,29)		2 (-)		6 (146,00± 10,97)	
Sigara maruziyeti	yok	16 (67,88±16,31)	0,715	12 (64,75±22,33)	0,887	12 (70,08±13,97)	0,013
	var	6 (93,00±24,91)		11 (76,63±22,94)		13 (128,23±21,36)	

*Veri sayısı n<4 olmasından dolayı betimleyici istatistikler hesaplanmadı ve istatistiksel test yapılmadı.

AS: Ankilozan spondilit, KMB: Komorbidite, VKİ: Vücut kitle indeksi

^aKaplan-Meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

Tablo 11’de ilk biyolojik tedavide ve ikinci biyolojik tedavide değişme gösteren (tedavisi sonlanan veya anti-TNF’e geçiş yapılan) anti-TNF ajanların tedavide kalım süreleri karşılaştırılmıştır. İlk biyolojik tedavisi sonlanan veya ikinci bir anti-TNF’e geçen hasta sayısı 49 iken ikinci biyolojik tedavisi sonlanan veya üçüncü bir anti-TNF’e geçen hasta sayısı 24 olarak saptandı. Tedavide kalım süreleri bakımından birinci biyolojikte kalım süresi ile ikinci biyolojikte kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ajanlara göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında birinci ve ikinci tedavide etanercept, infliksimab ve adalimumab arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-11: İlk biyolojik tedavide ve ikinci biyolojik tedavide değişme gösteren anti-TNF ajanların tedavide kalım süreleri karşılaştırması

		n	Medyan(ay)(min-max)	p-değeri
1.biyolojik tedavi		49	16,00(2,00-140,00)	0,73 ^α
2. biyolojik tedavi		24	12,00(2,00-120,00)	
Birinci ajan	etanercept	16	26,50(3,00-126,00)	0,120 ^β
	adalimumab	16	18,50(6,00-140,00)	
	infliksimab	17	12,00(2,00-137,00)	
İkinci ajan	etanercept	9	33,00(7,00-120,00)	0,053 ^β
	infliksimab	6	14,00(3,00-54,00)	
	adalimumab	7	6,00(2,00-83,00)	

^α:Mann-Whitney test; ^β : Kruskal-wallis test

Tablo-12’de ikinci biyolojik tedavide ajanlar ile cinsiyete göre tedavide kalım süreleri karşılaştırılmıştır. Adalimumab ve Etanercept kullanan hastalarda cinsiyete göre tedavide kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo-12: İkinci biyolojik tedavide ajanlar ile cinsiyete göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

		n	Süre Ortalaması(ay)	Standart Hata	p-değeri
Adalimumab	kadın	5	46,40	29,08	0,137
	erkek	7	115,18	31,86	
Etanercept	kadın	10	96,20	27,19	0,185
	erkek	6	131,33	25,76	
İnfliksımab	kadın	5	21,00	15,53	-
	erkek*	2	-	-	
Sertolizumab pegol	kadın	4	41,250	18,38	-
	erkek*	-	-	-	

*Veri sayısı n<4 olmasından dolayı betimleyici istatistikler hesaplanmadı ve istatistiksel test yapılmadı.

*Kaplan-Meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

Tablo 13’te ikinci biyolojik tedavide ajanlar ile sigara maruziyeti ve KMB durumuna göre tedavide kalım süreleri karşılaştırılmıştır. Etanercept kullananlarda sigara maruziyeti olmayan olgularda tedavide kalım süresi daha fazla saptandı (p=0,039). Adalimumab kullananlar ile sigara maruziyetine göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. KMB durumuna göre Adalimumab, İnfliksımab ve Etanercept kullananların tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo-13: İkinci biyolojik tedavide KMB ve sigara maruziyetine göre tedavide kalım sürelerinin karşılaştırması

Adalimumab			İnflksimab		Etanercept	
		n (Ortalama± SS) (ay)	p ^α	n (Ortalama± SS) (ay)	p ^α	n (Ortalama± SS)(ay)
KMB	yok	7 (46,14± 17,27)	0,760	4 (53,75±33,64)	0,498	6 (142,83±90,10)
	var	5 (118,80±38,57)		4 (24,75±19,42)		10 (90,10±27,58)
Adalimumab			Etanercept			
		n (Ortalama± SS) (ay)	p ^α	n (Ortalama± SS) (ay)	p ^α	
Sigara maruziyeti	yok	6 (101,00±36,05)	0,802	11 (149,00±23,76)	0,039	
	var	6 (65,17± 23,77)		5 (41,80±22,97)		

^aKaplan-meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

KMB: Komorbidite

İkinci biyolojik ajan olarak Etanercept kullananlarda AS periferik tutulumu, VKİ kategorilerine ve HLA B27 varlığına göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo-14).

Tablo-14: İkinci biyolojik ajan olarak Etanercept kullananlar ile AS periferik tutulum, VKİ ve HLA B27'ye göre tedavide kalım süreleri karşılaştırması

		n	Tedavide kalım süre ortalaması±standart hata (ay)	p ^a
AS Periferik tutulum	yok	11	149,00±23,76	0,100
	var	4	49,25±27,48	
HLA-B27	pozitif	10	130,90± 28,24	0,912
	negatif	4	98,75± 37,78	
VKİ(kg/m ²)	normal	5	80,80±34,98	0,614
	kilolu	4	97,75± 27,27	
	obez	-	-	

^aKaplan-meier analizi yapılmış, Log-rank testi kullanılmıştır.

AS: Ankilozan spondilit, VKİ: Vücut kitle indeksi

Değişme nedenleri (yanıtsızlık, yan etki ve diğer nedenler) bakımından karşılaştırıldığında ilk biyolojik tedavi ile ikinci biyolojik tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Diğer nedenler kategorisine hasta uyumsuzluğu, remisyon, allerjik reaksiyon, gebelik/gebelik istemi/emzirme, intolerans ve nedeni bilinmeyenler dahil edildi (Tablo-15).

Tablo-15: 1.Biyolojik tedavi ile 2. Biyolojik tedavinin değişme nedenleri bakımından karşılaştırması

	yanıtsızlık n (%)	yan etki n (%)	diğer n (%)	p-değeri*
1. biyolojik tedavi	23 (46,9)	5 (10,2)	21 (42,9)	0,292
2. biyolojik tedavi	16 (66,7)	2 (8,3)	6(25,0)	

*Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

İlk biyolojik tedavi ve 2. biyolojik tedavide ajanlar ile değişme nedenleri (yanıtsızlık, yan etki ve diğer) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Her iki grupta da en sık değişme nedeni yanıtsızlık (sırasıyla %46,9, %66,7) olarak saptandı (Tablo-16).Diğer nedenler kategorisine hasta uyumsuzluğu, remisyon, allerjik reaksiyon, gebelik/gebelik istemi/emzirme, intolerans ve nedeni bilinmeyenler dahil edildi.

Tablo-16: İlk biyolojik tedavi ve 2. biyolojik tedavide ajanlar ile değişme nedenlerinin karşılaştırılması

Ajan	Değişme Nedeni	Adalimumab n (%)	İnfliksımab n (%)	Etanercept n (%)	Sertolizumab Pegol n(%)	p*
1.Biyolojik Tedavi	Yanıtsız	7 (43,8)	8 (47,1)	8 (50,0)	0 (0,0)	0,853
	Diğer	8(50,0)	6 (35,3)	7 (43,8)	0 (0,0)	
	Yan etki	1 (6,3)	3 (17,6)	1 (6,3)	0 (0,0)	
2.Biyolojik Tedavi	Yanıtsız	7 (100)	2 (33,3)	5 (55,6)	2 (100)	0,105
	Diğer	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (44,4)	0 (0,0)	
	Yan etki	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	

*Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

Aynı ilaçla devam etme ile aynı grup içinde ajan değiştirmeye göre yaş, ajan yaşı, tanı, tanı alt tipi, AS periferik tutulum varlığı, VKİ kategorisi, sigara maruziyeti, KMB durumu ve HLA B27 durumu bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Tedavi süresince aynı ilaçla devam eden hastalar ile aynı grup içinde ajan değişimi yapılan hastalar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,003$). Kadınlarda aynı grup içinde ajan değişimi, aynı ilaçla devam etmeye göre daha yüksek bulundu (Tablo-17).

Tablo-17: Aynı ilaçla devam eden veya aynı grup içinde değişim yapılan olguların yaş, ajan yaşı, cinsiyet, tanı, AS periferik tutulum, tanı alt tip, VKİ kategorisi, sigara maruziyeti, KMB durumu, HLA B27 durumuna göre karşılaştırması

		Aynı ilaçla devam n(ortalama±SS)/n(%)	Aynı grup içinde değişim n(ortalama±SS)/n(%)	p
Yaş		25(50,28±9,86)	34(48,47±10,87)	0,514
Ajan Başlama yaşı		25(35,80±9,88)	34(33,18±10,65)	0,339
Cinsiyet	kadın	5 (20,0)	20 (58,8)	0,003^a
	erkek	20 (80,0)	14 (41,2)	
Tanı	aksiyel	25(100,0)	31(91,2)	0,255 ^b
	periferik	0(0,0)	3(8,8)	
AS periferik tutulum	yok	14(56,0)	19(63,3)	0,580 ^a
	var	11(44,0)	11(36,7)	
Tanı alt tip	as	25(100,0)	30(88,2)	0,258 ^y
	psa	0(0,0)	3(8,8)	
	enpa	0(0,0)	1(2,9)	
VKİ kategori	normal	6(30,0)	9(34,6)	0,946 ^a
	kilolu	9(45,0)	11(42,3)	
	obez	5(25,0)	6(23,1)	
Sigara maruziyeti	yok	10(40,0)	21(61,8)	0,098 ^a
	var	15(60,0)	13(38,2)	

KMB	yok	16(64,0)	17(50,0)	0,284 ^α
	var	9(36,0)	17(50,0)	
HLA_B27	yok	7(29,2)	12(38,7)	0,460 ^α
	var	17(70,8)	19(61,3)	

AS: Ankilozan spondilit, VKİ: Vücut kitle indeksi, KMB: Komorbidite

^α Ki-kare testi, ^βFisher's exacttest, ^γFisher-Freeman-Halton test kullanılmıştır.

Aynı ilaçla devam eden olgular ile aynı grup içinde değişim yapılan olgular yatış gerektiren enfeksiyon, malignite, üveit, allerji, okült hepatit B, yandaş ilaç bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-18).

Tablo-18: Aynı ilaçla devam edenler ile aynı grup içinde değişim yapılan olguların istenmeyen olay/ yan etki ve yandaş ilaç kullanımı bakımından karşılaştırılması

		Aynı ilaçla devam n (%)	Aynı grup içinde değişim n (%)	p-değeri
Enfeksiyon	Yok	23 (92,0)	33 (97,1)	0,569 ^α
	Var	2 (8,0)	1 (2,9)	
Malignite	Yok	24(96,0)	34(100,0)	0,424 ^α
	Var	1(4,0)	0(0,0)	
Üveit	Yok	24(96,0)	28(82,4)	0,221 ^α
	Var	1(4,0)	6(17,6)	
Alerji	Yok	25(100,0)	30(88,2)	0,130 ^α
	Var	0(0,0)	4(11,8)	
Okült hepatit B	Yok	24(96,0)	34(100,0)	0,424 ^α
	Var	1(4,0)	0(0,0)	
Yandaş ilaç	Yok	11(44,0)	15(44,1)	0,382 ^β
	Nsaii	14(56,0)	16(47,1)	
	Kolşisin	0(0,0)	3(8,8)	

^α Fisher's exacttest, ^βFisher-Freeman-Halton test kullanılmıştır.

Aynı ilaçla devam eden olgularda ajanlar ile yatış gerektiren enfeksiyon, malignite, üveit, okült hepatit B gelişimi ve yandaş ilaç kullanımı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-19).

Tablo-19: Aynı ilaçla devam eden olguların biyolojik ajanlar ile istenmeyen olay/ yan etki ve yandaş ilaç bakımından karşılaştırılması

		Aynı ilaçla devam edenler			p-değeri
		Adalimumab n (%)	İnfliksımab n (%)	Etanercept n (%)	
Enfeksiyon	yok	6 (85,7)	6(100,0)	11(91,7)	1,000 ^a
	var	1(14,3)	0(0,0)	1(8,3)	
Malignite	yok	6(85,7)	6(100,0)	12(100,0)	0,526 ^a
	var	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)	
Üveit	yok	7(100,0)	6(100,0)	11(91,7)	1,000 ^a
	var	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	
Alerji	yok	7(100,0)	6(100,0)	12(100,0)	-*
	var	-	-	-	
Okült hepatit B	yok	7(100,0)	6(100,0)	11(91,7)	1,000 ^a
	var	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	
Yandaş ilaç	yok	4(57,1)	2(33,3)	5(41,7)	0,770 ^a
	nsaii	3(42,9)	4(66,7)	7(58,3)	
	kolşisin	-	-	-	

*Yeterli veri olmadığından karşılaştırılamamıştır.

^a Fisher-Freeman-Halton test kullanılmıştır.

Tedavi süresince aynı ilaçla devam edenlerde ajanlara göre yaş, ajan başlama yaşı ve tedavide kalma süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo-20).

Tablo-20:Aynı ilaçla devam edenlerde ajanlara göre yaş, ajan yaşı ve tedavide kalım süreleri karşılaştırılması

	Adalimumab		İnfliksımab		Etanercept		p
	n	Medyan(min-max)/ (Ortalama± SS)	n	Medyan(min-max)/ (Ortalama± SS)	n	Medyan(min-max)/ (Ortalama± SS)	
Yaş	7	49(36-61)	6	49(42-68)	12	49(30-69)	0,992 ^a
Ajan başlama yaşı	7	35(19-48)	6	34,5(26-53)	12	35(17-54)	0,398 ^b
Tedavide Kalım süreleri(ay)	7	161,67±3,96	6	*174,50(158-194)	12	169,17±8,19	0,979 ^a

*Olguların tamamı aynı ilaçla devam ettiği için tedavide kalım süre ortalaması hesaplanamamış ve medyan (min-max) değerleri verilmiştir.

^a Kruskal Wallis testi, ^bKaplan-Meier analizi ve Log-rank testi kullanılmıştır.

Aynı ilaçla devam edenlerde ajanlara göre cinsiyet, AS periferik tutulum, VKİ kategorisi, sigara maruziyeti, KMB durumu, HLA B27 durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde aynı ilaçla devam edenlerde cinsiyet, AS periferik tutulum, VKİ kategorisi, sigara maruziyeti, KMB durumu, HLA B27 durumuna göre tedavide kalma süreleri karşılaştırıldığında tedavide kalma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

4-TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada 1 veya daha fazla anti-TNF kullanan SpA olgularının 10 yıldan daha uzun süreli demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını inceledik.

AS'de erkek/kadın oranı 3/1 gibi rakamlar verilmekle birlikte (80–86) son yıllarda kadın AS oranında da artışlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranında 1,3/1 gibi bir daralma olduğunu gördük.

TNF inhibitörü (TNFi) başlanan SpA olgularında uzun dönemde primer veya sekonder yanıtızsızlık nedeniyle ikinci bir TNFi'ne geçiş olabilmektedir. Özellikle sekonder yanıtızsızlık durumunda ikinci bir TNFi akla daha yakın gelmektedir. Hunter ve ark.'nın (87) 1372 AS hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların %33,1'i (n=454) ilk anti-TNF'lerini kullanmaya devam etmiş, %40,7'si (n=559) ilk anti-TNF'i bırakmış ve yeni bir anti-TNF'e yeniden başlamamış ve %26,1'i (n=359) ikinci bir anti-TNF'e geçmiştir. Diğer çalışmalar bu yaklaşımı hastaların %13-39'unda bildirmiştir (88–90). Bizim çalışmamızda anti-TNF başlama yılları 2005-2010 yılları arasındadır ve 2019 yılına kadar TNFi dışında alternatif bir yolak (anti-IL-17) mevcut değildir. Çalışmamızda %40 olguda ikinci bir TNFi'ne geçiş olmuştur, %35,7 gibi yüksek bir oranda ise olgular başladığı TNFi ile devam etmiş ve bunlardan 2 hasta dışındakiler (7 yıl ve 8 yıl) ilk TNFi'ni 10 yıldan uzun süreli kullanmıştır.

Kalyoncu ve ark.'nın (91) 8454 RA, psoriasis, PsA ve AS hastalarına ilişkin analizinde ilk anti-TNF tedavi olarak etanercept (%50), adalimumab (%35) ve infliksimab (%15) kullanılmıştır. Çalışmamızda ilk biyolojik ajan olarak kullanılan ajanlar etanercept, infliksimab ve adalimumab olarak tespit edilmiştir.

Flouri ve ark.'nın (92) 1077 SpA hastasıyla yaptığı çalışmada 571 hastada AS, AS hastalarının yarısında periferik tutulum saptanmıştır. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda en sık tanı alt tipi AS (%87,2) bulunmuştur ve verilerine ulaşılabilen 61 AS hastasının %36,1'inde periferik tutulum olduğu saptanmıştır.

Özellikle 2002 yılından sonra TNFi başlamadan önce tüberküloz taraması önerilmiştir (93). Türkiye klavuzuna göre PPD $\geq$ 5 mm olduğunda izoniazid (INH) profilaksisi başlanması tavsiye edilmiştir (79). Çalışmamızda olguların %54,3'ünde PPD $\geq$ 5 mm saptanmış ve profilaksiye başlanmıştır.

Romatolojide AS, HLA-B27 doku grubu ilişkisi ile genetiği güçlü bir hastalıktır. Türkiye'de AS hastalarının %70'inden fazlasında HLA-B27 pozitif saptanırken, bu oran Avrupa'da %80'lerin üzerinde bulunmuştur (94). Çalışmamızda da bu oran %65,5 çıkmıştır ve HLA-B27 pozitifliği ile ilk tedavide kalım süreleri açısından bir anlamlılık görülmemiştir.

COMOSPA çalışması, SpA'lı hastalar arasında en yaygın KV risk faktörü olarak hipertansiyonu (%33,5) göstermiştir (95)(95). Benzer şekilde Çay ve ark.'nın (96) 1242 SpA hastasında yaptığı çalışmada hipertansiyon ve diyabet en sık görülen komorbiditelerdi. Çalışmamızda hastaların %48,6'sında KMB bulunduğu ve KMB'ler arasında DM ve HT yoğunlukta olarak görülmüştür ve bu sonuç literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamızda üç anti-TNF ajan arasında ilk ajanda tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer sonuçlar, SpA hastaları arasında kullanılan farklı anti-TNF ajanların ilaç sağkalım oranlarında herhangi bir farklılığın kaydedilmediği bir İspanyol çalışmasında (97) ve Paccou ve ark.'nın (98) çalışmasında (p=0,82) bildirilmiştir.

Jeong ve ark.'nın (99) 487 Koreli AS hastasıyla yaptığı çalışmada tedaviyi bırakma oranı infliksimab kullananlarda etanercept kullananlara göre daha yüksek saptanmış. Etanercept ve adalimumab kullanıcıları için, tek değişkenli analizde tedaviyi bırakma oranı anlamlı değil iken ($p=0,107$) çok değişkenli analizde anlamlılık saptanmış ($p=0,044$). Adalimumab ve infliksimab kullanıcıları arasında ise istatistiksel anlamlılık saptanmamış ($p=0,279$). PsA'lı 2301 hasta ile yapılan geniş bir kohort çalışmasında ise Anti-TNF α ajanlarının hiçbirini birinci basamak tedavi olarak diğerlerinden daha kalıcı bulunmamıştır (100). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde biyolojik ilaçlara göre hastaların ilk ajanda tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Sertolizumab pegol ve golimumab 2005-2010 yılları arasında Türkiye'de olmadığından bu 2 ilaçla ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

İlaçta sağkalım ilacın hem etkinliği hem de güvenliği açısından önemli bir veri kaynağıdır. SpA'da, Romatoid artrit'ten farklı olarak, alternatif biyolojik veya küçük molekül şansı daha azdır. Özellikle 2005-2010 yılları arasında başlanan tedavilerde 2019 yılına kadar TNFi dışında bir seçenek yoktu. AS hastalarında yapılan gözlemsel bir çalışmada (101) ilaç sağkalım süresi 4,3 yıl olarak bulunmuş, benzer şekilde, SpA hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada (102) ilk anti-TNF kürü için ilaç sağkalımı 15 ay bulunmuş olup, çalışmamızda ilk TNFi'de tedavide kalım süre ortalaması etanercept ile 102 ay, adalimumab ile 76 ay ve infliksimab ile 72 ay olarak daha yüksek bulunmuştur.

Glintborg ve ark.'nın (90,101) 842 AS ve 764 PsA hastasıyla yaptığı çalışmada erkek cinsiyette daha yüksek tedavide kalım görülmüştür. Yine literatürde tedavide kalım süresinin erkeklerde daha yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (92,103). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde ilk ajan olarak etanercept ve adalimumab kullanan erkek hastalarda tedavide kalım süresi daha uzun olarak saptandı ($p=0,022$, $p=0,046$). Ancak ikinci biyolojik tedavide adalimumab ve etanercept kullanan hastalarda

cinsiyete göre tedavide kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Erkeklerde tedavide kalım süresinin daha uzun olması erkeklerin alışkanlıklarını daha zor değiştirmeleri ve özellikle fibromyaljinin kadınlarda 7 kat daha fazla görülüp bunun ilaç memnuniyetsizliği, hastalık aktivasyonu olarak yorumlanmasıyla açıklanabilir.

Flouri ve ark.'nın (92) çalışmasında sadece aksiyel SpA olan olan hastalarda sadece periferik ($p=0,017$) ve kombine periferik ve aksiyel hastalığa ($p=0,003$) kıyasla daha uzun süreli anti-TNF sağkalım oranları elde edilmiştir. Çalışmamızda etanercept kullananlarda literatürle uyumlu olarak aksiyel SpA tanısı alanlarda periferik SpA tanısı alanlara göre tedavide kalım süresi daha uzun olarak saptandı ($p=0,021$).

Ancak literatürde AS periferik tutulum ile anti-TNF tedavide kalım arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Arends ve ark.'nın (104) AS hastasıyla yaptığı çalışmada ve Kristensen ve ark.'nın (105) çalışmasında AS'de periferik hastalık olanlarda daha yüksek anti-TNF kalıcılığı gözlenmiştir. Çalışmamızda ise AS periferik tutulumuna göre ilk biyolojik tedavide her üç ajanda ve ikinci biyolojik tedavi olarak etanercept kullananlarda tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Yüksek VKİ'nin, daha yüksek hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kısıtlama ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Singh ve ark.'nın (106) inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda VKİ artışı ile anti-TNF yanıtında azalma tespit edilmiştir. Benzer şekilde axSpA'lı hastalar üzerinde yapılan sistematik bir literatür derlemesinde, obezite ile ilişkili taranan 6 çalışmanın ($n=1333$) 5'inde obezite ile anti-TNF tedavi yanıtı arasında negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (107). Mease ve ark.'nın (108) 155 AS hastası içeren çalışmasında ilk anti-TNF kesilen hastalar, ilk anti-TNF tedavisine devam eden hastalara göre daha yüksek VKİ'ye sahipti ($p<0,001$). Bu hastaların başlangıçta obez olma olasılıkları da daha yüksekti ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda VKİ ile ilk biyolojik tedavide her üç ajanda ve ikinci biyolojik

tedavide etanercept kullananlarda tedavide kalım süresi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,147$, $p=0,614$). Özellikle son yıllarda PsA'da kilo verme ile hastalığın remisyona girme şansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Burada infliksimabda kilogram başına doz ayarlaması gerektiğinden dolayı farklı bir kategoride değerlendirilebilir.

Değiştirilemeyen faktörler arasında HLA-B27'nin anti-TNF tedavisine iyi bir klinik yanıt ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (90,100,101,109–111). Çalışmamızda ilk biyolojik tedavide her üç ajan ile ve ikinci biyolojik tedavide etanercept kullananlarda HLA B27'ye göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Villaverde-Garcia ve ark. (112) AS hastalarında sigara içmenin daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha fazla yapısal hasar ile ilişkisi bulunduğunu göstermiştir. Aynı zamanda başlangıç hastalık aktivitesi yüksekliği ile anti-TNF tedavide yüksek sağ kalım ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (110,111,113–115). Çalışmamızda ilk biyolojik ajan olarak etanercept kullananlarda sigara maruziyeti olanların olmayanlara göre tedavide kalım süresinin fazla olması sigara içenlerde yüksek başlangıç hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir. Ancak yine çalışmamızda ikinci biyolojik ajan olarak etanercept kullananlarda sigara maruziyeti olmayanlarda tedavide kalım süresi daha fazla saptanmıştır ($p=0,039$). Bu çelişkili durum ikinci anti-TNF tedavi öncesi daha düşük hastalık aktivitesi ve sigara maruziyeti olmayanların anti-TNF tedaviye yanıtının daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde anti-TNF tedaviye yanıtta sigara içmenin olumsuz bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (116,117) anti-TNF ilaçlara yanıtın sigara içme durumuna göre farklılık göstermediğini bildirilen çalışmalar da mevcuttur (118–121). Tüm bunların dışında sigaranın TNFi ile beraber tüberküloz ve diğer enfeksiyon hastalıkları riskini arttırdığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki çelişkili sonuçlara dayanarak sigara içme ve anti-TNF'e yanıt ve tedavide kalım süreleri arasındaki ilişkinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde birinci, ikinci ve hatta üçüncü anti-TNF kürleri ile tedavide sağ kalım süreleri arasında çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Rosales-Alexander ve ark.'nın İspanyol emAR II çalışmasında (122) birinci, ikinci ve üçüncü anti-TNF kürleri için ortalama ilaç sağkalımı arasında fark yoktu (84,4 ay, 70,2 ay ve 64,8 ay; $p=0,315$). Benzer şekilde, farklı anti-TNF ajanlar arasında ortalama ilaç sağkalımında da herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Gulyas ve ark.'nın ise (123) AS hastalarında birinci basamak anti-TNF'lerin genel sağkalım sürelerini, ikinci basamak anti-TNF'lerden daha iyi ($p = 0,05$) bulmuştur. Birinci basamakta kullanılan anti-TNF'ler karşılaştırıldığında, en uzun kalıcılık süreleri etanercept (66,8 ay) ve adalimumab (66,6 ay) ve) ile gözlenmiştir. Çalışmamızda İspanyol emAR II çalışmasına benzer şekilde tedavide kalım süreleri bakımından birinci biyolojikte kalım süresi (ortalama 16,00 ay) ile ikinci biyolojikte kalım süresi (ortalama 12,00 ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,73$). Ajanlara göre tedavide kalım süreleri karşılaştırıldığında birinci ve ikinci tedavide etanercept, infliximab ve adalimumab arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,120$, $p=0,053$).

TNFi ilk başlandığında hiç etki göstermediyse primer yanıtızlık, başta etkili ancak zamanla etki kaybı görülüyorsa sekonder yanıtızlık olarak değerlendirilir. Sekonder yanıtızlıkta bu ajanlara zaman içinde anti-drug antibody (ADA) antikorı gelişebilir. Rosales-Alexander ve ark.'nın (122) en az bir anti-TNF ajan alan toplam 467 SpA hastası ile yaptığı çalışmada ilk kürde anti-TNF ajanları değiştirmenin ana nedenleri primer ve sekonder yanıtızlık ve yan etkilerdi (%40, %30). Benzer şekilde, ikinci anti-TNF kürü sırasında geçiş nedenleri %48'inde primer ve sekonder yanıtızlık ve %28'inde yan etkiler olmuştur. AxSpA ile yapılan başka bir çalışmada etkisizlik ve yan etkiler en sık tedavi bırakma nedeniydi (124). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak ilk biyolojik tedavi ve ikinci biyolojik tedavide en sık değişme nedeni yanıtızlık olarak saptandı ve değişme nedenleri bakımından birinci ve ikinci anti-TNF tedaviler arasında anlamlı farklılık yoktu.

Gulyas ve ark.'nın (123) çalışmasında 175 hasta anti-TNF kullanmaktaydı ve bunların 77'si en az iki anti-TNF almıştı. Hastaların ilk anti-TNF'e başlama yaşı, değiştirmeyenlere kıyasla değiştirenler arasında daha yüksekti ($p = 0,049$); bunun dışında cinsiyet, hastalık süresi ve başlangıçtaki hastalık aktivitesinin ilaç değiştirme üzerinde etkisi yoktu. Benzer şekilde Mease ve ark.'nın (108) çalışmasında ilk anti-TNF kesilen hastalar ilk tedavilerine devam eden hastalara göre daha yaşlıydı ($p= 0,04$). Çalışmamızda ise aynı ilaçla devam edenler ile aynı grup içinde ajan değiştirenler hasta yaşı ve ilk anti-TNF'e başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,514$, $p=0,339$). AS başlangıç yaşı ortalama 24-25 yaştır, ancak tanı gecikmesi halen önemli bir sorundur. Tanı ve tedavi gecikmesi hasar riskini de arttırmaktadır, özellikle aktif hastalarda erken dönem TNFi tedavisi bu sürece etkili olabilir.

Çalışmamızda tedavi süresince aynı ilaçla devam eden hastalar ile aynı grup içinde anti-TNF ajan değişimi yapılanlar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında kadınlarda anti-TNF içinde ajan değişim sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Bu farkın literatürle benzer şekilde anti-TNF tedavide kalım süresinin kadınlarda daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Busquets ve ark.'nın (125) tedavi bırakma ile yaş ilişkisini araştırdığı çalışmalarında hipertansiyon gibi komorbiditelerin yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi arasında ilişki saptanmış. Çalışmamızda ise aynı ilaçla devam eden olgular ile aynı grup içinde değişim yapılan olguların KMB ile tedavide kalma süreleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde ilk biyolojik tedavide ve ikinci biyolojik tedavide KMB ile tedavide kalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

2010 yılında, randomize plasebo kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde (126) anti-TNF kullanmayan SpA hastalarında %0 ile %0,9 arasında

ciddi enfeksiyon riski görülürken, kullananlarda ciddi enfeksiyon riski %0 ile %2,9 arasında görülmüş olup ve ciddi enfeksiyon oranı her iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır. Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analizde (127,128) benzer sonuçlar gözlenmiş ve bu hastalarda anti-TNF tedavisiyle ilişkili enfeksiyon riskinde artış olmadığı doğrulanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aynı ilaçla devam eden olgular ile aynı grup içinde değişim yapılan olgularda yatış gerektiren enfeksiyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,569$). Benzer şekilde aynı ilaçla devam edenlerde ajanlar ile yatış gerektiren enfeksiyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$).

2009 yılında 18 randomize kontrollü çalışmanın ($n = 8808$) dahil edildiği literatür taramasında (129) anti-TNF tedavi ile ölüm, ciddi advers olaylar, ciddi enfeksiyon, lenfoma veya diğer kanserler için artmış risk tespit edilmemiştir. Kayıtlardan devam eden yayınlar da güven verici olmuştur. Anti-TNF tedavi alan 10.815 hastayı içeren 19.591 RA hastasında lenfoma üzerine yapılan bir çalışmada, anti-TNF tedavisi ile lenfoma insidansında bir artış bulunamamıştır (130). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aynı ilaçla devam eden olgular ile aynı grup içinde değişim yapılan olgularda malignite yönünden anlamlı artış bulunamamıştır ($p=0,424$) Benzer şekilde aynı ilaçla devam edenlerde ajanlar ile malignite açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,526$).

Sonuç olarak çalışmamızın retrospektif çalışma olması ve örneklem sayısının nispi düşüklüğü çalışma yeterliliğini sınırlandırmış olabilir.

Yaklaşık 20 yıllık bir geçmişe sahip olan anti-TNF tedavilerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili kısa süreli verilere rastlanırken uzun vadeli etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. Literatürde benzer çalışmalara rastlansa da değerlendirilen parametreler ve takip süresi sınırlıdır. Bu çalışmamız literatürden farklı olarak 10 yıldan daha uzun süreli takip olması, TNFi tedavide sağ kalım sürelerinin uzun olması ve klinik uygulama ortamı nedeniyle yararlı bilgiler sağlayabilir.

4-KAYNAKLAR

1. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):689–93.
2. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):905–10.
3. Tomero E, Mulero J, de Miguel E, et al. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):353–60.
4. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, et al. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):943–8.
5. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1462–6.
6. Paramarta JE, De Rycke L, Heijda TF, et al. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of peripheral arthritis in spondyloarthritis patients without ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1793–9.
7. Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):12–20.
8. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000–8.
9. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1356–65.
10. Fitzgerald O. Psoriatic arthritis synovial histopathology: commentary on the article by Kruithof and colleagues. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):124–5.
11. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):966–75.
12. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):99–109.
13. Yeremenko N, Noordenbos T, Cantaert T, et al. Disease-specific and inflammation-independent stromal alterations in spondylarthritis synovitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):174–85.
14. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet (London, England)*.

- 2011;377(9783):2127–37.
15. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):377–83.
 16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
 17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83.
 18. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, et al. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012;71(1):56–60.
 19. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):135–45.
 20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of Spondylo Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31.
 21. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78.
 22. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med*. 2017;17(1):65–70.
 23. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2185–92.
 24. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):392–7.
 25. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(1):10–4.
 26. Iyer P, Hwang M, Ridley L, Weisman MM. Biomechanics in the onset and severity of spondyloarthritis: a force to be reckoned with. *RMD open*. 2023;9(4).
 27. Bleil J, Sieper J, Maier R, et al. Cartilage in facet joints of patients with ankylosing spondylitis (AS) shows signs of cartilage degeneration rather than chondrocyte hypertrophy: implications for joint remodeling in AS. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):170.
 28. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973;288(14):704–6.
 29. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature*. 1973;242(5393):121.

30. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007;39(11):1329–37.
31. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims A-M, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(2):123–7.
32. Chyuan I-T, Chen J-Y. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2403935.
33. Antoniou AN, Lenart I, Kriston-Vizi J, et al. Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):74–82.
34. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994;180(6):2359–64.
35. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63(5):1099–112.
36. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Apr;43(4):720–34.
37. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(9):1320–31.
38. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9):351.
39. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61–6.
40. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1195–9.
41. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68(6):1415–21.
42. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet (London, England).* 1999;354(9191):1687–90.
43. McGonagle D, Emery P. Enthesitis, osteitis, microbes, biomechanics, and immune reactivity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2302–4.
44. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12(4):665–81.
45. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for

- different digit diseases. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):333–40.
46. Olivieri I, Padula A, Scarano E, Scarpa R. Dactylitis or “sausage-shaped” digit. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1217–22.
 47. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):955–9.
 48. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241–9.
 49. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414–7.
 50. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Suppl 41):S41-7.
 51. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. 2006;25(1):24–9.
 52. Miller JM, Sproule BJ. Pulmonary function in ankylosing spondylitis. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:376–82.
 53. Feltelius N, Hedenström H, Hillerdal G, Hällgren R. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(9):736–40.
 54. Seçkin U, Bölükbaşı N, Gürsel G, et al. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4):503–6.
 55. Lee S-H, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1689–92.
 56. Coşkun BN, Yağız B, Çorabay SG, Pehlivan Y, Dalkılıç E. Anti-TNF treatment in ankylosing spondylitis patients with chronic kidney disease: Is it effective and safe? *Eur J Rheumatol*. 2022;9(2):68–74.
 57. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):524–30.
 58. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):440–5.
 59. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2319–24.
 60. Kilic E, Ozgocmen S. Bone mass in axial spondyloarthritis: A literature review. *World J Orthop*. 2015;6(2):298–310.
 61. Van Looveren E, Bilterys T, Munneke W, et al. The Association between Sleep and Chronic Spinal Pain: A Systematic Review from the Last Decade. *J Clin Med*. 2021;10(17).

62. Haugeberg G, Hoff M, Kavanaugh A, Michelsen B. Psoriatic arthritis: exploring the occurrence of sleep disturbances, fatigue, and depression and their correlates. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):198.
63. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
64. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904.
65. Robinson PC, Bird P, Lim I, et al. Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). *Int J Rheum Dis*. 2014;17(5):548–56.
66. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):411–27.
67. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):393–404.
68. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9570):1379–90.
69. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34.
70. Bruner V, Atteno M, Spanò A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(3):92–101.
71. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1175–85.
72. Kaymakçalan Z, Sakorafas P, Bose S, et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clin Immunol*. 2009;131(2):308–16.
73. De Simone C, Amerio P, Amoruso G, et al. Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1673–82.
74. Deeks ED. Certolizumab Pegol: A Review in Inflammatory Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2016;30(6):607–17.
75. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):453–66.
76. Guan M, Wang J, Zhao L, et al. Management of hip involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1115–20.
77. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10214):2108–17.
78. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004–13.
79. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1129,

Ankara, 2019.

80. Hill HF, Hill AG, Bodmer JG. Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B27. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(3):267–70.
81. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in rochester, minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1992;35(12):1476–82.
82. Gran JT, Ostensen M, Husby G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1985;12(1):126–9.
83. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1900–4.
84. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis--an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol*. 1988;15(8):1234–8.
85. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1649–52.
86. Masi AT, Wilkins WR. Does male:female sex ratio in ankylosing spondylitis change with age? *J Rheumatol*. 1996;23(5):947–8.
87. Hunter T, Schroeder K, Sandoval D, Deodhar A. Persistence, Discontinuation, and Switching Patterns of Newly Initiated TNF Inhibitor Therapy in Ankylosing Spondylitis Patients in the United States. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):207–15.
88. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):897–900.
89. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1149–55.
90. Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382–90.
91. Kalyoncu U, Ertenli AI, Küçükşahin O, et al. Switching between biological DMARDs and associated reasons in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis treatments: TReasure study-real life data. *Ulus Romatoloji Derg*. 2019;11(1):1–9.
92. Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, et al. Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence. *J Rheumatol*. 2018;45(6):785–94.
93. Sanduzzi A, Bocchino M, Atteno M, et al. Screening and monitoring of latent tubercular infection in patients taking tumor necrosis factor- α

- blockers for psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:82–5.
94. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Jt bone spine.* 2008;75(3):299–302.
 95. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1016–23.
 96. Çay HF, Alkan M, Yurdakul FG, et al. Real-life data on the comorbidities in spondyloarthritis from our multicenter nationwide registry: BioStar. *Arch Rheumatol.* 2023 ;38(3):333–46.
 97. Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
 98. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology.* 2011;50(4):714–20.
 99. Jeong H, Eun YH, Kim IY, et al. Drug survival of tumor necrosis factor α inhibitors in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *Korean J Intern Med.* 2018;33(2):407–16.
 100. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research.* 2019;8.
 101. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):2002–8.
 102. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):714–20.
 103. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv38–46.
 104. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R94.
 105. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, et al. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(10):1362–9.
 106. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195123
 107. Zurita PA, Urrego CL, Guillén CA, Kanaffo S, Navarro-Compán V. Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with

- axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1673–86.
108. Mease PJ, van der Heijde D, Karki C, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitor Discontinuation in Patients with Ankylosing Spondylitis: An Observational Study From the US-Based Corrona Registry. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):537–50.
 109. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, Safety, and Predictors of Good Clinical Response in 1250 Patients Treated with Adalimumab for Active Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801–8.
 110. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, et al. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1418–26.
 111. Yahya F, Gaffney K, Hamilton L, et al. Tumour necrosis factor inhibitor survival and predictors of response in axial spondyloarthritis—findings from a United Kingdom cohort. *Rheumatology*. 2018;57(4):619–24.
 112. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):569–83.
 113. Rudwaleit M. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):665–70.
 114. Sieper J, Landewé R, Magrey M, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000917.
 115. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw open*. 2022;5(3):e222312.
 116. Glinborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):659–68.
 117. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096–106.
 118. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, et al. Impact of Smoking in Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Axial Spondyloarthritis: Methodologic Considerations for Longitudinal Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):591–9.
 119. Kydd ASR, Chen JS, Makovey J, et al. Smoking did not modify the effects of anti-TNF treatment on health-related quality of life among Australian ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2015;54(2):310–7.
 120. Hernandez M V, Sanchez-Piedra C, Garcia-Magallon B, et al. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in a

- real-world setting: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Rheumatol Int*. 2019;39(3):509–15.
121. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, et al. Smoking status and cause-specific discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):177.
 122. Rosales-Alexander JL, Balsalobre J, Pérez-Vicente S, Magro-Checa C. Drug survival of anti-tumour necrosis factor α therapy in spondyloarthropathies: results from the Spanish emAR II Study. *Rheumatology*. 2015;54(8):1459–63.
 123. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, et al. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(S1):93–100.
 124. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343–50.
 125. Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology*. 2011;50(11):1999–2004.
 126. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1756–61.
 127. Hou L, Jiang G, Chen Y, et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis—a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):234–43.
 128. Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):439–50.
 129. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1136–45.
 130. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1433–9.

5-TEŞEKKÜR

Öncelikle tez sürecinde beni destekleyen, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Ediz Dalkılıç'a, tezin planlanma aşamasında çokça desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Belkıs Nihan Coşkun'a,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta Uzm Dr Elif Çelenk ve Uzm Dr Ulviyya Hasanzade olmak üzere asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, bilgi işlem çalışanları ve personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip canım annem, babam ve kardeşlerime,

Bu zorlu uzmanlık sürecinde sabrı, anlayışı ve her daim pozitif bakış açısıyla desteğini çokça hissettiğim canım eşime ve hayatımızı çok daha değerli hale getiren biricik oğlumuz Enes'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

6-ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlköğretimimi 2000-2007 yılları arasında Bursa Emek İlköğretim Okulu'nda ve lise eğitimimi 2007-2011 yılları arasında Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2018 yılında mezun oldum. Temmuz 2019'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

